

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790104

研究課題名(和文)多機能性医薬素材としてのジアミノピメリン酸類の創製と活性評価

研究課題名(英文) Preparation and evaluation of diaminopimelic acid derivatives as multifunctional pharmaceutical materials

研究代表者

齋藤 有香子 (SAITO YUKAKO)

東北薬科大学・薬学部・助手

研究者番号：30364409

研究成果の概要(和文): *meso*-ジアミノピメリン酸(*meso*-DAP)は細菌の細胞壁の構成成分であるアミノ酸であり, 自然免疫応答や新規抗生物質探索の上で盛んに研究が行われている. 本研究では(1)セリンを出発原料とした *meso*-DAP の簡便な合成法の開発 (2)官能基含有 *meso*-DAP 誘導体の合成 (3) *meso*-DAP 含有ペプチドの合成を行った.

研究成果の概要(英文): A naturally occurring amino acid, *meso*-diaminopimelic acid (*meso*-DAP) is also an essential component of the peptidoglycan of most pathogenic bacteria and has been studied extensively on the innate immune response. We describe (1) straightforward synthesis of *meso*-DAP (2) functional group-containing *meso*-DAP derivatives (3) synthesis of *meso*-DAP-containing peptides.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：6801

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学, アミノ酸, クロスメタセシス反応, 生理活性, 自然免疫

1. 研究開始当初の背景

細菌の細胞壁にはペプチドグリカン(PGN)とよばれる糖ペプチドリリン脂質高分子が存在する. この PGN が細胞膜の外側を取り囲んで外壁を形成し, 膜を安定させている. 細胞壁の生合成酵素に結合し阻害する分子から新型の抗生剤が見つかる

期待が持たれ, その生合成過程の研究が活発に展開されてきた. PGN は *N*-アセチルグルコサミン(GlcNAc)と *N*-アセチルムラミン酸(MurNAc)が交互に並んだグリカン鎖と, ムラミン酸に結合したペプチド鎖から構成されている. グラム陰性菌のペプチド鎖は L-Ala- γ -D-Glu-*meso*-DAP-D-Ala から

構成されており *meso*-ジアミノピメリン酸 (DAP)が他のペプチド鎖と架橋することにより網状の強固な構造を形成している。哺乳類には DAP 生合成経路が存在しないことから、新規抗生物質探索の上で DAP 生合成阻害剤が活発に研究されている。

また、細胞内でアポトーシスなどにかかわるタンパク質の 1 つである Nod (nucleotide-binding oligomerization domain) は、グラム陰性菌のペプチドグリカンの *iE*-DAP (γ -D-Glu-*meso*-DAP)や MDP (ムラミルジペプチド) 構造に应答することが明らかとなっている。すなわち、Nod は NF- κ B を活性化し、炎症性サイトカイン、ケモカインなどを発現することにより生体防御反応を示し、さらにアレルギー性疾患との関与も示唆されている。このようなことから *meso*-DAP を含有するペプチド類は非常に興味ある化合物となった。

2. 研究の目的

当研究室ではこれまでに、*cis*-1,4-diacetoxy-2-cyclopentane から DAP の立体異性体(*meso*-DAP, *L,L*-DAP, *D,D*-DAP), さらに *meso*-DAP の 4 箇所の保護基が全て異なる orthogonally protected *meso*-DAP を合成しており、さらにその中間体から免疫賦活剤である FK-565 の合成も達成している。しかし本法は工程数が長く、各種官能基含有 DAP 誘導体合成には適さないことから、新たな簡便な合成法の開発を目指す。また、得られた DAP 誘導体から強い Nod1 刺激活性を持つ *N*-アシル-*iE*-DAP と、各種官能基導入 DAP 誘導体の合成を行う。

3. 研究の方法

セリンから容易に合成できる Garner アルデヒドを各種官能基変換し、グラップス触媒を用いたクロスメタセシス(CM)反応

を鍵反応として基本骨格を構築する。さらに保護基が異なる *meso*-DAP 誘導体を合成する。得られた *meso*-DAP 誘導体から一方のアミノ酸ユニットの側鎖を伸長することにより *N*-アシル-*iE*-DAP を合成する。

新規 *meso*-DAP 誘導体の合成として CM 反応で得られた二重結合を足掛かりにエポキシ化を行う。また、CM 反応の基質にヒドロキシ基を導入することにより官能基化された *meso*-DAP 誘導体の合成を検討する。

