

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15954

研究課題名(和文)非天然型ペプチド合成を目指した高化学選択的脱炭酸反応の開発

研究課題名(英文)Development of Chemoselective Decarboxylative Transformation for Unnatural Peptide Synthesis

研究代表者

南條 毅(Nanjo, Takeshi)

京都大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：30817268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：多くの官能基が存在しても特定の箇所だけを狙って変換できる化学選択的手法の実現は、有用化合物の合成工程数の短縮・誘導体合成の効率化の観点から極めて重要である。筆者はこれまでに  $\alpha$ -ケト酸を用いた化学選択的脱炭酸縮合反応を種々報告してきたが、今回単体硫黄を光触媒条件下反応させることで医薬化学上重要な構造であるチオエステルを簡便に構築できることを新たに見出した。また、それらの反応の原料となる  $\alpha$ -ケト酸の不斉合成法についても確立した。さらに、N-クロロペプチドを経由するペプチド化学修飾法も新たに提案し、非タンパク質構成アミノ酸の一種であるデヒドロアミノ酸の合成に応用できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年注目を集める中分子創薬の中でペプチドを中心とした複雑分子の合成化学的ニーズは益々の高まりを見せている。筆者らは  $\alpha$ -ケト酸という興味深い反応性を有する化合物を用いることで、高い化学選択性を有する分子変換法を実現するとともに、それらをペプチド鎖連結に適用する際に必須の  $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -ケト酸の実用的供給法を実現した。加えて、筆者らは構築後のペプチド鎖の化学修飾に利用し得るアミドのN-クロロ化も新たに提案した。これらの研究成果および今後の応用展開により異常アミノ酸を多く含む特殊ペプチドの合成が簡便化されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The development of the chemoselective transformation which can be conducted in the presence of various functional groups is important for the shortening of the synthetic route and rapid derivatization of useful organic compounds. In the course of the investigation of decarboxylative transformation using  $\alpha$ -ketoacids, we achieved the formation of thioesters by using elemental sulfur under photocatalytic conditions. Additionally, the preparation method of amino acid-derived  $\alpha$ -ketoacids were established. Moreover, we reported a new strategy for the chemical modification of peptides using N-chloropeptide, and demonstrated the construction of dehydroamino acids.

研究分野：有機合成化学

キーワード： $\alpha$ -ケト酸 チオエステル 脱炭酸 不斉合成 N-クロロアミド ペプチド デヒドロアミノ酸 ラジカル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年の創薬研究において中・大分子に多くの注目が集まっているが、とりわけペプチド構造は20種に及ぶ天然型アミノ酸に由来する多様性もあってか、その中で最も中心的な役割を果たしていると言える。そのような状況の下、ペプチドに関連する合成化学的ニーズは近年益々の高まりを見せており、それに応える実用的合成手法の開発は急務である。現在でもアミノ酸50個以下からなる単純な天然型ペプチドであれば、固相合成装置を用いて比較的簡便に合成可能であるが、主鎖の一部を加水分解に安定なアミドのバイオイソスター(生物学的等価体)に変換したペプチド類縁体やアミノ酸側鎖に多様な修飾が施された長鎖、環状ペプチドといった非天然型中・大分子を効率的に合成するには、多様な官能基存在下でも円滑に進行する高化学選択的な分子変換手法の実現が不可欠である。

### 2. 研究の目的

上述の背景を踏まえ、筆者は現在の所属研究室で種々のペプチド類縁体の合成に利用できる新規手法の探索に着手し、これまでに $\alpha$ -ケト酸という興味深い反応性を示す化学種を用いた脱炭酸縮合反応を報告してきた。その中でも安価な酸化剤であるTBHPを用いた脱炭酸型アミド化は、無保護のカルボキシ基を含む様々な官能基存在下円滑に進行する高化学選択的反応であり、通常の脱水縮合ではエピメリ化が問題となり得るペプチド連結においても、短いペプチド鎖同士であれば良好に進行することを既に確認していた。そこで筆者らは本研究課題において、これまでの知見を踏まえた①新規反応(化学選択的チオ/セノアミド化反応)の開発を進めるとともに、②見出した脱炭酸型分子変換を長鎖もしくは環状非天然型ペプチド類縁体合成のための実用的化学ライゲーション法として実現すべく、研究を開始した。

