

機関番号：82601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790018

研究課題名（和文）ハイブリッド手法による機能性プロリンの創製とその利用

研究課題名（英文） Design of proline analogues based on hybrid methods and their application

研究代表者 出水 庸介 (DEMIZU YOSUKE)

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・研究官

研究者番号：90389180

研究成果の概要（和文）：新たな構造特性と機能を併せ持つ新規な人工タンパク質の創製には、天然に存在しない非天然（人工）アミノ酸を用いることが有用である。本研究ではプロリン誘導体の合成、非天然アミノ酸によるペプチド二次構造の制御と不斉分子触媒としての利用を目的とし研究を遂行した。その結果、ハイブリッド手法（有機合成化学的、電気化学的手法）によりプロリン誘導体の効率的合成に成功した。また天然アミノ酸から構成されるペプチドに、ジ置換アミノ酸と側鎖架橋を導入することで安定化ヘリカルペプチドの開発に成功し、そのヘリカルペプチドを触媒とすることでカルコンの不斉エポキシ化が効率的に進行することを見出した。

研究成果の概要（英文）：The *de novo* design of peptides that fold into well-defined secondary structures is crucially important in a wide variety of fields such as organic chemistry, and biological and material sciences. Approaches to controlling the conformations of peptides have been studied, and as templates for stabilizing the secondary structures of peptides, α,α -disubstituted α -amino acids have been widely used. In this study, we demonstrated the synthesis of proline analogues and stabilized short helical peptides, and their application to the enantioselective epoxidation of (*E*)-chalcone.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	0	1,800,000
2010年度	1,500,000	0	1,500,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	0	3,300,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：アミノ酸、ペプチド、コンフォメーション、フォルダマー

1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成化学の手法を利用して、新規な低分子を設計し、そのオリゴマーで安定な立体配座を構築（フォルダマー）し、機能

を持たせようという研究がなされつつある。このフォルダマーの中に α,α -ジ置換アミノ酸よりなるペプチドがある。著者は、これまでにジ置換アミノ酸を利用し、安定な二次構

造を形成できるペプチド-フォルダマーの合成に成功している。

2. 研究の目的

本研究ではプロリン誘導体の合成、非天然アミノ酸によるペプチド二次構造の制御と不斉分子触媒としての利用を目指し、以下の3項目の研究を行うことを目的とした。

- (1) ハイブリッド手法による環状アミン類の効率的分子変換によるプロリン誘導体の合成
- (2) 非天然アミノ酸によるペプチド二次構造の制御
- (3) ペプチド二次構造を利用した不斉反応の開発

3. 研究の方法

(1) ハイブリッド手法による環状アミン類の効率的分子変換によるプロリン誘導体の合成：

電極酸化反応を用いた環状アミン、および環状アミノ酸の直接的 α -シアノ化反応を行い、プロリン誘導体を含む新規環状アミノ酸の効率的合成法の開発を行った。

(2) 非天然アミノ酸によるペプチド二次構造の制御：

天然 L-アミノ酸から構成される L-ペプチドに D-アミノ酸および非天然アミノ酸を導入することで、ペプチドの二次構造の制御を試みた。ペプチドの合成は液相法により行い、ペプチド二次構造の解析は NMR、IR、CD スペクトルおよびX線結晶解析を用いて行った。

(3) ペプチド二次構造を利用した不斉反応の開発：

安定化ヘリカルペプチドを触媒として用いたカルコン類の不斉エポキシ化反応について検討を行った。

4. 研究成果

(1) ハイブリッド手法による環状アミン類の効率的分子変換によるプロリン誘導体の合成：

電極酸化反応を用いた環状アミン、および環状アミノ酸の直接的 α -シアノ化反応 (path b) を行い、プロリン誘導体を含む環状アミノ酸の効率的合成法を開発した。また、シアノ化を行う際に、窒素上の保護基を選択すれば、高い位置選択性でシアノ基を導入できることを見出した。

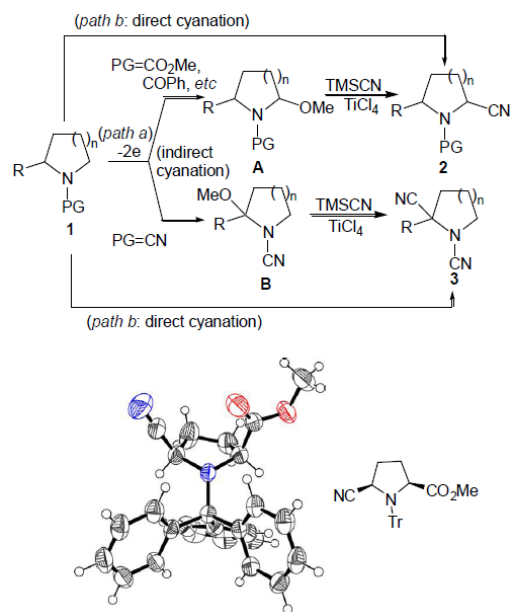


図1 ハイブリッド手法によるプロリン誘導体の合成

(2) 非天然アミノ酸によるペプチド二次構造の制御：

天然 L-アミノ酸から構成される L-ペプチドに D-アミノ酸および非天然アミノ酸を導入することで、ペプチドの二次構造の制御を行った。その結果、D-アミノ酸や α, α -ジ置換アミノ酸をペプチド内の特定残基の位置および配列に導入することで、 α -ヘリックス、 3_{10} -ヘリックス、 β -ターン、S字ターン、ヘアピン構造などを制御できることを明らかとした。

