

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成31年度（2019年度）研究進捗評価用〕

平成28年度採択分
平成31年3月19日現在

糖ペプチドを含有する大・中分子の合成を指向した
革新的合成触媒の開発
Innovative catalysts for the synthesis of large-
and medium-sized molecules bearing glycopeptides

課題番号：16H06384

竹本 佳司 (Takemoto, Yoshiji)

京都大学・大学院薬学研究科・教授



研究の概要（4行以内）

アミノ酸や糖類から構成される「大・中分子」を大量かつ安価に化学合成することは現在でも容易ではなく、多くの課題を残しています。我々はこれら課題を解決する手段として“合成触媒”に着目し、バイオ医薬やDDS志向医薬を含め今後需要が増すと予想される大・中分子を精密合成するための触媒先導型合成手法の確立を目指します。

研究分野：有機合成化学

キーワード：合成化学、中分子、触媒、糖、ペプチド

1. 研究開始当初の背景

著者らは、これまで有機合成化学的手法、例えば不斉有機触媒や不斉金属触媒を用いた不斉触媒反応を独自で開発し、医薬品や生物活性天然有機化合物の不斉合成研究を行ってきた。特に不斉合成に威力を発揮する不斉触媒反応はこれまでに数多く開発されており、小分子化合物の全合成研究には欠かせない存在となっている。一方、最近認可されている医薬品の中には、抗体や核酸などの大分子医薬品が急増しており、それらはもっぱら生物学的手法を利用して合成されている。その最大の理由は、タンパク質、核酸、糖鎖といった大分子化合物を簡便かつ効率的に化学合成する方法論が極めて少ないからである。しかし、このような生物学的手法を用いて供給される高分子医薬品は、(1)単一化合物として純粋に合成できない、(2)値段が高価である、(3)構造修飾が容易でない、など幾つかの課題がある。医薬品の製造という観点のみならず、今後の生命科学の発展を支えるためにも、所望の位置を化学修飾した糖タンパク質や受容体などを純粋に、また簡便かつ経済的に化学合成する優れた方法論を確立することは喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本課題では、アミノ酸や糖類を含有し分子量が中～大の化合物を効率的に合成しうる触媒と触媒反応を新たに開発し、それらを任意に組み合わせることで所望の人工修飾した大・中分子を精密合成するための革新的な有機合成化学的手法を確立する。これらの研

究により、単一構造を持つ純粋な生体機能分子を化学合成し、社会ニーズに合致した量の提供が可能な製造基盤技術を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

ホウ酸、水素結合供与体、ハロゲン結合供与体、超原子価元素等の各種新規触媒を独自で開発し、ペプチド・タンパクおよびオリゴ糖・糖鎖の革新的化学合成法の開発研究を実施する。具体的には、(1)革新的なペプチド鎖連結法の開発、(2)触媒的なペプチド形成反応の開発、(3)新触媒を用いた *o*-および *N*-グリコシド合成と糖ペプチド合成、(4)アセタール結合を含有する中分子配糖類縁体の全合成を確立する。

4. これまでの成果

1) 革新的なペプチド鎖連結法の開発

(i)不飽和カルボン酸と RONH_2 の不斉アザ-マイケル反応が独自で開発したチオ尿素・ボロン酸触媒と1当量の安息香酸の存在下で高エナンチオ選択的に進行することを見出した。(ii)本法をフマル酸モノエステルに適用し、KAHA法の基質 *N*-(OH)-アスパラギン酸の触媒的不斉合成 (>85% ee 付加体)を達成し、KAHA法によるペプチド合成にも成功した。(iii) α -ケト- β -アミノ酸と第一級あるいは第二級アミノ基を持つC末保護アミノ酸を *t*BuOOH処理するだけで、ペプチドを高収率で合成できることを見出した。本連結法は、*N*-(OH)-アミノ酸が不要な点と第二級アミンから第三級アミドが合成可能な点で、KAHA法を凌駕

するより直接的なペプチド鎖連結法である。(iv)酸化試薬を $\text{ArI}(\text{OAc})_2$ に変更することでアルコールとのエステル化反応を達成した。

2) 触媒的ペプチド形成反応の開発

(i)同一炭素上に二つのホウ素を持つ *gem*-ジボロン酸が、通常のボロン酸を遥かに凌ぐ触媒活性を有し、 α -アミノ酸の縮合に有効であることを見出した。本触媒は酸素、窒素、硫黄を含む多様な官能基化側鎖を持つオリゴペプチドの合成にも適用できた。(ii)チオウレア・アミノボロン酸のチオ尿素部位に求核性のチオールが導入可能な新しい触媒合成ルートを開拓した。