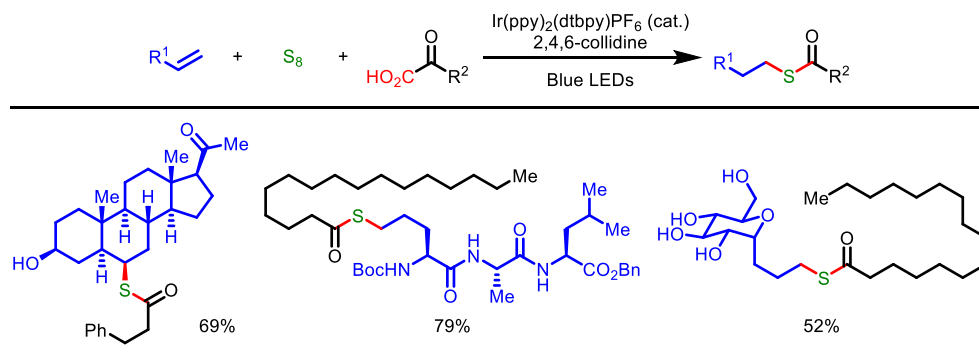
### 3. 研究の方法

(1) 筆者らはこれまでの検討において単体硫黄と触媒量のチオールを用いることで、アミンの脱炭酸型チオアシル化が良好に進行し、加水分解に安定なアミドのバイオイソスターであるチオアミドが高収率で得られることを既に見出している。本反応では、環状の単体硫黄にチオールといった求核触媒が攻撃することで生じる鎖状ポリスルフィド化合物が活性試薬であると予想される。まずは本知見に基づき、新規チオアシル化の反応条件の確立、官能基共存性の精査を進めた後、チオアミド含有ペプチド合成への応用も検討する。また、本反応は単体硫黄を用いるユニークな分子変換であり、現時点で反応機構等に不明な点も多い。筆者は単体硫黄以外のポリ硫黄化合物を用いた対照実験等を併せて行うことで、本反応の真の活性種を特定し、その後のさらなる反応設計にも活かす予定である。さらに単体セレンについても同様の活性化法を検討し、成例の極めて少ないセノアミドに応用できないか検討する。

(2) これまでに見出したアミド化の知見を活かし、ペプチド含有中・大分子の合成への応用を試みる。具体的には①ペプチドフラグメント同士を連結する新規カップリング反応と②分子内マクロ環化反応による大環状ペプチド合成についてそれぞれ検討し、本研究課題で提案した $\alpha$ -ケト酸の脱炭酸型反応が単に学術的に興味深い現象であるだけでなく、真に実用的な分子変換技術であることを実証する。

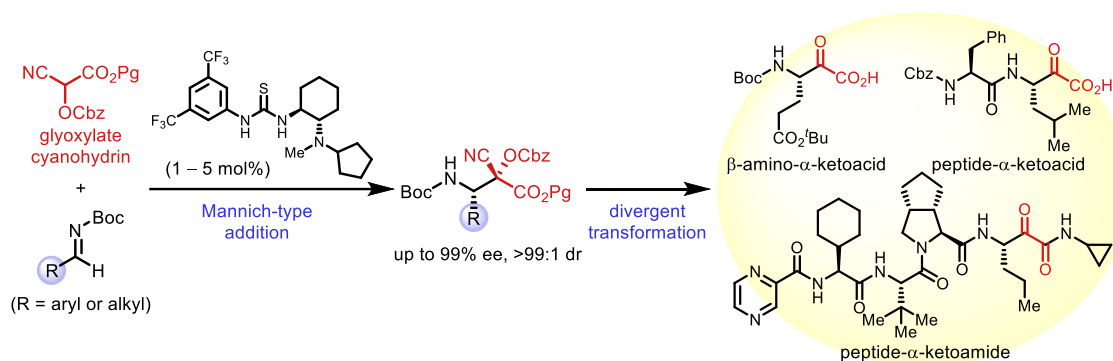
### 4. 研究成果

(1) 当初の計画に従い、 $\alpha$ -ケト酸を用いた脱炭酸型チオアシル化反応について詳細に検討する中で、興味深い現象を発見した。すなわち、 $\alpha$ -ケト酸と単体硫黄、オレフィン可視光レドックス触媒条件下混合することで、医薬化学上重要なチオエステルが良好に得られることを見出した。本反応は様々な無保護の官能基が存在しても良好な収率で進行した。加えて、種々の反応機構解析により、可視光レドックス触媒条件下単体硫黄は硫黄源、酸化剤、HATドナーの3つの役割を果たしていることが示唆され、近年注目を集めている単体硫黄の利用研究においても重

