

審査の結果の要旨

氏名 王 思遠

王 思遠は「Generation of Robust *trans*-Amide Helix by Using Bicyclic β -Proline Oligomers (二環性 β -プロリンオリゴマーによる剛直なトランスアミドヘリックスの創製)」と題し、以下の研究をおこなった。

1. 二環性 β -プロリンオリゴマーによる剛直なトランスアミドヘリックスの創製

非天然アミノ酸である β -アミノ酸がヘリックス構造を取ることが示されている。一方で、溶媒環境に影響されない規則構造の構築は困難な問題である。このためには、アミド水素を持たない非水素結合性の 3 級アミドを用い、アミドのシス-トランス平衡を制御することが必要である。二環性の 7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン骨格を有する β -アミノ酸の C4-橋頭位に置換基を導入したオリゴマー (図 1(a)) はシスアミド体を選択的に取ることが当研究室により報告されている。本研究では、C1-橋頭位に置換基を導入し、トランスアミド体に平衡を偏らせた (図 1(b)) オリゴマーを創製することとした。トランスアミドヘリックスはシスアミドヘリックスと全く異なる二次構造を取ると予想される。そこで、C1 位に置換基を有する二環性 β -プロリンオリゴマー ((*R*)-1, 2, 3, 4, 6, 8、図 1(c)) の合成法を確立し、構造研究を行うことを目的とした。

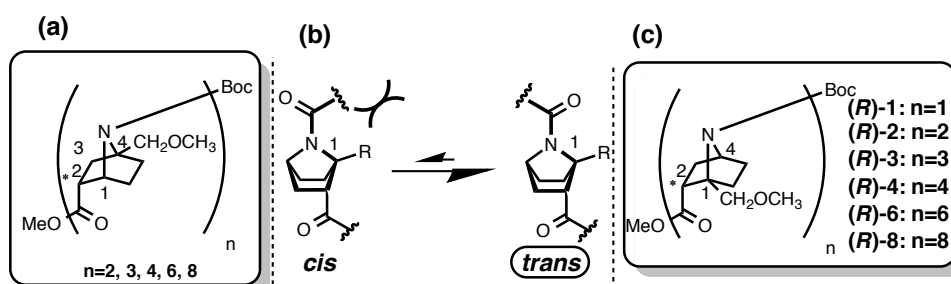
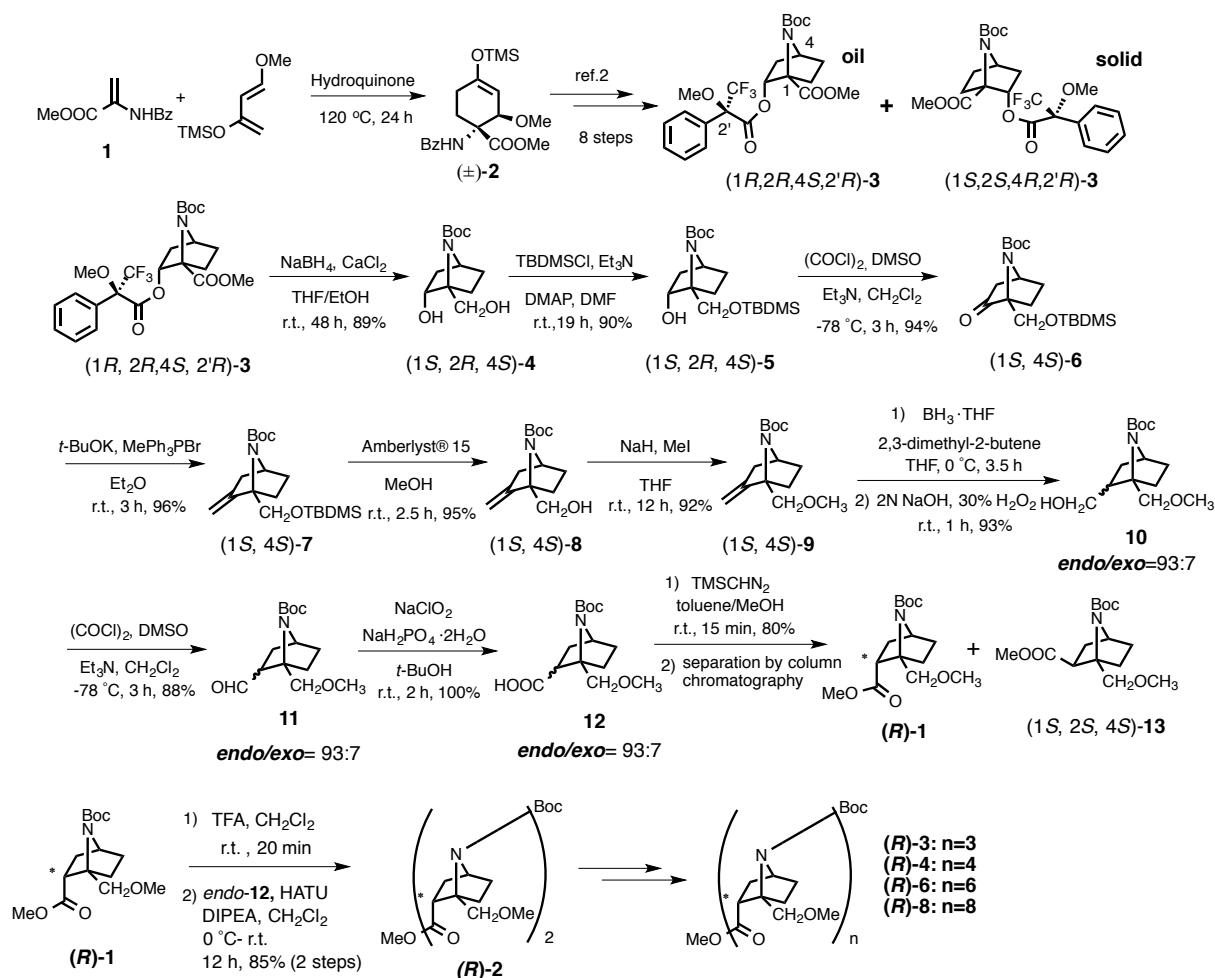