3) 新触媒を用いた *O*-, *N*-グリコシド合成

1,2-ジヒドロキシ糖とボロン酸から脱離基不要のグリコシル化反応を検討し、(i)3 価フェロセンボロン酸がグリコシル化を促進することを発見した。また(ii)触媒をボリン酸に変更し、塩基存在下、脱離基 (OTf) を有する各種糖とのアノマー位 *O*-アルキル化反応を行い、 α -グリコシドを完全な α -選択性で合成した。本法は各種の糖に適用可能で、*O*-アルキル化を連続して行うことで α -1,6-、および分岐型-オリゴ糖を合成した。さらに(iii)光励起型イミノヨージナン試薬を開発し、ガラクトールの 1, 2 位にアルコールとアミノ基を位置および立体選択的に導入する one-pot 合成にも成功した。

中分子合成で最も困難な糖鎖ペプチド導入法を探索し、(iv)2-*O*-Bz-グルコースに対するアミドあるいはオリゴペプチドの置換反応において、二元触媒を作用させることでオルトアミド体を、2-ヨードアゾール・HOTf 複合触媒を用いて β -*N*-グリコシドを立体選択的に合成した。また(v)保護基と溶媒を変えることで α -*N*-グリコシドの選択的合成にも成功した。(vi)グリカールへアミドを直接付加した報告は無かったが、独自に開発したアズリウム塩触媒により、優れた代謝安定性が期待される β -*N*-2-デオキシ糖の初の触媒的合成法を確立した。

4) アセタール結合含有配糖類縁体の全合成

イネに寄生する根寄生植物の発芽を刺激するストリゴラクトン (SL) 類の合成研究を行った。(i)市販の出発原料から 20 数工程を経て、SL の 1 種である avenaol の初のラセミ全合成を達成した。ただ、(ii)エノールと 4-ハロブテノリドのアセタール形成のジアステレオ選択性が低かったのでキラル触媒を探索し、モデル基質において $dr = 92 : 8$ のジアステレオ選択性でアセタール体 **GR24** を与える第四級アンモニウム塩・チオウレアハイブリッド触媒を新たに開発した。

5. 今後の計画

1) 高性能ペプチド形成触媒 (*gem*-ジボロン酸とモノアリアルボロン酸) の探索とオリゴペプチド・環状ペプチド合成への応用。

2) キラル α -ケト- β -アミノ酸を用いたペプチド連結法のフロー合成とチオアミド化・セレンアミド化への展開。

3) 1, *n*-無保護糖と *N*-保護グルコサミン誘導体のアノマー位 *O*-アルキル化への応用。

4) 各種グリカール誘導体と難易度の最も高い 2-NHAc 体へのアミド導入

5) エナンチオ選択的アセタール形成触媒の最適化と人工ストリゴラクトンの化合物ライブラリー構築、糖修飾によるプロドラッグ化。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(1) Catalytic asymmetric aza-Michael addition of fumaric monoacids with multifunctional thiourea/boronic acids, Kenichi Michigami, Hiroki Murakami, Takeru Nakamura, Noboru Hayama, Yoshiji Takemoto,* *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 2331-2335.

(2) Regio- and stereoselective synthesis of 1,2-*cis*-glycosides by anomeric *O*-alkylation with organoboron catalysis, Sanae Izumi, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto,* *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 665-670.

(3) Mechanistic insight into asymmetric hetero-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acids catalyzed by multifunctional thioureas, Noboru Hayama, Ryuta Kuramoto, Tamás Földes, Kazuya Nishibayashi, Yusuke Kobayashi, Imre Pápai,* Yoshiji Takemoto,* *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 12216-12225.

(4) Oxidative decarboxylation enables chemoselective, racemization-free esterification: Coupling of α -ketoacids and alcohols mediated by hypervalent iodines (III), Takeshi Nanjo, Natsuki Kato, Yoshiji Takemoto,* *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 5766-5769.

(5) Direct *N*-glycofunctionalization of amides with glycosyl trichloroacetimidate by thiourea/halogen bond donor co-catalysis, Yusuke Kobayashi, Yuya Nakatsuji, Shanji Li, Seiji Tsuzuki, Yoshiji Takemoto,* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3646-3650.

(6) Photoactivated *N*-acyliminoiodinanes applied to amination: an ortho-methoxymethyl group stabilizes reactive precursors, Yusuke Kobayashi, Sota Masakado, Yoshiji Takemoto,* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 693-697.

(7) Total synthesis of avenaol, Motohiro Yasui, Rina Ota, Chihiro Tsukano,* Yoshiji Takemoto,* *Nature Communications*, **2017**, *8*, 674.

(8) *N*-結合型糖鎖修飾アミド化合物, 特願 2017-106570 (出願日: 2017/05/30), 京都大学 (出願人), 小林祐輔、中辻雄哉、竹本佳司 (発明者)。

(9) 2017 Asia Core Program Lectureship Award, 竹本佳司, 2017.11.5.

7. ホームページ等

研究室の HP (基盤 S の研究内容を紹介): <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/>