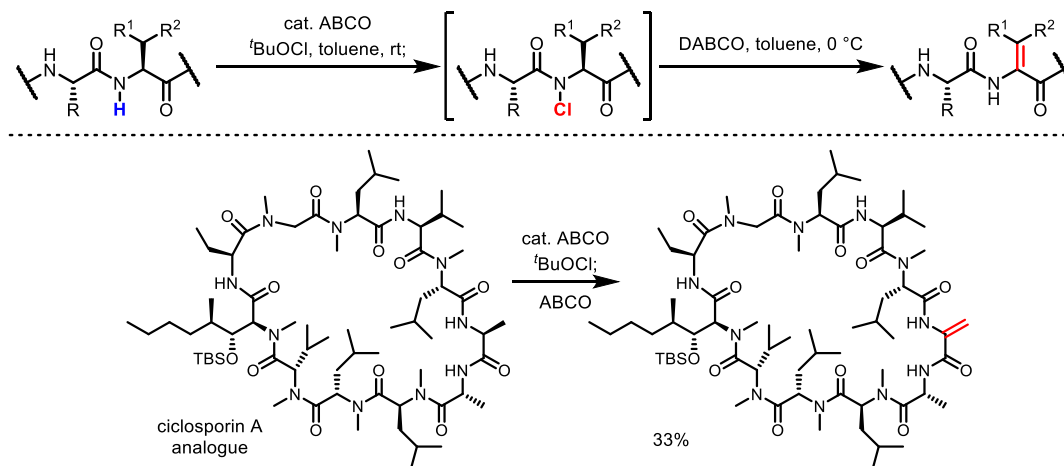


要な知見と言える。一方で、当初の予定であったチオアミド含有ペプチド合成の検討については、基質によってエピメリ化を観測した。また、セレンアミド合成については単体セレンに対して特定の求核剤を作用させることで活性化できることは見出したが、未だセレンアミドの構築には至っておらず、これらは今後の検討課題である。

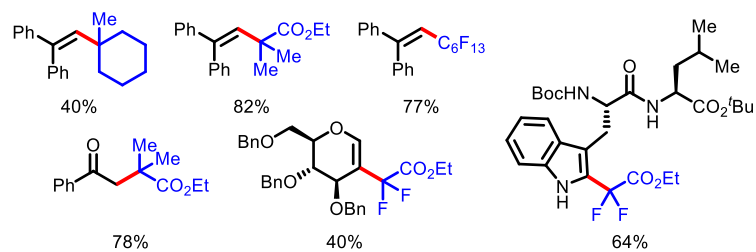
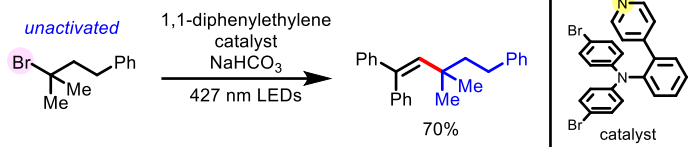
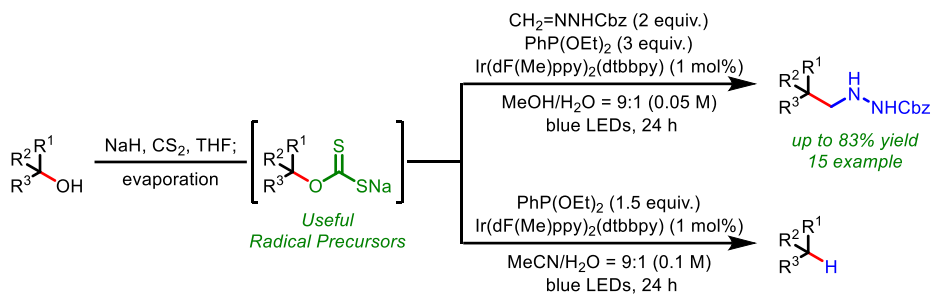
(2)  $\alpha$ -ケト酸の脱炭酸型分子変換を利用したペプチドカップリングの実現を目指し、まずペプチドアミノ酸由来の  $\alpha$ -ケト酸の供給法について検討を行った。本研究課題開始時に既に不斉 Mannich 反応による  $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ケト酸等価体の合成について報告していたが、基質適用範囲と脱保護段階に大きな課題が残されていた。今回、触媒構造や実験操作について詳細に検討することで、幅広いアミノ酸残基に対応する  $\alpha$ -ケト酸等価体の合成に成功した。また、その後の脱保護、誘導体化によりアミノ酸やペプチド由来の  $\alpha$ -ケト酸の合成を達成した。本分子変換は大スケール合成にも適用可能であり、実用的合成法が極めて限られていた  $\alpha$ -ケト酸の供給の道筋を拓く研究成果となった。また、それらの結果を踏まえ、ペプチドフラグメント縮合の詳細な検討を行った。当初見出していた反応条件では嵩の低いアミノ酸残基を用いた際に有意なエピメリ化が観測されていたが、種々の反応機構実験の結果を踏まえて、試薬の添加方法を変更することで、幅広いアミノ酸残基で良好に目的のペプチドフラグメントを得ることに成功し、今後、本知見を活かして、長鎖や環状のペプチド合成の検討を進めていく予定である。