図 1

β -アミノ酸単位の合成法を初めて確立した (スキーム 1)。MTPA エステルを持つ 2 つのジアステレオマー (1*R*,2*R*,4*S*,2'*R*)-3 と (1*S*,2*S*,4*R*,2'*R*)-3² は *n*-オクタンを用いた再結晶により分離した。還元によりジオール 4 を得た後、1 級アルコールを TBDMS 基により保護した。2 級アルコールを酸化してケトン 6 にした後、Wittig 反応により *exo*-オレフィン 7 を得た。TBDMS 基を Amberlyst-15 により脱保護し、メチルエーテル化して 9 とした。さらに、BH₃·THF と 2,3-ジメチル-2-ブテンを用いた立体選択的なヒドロホウ素化により 10 を得た。アルコールを酸化し、カルボン酸にした後エステル化して精製することでキラルなアミノ酸誘導体(*R*)-1 を得た。HATU を用いた液相法により 2、

3、4、6、8 量体のオリゴマーを得た。



スキーム 1

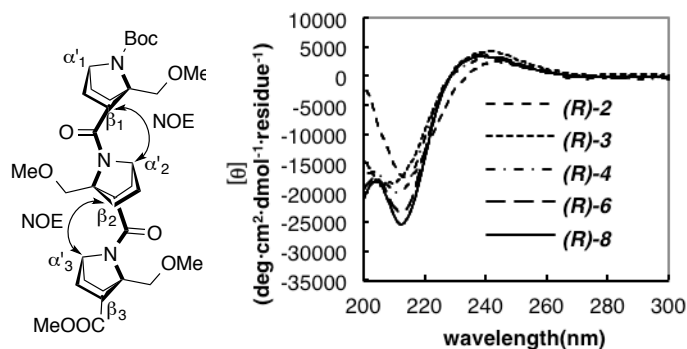


図 2 (a) (R)-3 の残基間 NOE (b) (R)-2, (R)-3, (R)-4, (R)-6, (R)-8 のメタノール中の CD スペクトル

結晶構造解析に成功し、これらの全てのアミドがトランス構造を取ることを明らかにした。また、全ての化合物で主鎖のコンホメーション（二面角）が一定であった。円二色性（CD）スペクトルからも、オリゴマーの鎖長によらず一定の構造を取る事が示唆された。8 量体 (R)-8

次に、合成したオリゴマーの溶液および結晶構造を調べた。様々なプロトン性および非プロトン性溶媒中で 2D-NMR を測定したところ、いずれの場合もトランスアミド構造を取ることが分かった(図 2(a))。シスアミド体コンホマーは観測されなかった。2 量体 (R)-2 や *p*-ブロモベンズイル基を N 末に持つ 3 量体 *p*-BrBz-(R)-3-OH などの X 線

の構造計算より、左巻きのヘリックス構造を取ることが示唆された。

2. オリゴマー構造に対する水素結合の効果の調査

1.で述べたオリゴマーの誘導体について、残基間水素結合が規則構造におよぼす効果についても検討した。

以上の業績は、薬学分野における構造有機化学やメデイシナル化学の基礎の進歩に有意に貢献するものであり、薬学（博士）の授与に値するものと考えられる。