4. 研究成果

(1)*meso*-DAP の合成

グラップス触媒を用いて Garner アルデヒド由来のビニル体と *N*-Cbz-アリルグリシンエステルとのクロスメタセシス(CM)反応を行った。CM 反応の問題点はヘテロメタセシスとホモメタセシス(副反応)が競争反応することである。そこで、アリルグリシンを過剰量用いたところ、中程度の収率で望むヘテロカップリング体が得られた。収率の向上を目的として、ビニル体のオレフィンの末端に各種官能基(ヒドロキシメチル基, エステル基, メチル基, フェニル基)を導入し、それぞれアリルグリシンとの CM 反応を行った。ヒドロキシメチル基, エステル基においてはカップリング体はほとんど得られず、メチルエステル体が最も高収率(75%)であった。また、種々のグラップス触媒を検討した結果、第二世代グラップス触媒が最も収率良くヘテロカップリング体を与えた。続いて、白金触媒により二重結合を水素還元し、トシル酸で加水分解しアルコール体とした。TEMPO 試薬を用いてカルボン酸とし、当研究室で開発した縮合剤である 1-*tert*-butyl-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-

dihydroisoquinoline を用いてベンジルエステル化を行い，アミノ基，カルボキシル基が保護された *meso*-DAP を合成した．

(2)官能基導入 *meso*-DAP 誘導体の合成

エポキシ含有 *meso*-DAP の合成検討
CM 反応で得られたヘテロカップリング体を加水分解によりアルコール体とし，二重結合に対して MCPBA を用いたところ，エポキシ体とそのジアステレオマーが 28%，21% の収率で得られた．Shi 不斉エポキシ触媒やバナジウムオキシアセトナートではエポキシ化はほとんど進行しなかった．ジアステレオ選択性の向上を期待してアルコール体のヒドロキシ基を TBDMS で保護した後にエポキシ化を行ったが，収率，選択性ともに向上しなかった．

ヒドロキシ基含有 *meso*-DAP の合成

Garner アルデヒド由来のビニル体と，同じく Garner アルデヒド由来のアリルアルコール体との CM 反応を行い，低収率ながらヘテロカップリング体を得た．基質の嵩高さが低収率の原因と考え，ビニル体を加水分解し，ビニルグリシノール体としてから CM 反応を行ったところ，収率は中程度(67%)まで改善した．前述した(1)*meso*-DAP の合成と同様に，カップリング体を還元，加水分解，酸化によりカルボン酸とし，TMS ジアゾメタンでメチルエステル体とし，3-ヒドロキシ *meso*-DAP を合成した．

(3) *N*-アシル-*iE*-DAP の合成

meso-DAP の一方のアミノ基のみを脱保護し，EDC によりグルタミン酸エステルと縮合させジペプチド体とした．さらにオクタン酸クロライド，およびミリスチン酸クロライドによりグルタミン酸のアミノ基をアシル化し，カプリロイル *iE*-DAP，およびミリストイル *iE*-DAP を

合成した．

5．主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

- 1) Saito, Y.; Yoshimura, Y.; Takahata, H.
Chemoselective
O-*tert*-butoxycarbonylation of phenols using 6,7-dimethoxyisoquinoline as a novel organocatalyst, *Tetrahedron Lett.*, 51, 2010, 6915-6917, 査読有
- 2) Saito, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.
Carboxamidation of carboxylic acids with 1-*tert*-butoxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (BBDI) without base
Tetrahedron, 64, 2008, 11129-11135, 査読有

[学会発表](計6件)

- (1) 斎藤有香子，吉村祐一，高畑廣紀
クロスメタセシス反応を用いた官能基導入 *meso*-ジアミノピメリン酸の合成研究，日本薬学会第 131 年会，平成 23 年 3 月，静岡
- (2) Yukako Saito, Tomokazu Watanabe, Yuichi Yoshimura, Hiroki Takahata
Synthesis of *meso*-diaminopimelic acid and its application to the biologically active peptides, *Pacificchem* 2010, December, 2010, Hawaii, U.S.A.
- (3) 斎藤有香子，吉村祐一，高畑廣紀
6,7-ジメトキシイソキノリンを有機触媒とするフェノール類の Boc 化反応，第 3 回有機触媒シンポジウム 2010 年 9 月，仙台
- (4) 斎藤有香子，吉村祐一，高畑廣紀
電子供与基置換イソキノリンを触媒と

するフェノール類の Boc 化反応, 日本ブ
ロセス化学会 2010 サマーシンポジウム,
2010 年 7 月, 東京

- (5) 齋藤有香子, 吉村祐一, 高畑廣紀
イソキノリン類を触媒として用いるフ
ェノール類の Boc 化反応, 日本薬学会第
130 年会, 2010 年 3 月, 岡山

- (6) 齋藤有香子, 佐藤祐美, 今堀龍志, 吉村
祐一, 高畑廣紀
クロスマタセシス反応を用いる *meso*-ジ
アミノピメリン酸誘導体の合成とその
応用, 第 35 回反応と合成の進歩シンポ
ジウム, 2009 年 11 月, 金沢

- (7) 齋藤有香子, 佐藤祐美, 今堀龍志, 吉村
祐一, 高畑廣紀
meso-ジアミノピメリン酸誘導体の合成
研究, 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3
月, 京都

- (8) 齋藤有香子, 渡辺公和, 佐藤祐美, 今堀
龍志, 吉村祐一, 高畑廣紀
meso-ジアミノピメリン酸類の新規合成
法の開発と生理活性ペプチド合成への
応用, 第 50 回天然有機化合物討論会,
2008 年 10 月, 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 有香子 (SAITO YUKAKO)

東北薬科大学・薬学部・助手

研究者番号: 30364409

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者