(3) 当初の研究計画に加え、ペプチドの Late-Stage Modification に利用できる手法の実現を目指して検討を行った。高反応性官能基を側鎖に含まないペプチド鎖に対する化学修飾は未だに困難な分子変換の一つであるが、筆者らはペプチドの主鎖に普遍的に含まれる第二級アミド構造に着目し、第二級アミドの変換を足掛かりにした新規方法論の探索に着手した。その結果、ペプチドの *N*-クロロ化が低温下円滑に進行する触媒反応条件を見出し、得られた *N*-クロロペプチドは適切な塩基を作用させることで、非タンパク質構成アミノ酸の一種であるデヒドロアミノ酸構造に変換できることを明らかにした。本反応は大環状ペプチドにも適用可能であり、ペプチドの Late-Stage Modification において有効な方法論であることを実証した。



(4) (1) - (3) の検討と並行して、不活性な結合の切断を伴う分子変換法の実現を目指した新規方法論の開発を行った。低反応性官能基の直接的な変換は合成工程数の削減を可能とするが、特に種々の官能基存在下選択的に行えれば、複雑分子の Late-Stage Functionalization にも利用でき、様々な誘導体分子の効率的な供給につながるだろう。そのような背景の下、新たな C-O 結合、C-Br 結合切断法の開発を行い、それぞれラジカルを介する C-C 結合形成反応に利用できることを見出した。特に C-Br 結合の切断に活性な新規ピリジン光触媒は他の不活性分子の活性化に利用できる可能性を秘めており、今後のさらなる応用研究が期待される。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tokuhiko Yusuke, Yoshikawa Kosuke, Murayama Sei, Nanjo Takeshi, Takemoto Yoshiji	4. 巻 12
2. 論文標題 Highly Stereoselective, Organocatalytic Mannich-type Addition of Glyoxylate Cyanohydrin: A Versatile Building Block for the Asymmetric Synthesis of $\alpha$ -Amino- $\beta$ -ketoacids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 5292 ~ 5304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c00950	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nanjo Takeshi, Matsugasako Tatsuki, Maruo Yuri, Takemoto Yoshiji	4. 巻 24
2. 論文標題 Photocatalytic C-O Bond Cleavage of Alcohols Using Xanthate Salts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 359 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c04029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami Sho, Nanjo Takeshi, Takemoto Yoshiji	4. 巻 23
2. 論文標題 Photocatalytic Activation of Elemental Sulfur Enables a Chemoselective Three-Component Thioesterification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7650 ~ 7655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c02904	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nanjo Takeshi, Oshita Takuma, Matsumoto Ayaka, Takemoto Yoshiji	4. 巻 28
2. 論文標題 Late-Stage Installation of Dehydroamino Acid Motifs into Peptides Enabled by an N-Chloropeptide Strategy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 Early View
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202201120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Natsuki, Nanjo Takeshi, Takemoto Yoshiji	4. 巻 12
2. 論文標題 A Pyridine-Based DonorAcceptor Molecule: A Highly Reactive Organophotocatalyst That Enables the Reductive Cleavage of CBr Bonds through Halogen Bonding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 ASAP
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c02067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 南條 毅, 松元 彩香, 大下 拓真, 竹本 佳司
2. 発表標題 N-クロロアミドを経由した脂肪族ペプチド側鎖のC-Hクロロ化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳弘 佑介, 吉川 広祐, 村山 聖, 南條 毅, 竹本 佳司
2. 発表標題 高立体選択的Mannich型反応を基盤とする $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ケト酸の不斉合成とペプチド合成への応用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 夏己, 南條 毅, 竹本 佳司
2. 発表標題 ピリジンによる基質認識を志向した新規有機光触媒の開発とC-C結合形成反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masato Saito, Sho Murakami, Takeshi Nanjo, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 A Mild and Chemoselective Thioacylation of Amines Enabled by the Nucleophilic Activation of Elemental Sulfur
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Nanjo, Takuma Oshita, Ayaka Matsumoto, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Synthesis of Dehydroamino Acid-Containing Peptides via N-Chlorination of Amides
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Nanjo, Takuma Oshita, Ayaka Matsumoto, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Late-Stage Installation of Dehydroamino Acid Motif into Peptides through Catalytic N-Chlorination of Amides
3. 学会等名 AIMECS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上 翔, 南條 毅, 竹本 佳司
2. 発表標題 7. 単体硫黄の還元的活性化を基盤とした三成分連結型チオエステル合成法の開発
3. 学会等名 第48回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Nanjo, Takuma Oshita, Ayaka Matsumoto, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Late-stage installation of dehydroamino acid motif into peptides through N-chlorination of amide
3. 学会等名 第58回ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川 広祐, 加藤 夏己, 南條 毅, 竹本 佳司
2. 発表標題 -ケト酸を用いた脱炭酸型アミド化の反応機構解析
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南條 毅, 松元 彩香, 大下 拓真, 竹本 佳司
2. 発表標題 クロロアミドを経由した脂肪族ペプチド側鎖の官能基化
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 夏己, 南條 毅, 竹本 佳司
2. 発表標題 ピリジンによる基質認識を志向した新規有機光触媒分子の探索とその機能解析
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 村上 翔, 斉藤 真人, 南條 毅, 小林 祐輔, 竹本 佳司
2. 発表標題 単体硫黄の温和な活性化を基盤とした脱炭酸型分子変換反応の開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南條 毅, 大下 拓真, 松元 彩香, 竹本 佳司
2. 発表標題 アミドのN-クロロ化を基盤とした新規ペプチド修飾法の開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上 翔, 南條 毅, 竹本 佳司
2. 発表標題 単体硫黄の還元的活性化を鍵とする化学選択的チオエステル合成法の開発
3. 学会等名 第37回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳弘 佑介, 吉川 広祐, 村山 聖, 南條 毅, 竹本 佳司
2. 発表標題 シアノヒドリンの活用を鍵とする $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ケト酸の触媒的不斉合成とその応用
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南條 毅, 大下 拓真, 竹本 佳司
2. 発表標題 N-クロロアミドを経由した新規デヒドロアミノ酸合成法の開発
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南條 毅, 吉川 広祐, 徳弘 佑介, 竹本 佳司
2. 発表標題 ペプチドケト酸を用いた脱炭酸型フラグメント縮合法の開発
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳弘 佑介, 吉川 広祐, 村山 聖, 南條 毅, 竹本 佳司
2. 発表標題 触媒的不斉Mannich反応を基盤とした $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ケト酸の新規合成法の開発と応用
3. 学会等名 創薬懇話会 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南條 毅, 大下 拓真, 竹本 佳司
2. 発表標題 アミドの触媒的N-クロロ化を利用したデヒドロアミノ酸含有ペプチドの合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南條 毅、吉川 広祐、徳弘 佑介、加藤 夏己、竹本 佳司
2. 発表標題 ペプチドケト酸を用いた新規脱炭酸型フラグメント縮合法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南條 毅、松ヶ迫 樹、竹本 佳司
2. 発表標題 キサントゲン酸塩を利用した脱酸素型C-C結合形成反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Nanjo
2. 発表標題 Mild and Chemoselective Amidation Enabled by Oxidative Decarboxylation of $\alpha$ -Ketoacids
3. 学会等名 ACS-SBQ Virtual Meeting on Organis Synthesis and Catalysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南條 毅
2. 発表標題 脱炭酸を基盤とする化学選択的アシル化法の開発とペプチド合成への展開
3. 学会等名 第6回 関西薬学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳弘 佑介、張 旋、南條 毅、竹本 佳司
2. 発表標題 触媒的Mannich反応による $\alpha$ -アミノ-ケト酸類縁体の不斉合成
3. 学会等名 第49回 複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

論文 <a href="http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/paper/">http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/paper/</a> 学会発表 <a href="http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/presentation/">http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/presentation/</a>
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------