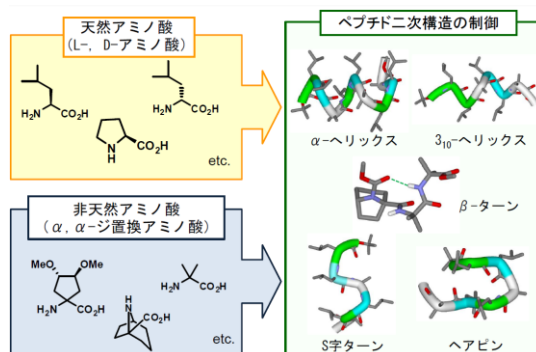


図2 非天然アミノ酸によるペプチド二次構造の制御

(3) ペプチド二次構造を利用した不斉反応の開発：

(2)で合成した、ヘリカルペプチドを触媒として利用したカルコンの不斉エポキシ化を検討した。その結果、側鎖架橋部の絶対配置、長さがエポキシ化のエナンチオ選択性に

大きく影響を与えることを明らかにした。

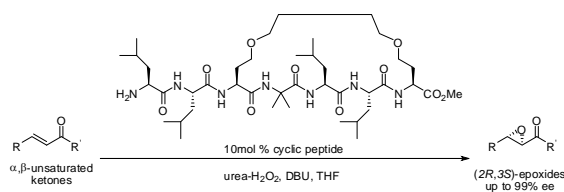


図3 ヘリカルペプチドによるカルコン類の不斉エポキシ化反応

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 18 件)

- ① Conformational studies on peptides containing α,α -disubstituted α -amino acids: chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acid as an α -helical inducer, Y. Demizu,* M. Doi, M. Kurihara, H. Okuda, M. Nagano, H. Suemune, M. Tanaka,* *Org. Biomol. Chem.*, *in press*. 査読有
- ② Design of a stabilized short helical peptide and its application to catalytic enantioselective epoxidation of (*E*)-chalcone, N. Yamagata, Y. Demizu,* Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, K. Nagasawa, H. Okuda, M. Kurihara,* *Tetrahedron Lett.*, *52*, 798-801 (2011). 査読有
- ③ Solid-phase nucleophilic fluorination, Y. Demizu, K. Sano, N. Terayama, W. Hakamata, Y. Sato, H. Inoue, H. Okuda, M. Kurihara,* *Synth. Commun.*, *in press*. 査読有
- ④ Facile synthesis of stereoisomers of the non-secosteroidal ligand LG190178 and their evaluation using the mutant vitamin D receptor, Y. Demizu,* A. Nakatsu, S. Honzawa, A. Yamashita, T. Sugiura, A. Kittaka, S. Kato, H. Okuda, M. Kurihara,* *Lett. Org. Chem.*, *in press*. 査読有
- ⑤ Effect of one D-Leu residue on right-handed helical -L-Leu-Aib- peptides in the crystal state, Y. Demizu,* M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara*, *J. Pept. Sci.*, *in press*. 査読有
- ⑥ Three-dimensional structure control of diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib sequences in the solid state, Y. Demizu,* M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara*, *J. Org. Chem.*, *75*, 5234-5239 (2010). 査読有
- ⑦ Conformations of peptides containing a chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acid within the sequence of Aib residues, Y. Demizu,* M. Tanaka,* M. Doi, M. Kurihara, H. Okuda, H. Suemune, *J. Pept. Sci.*, *16*, 621-626 (2010). 査読有
- ⑧ Facile synthesis of optically active oxindoles by copper-catalyzed asymmetric monotosylation of prochiral 1,3-diols, M. Kuriyama, S. Tanigawa, Y. Kubo, Y. Demizu, O. Onomura, *Tetrahedron: Asymmetry*, *21*, 1370-1373 (2010). 査読有
- ⑨ Solid-state conformation of diastereomeric -Pro-Pro-(Aib)₄ sequences, M. Oba, Y. Demizu,* N. Yamagata, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune, H. Okuda, M. Kurihara*, *Tetrahedron*, *66*, 2293-2296 (2010). 査読有
- ⑩ Controlling the helical screw sense of peptides with C-terminal L-valine, Y. Demizu,* N. Yamagata, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara*, *J. Pept. Sci.*, *16*, 153-158 (2010). 査読有
- ⑪ Computational study on helical structure of chiral α,α -disubstituted oligopeptides, M. Kurihara, Y. Sato, N. Yamagata, Y. Demizu, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune, *Peptide Science 2009*, 385-386 (2010). 査読無
- ⑫ Controlling the helical screw sense of peptides by N-terminal proline, N. Yamagata, Y. Demizu, Y. Sato, M. Oba, M. Tanaka, M. Doi, K. Nagasawa, H. Suemune, H. Okuda, M. Kurihara, *Peptide Science 2009*, 383-384 (2010). 査読無
- ⑬ Conformational analysis of water-soluble oligopeptides composed of chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acids, Y. Demizu, M. Tanaka, H. Suemune, M. Doi, Y. Sato, H. Okuda, M. Kurihara, *Peptide Science 2009*, 381-382 (2010). 査読無
- ⑭ Non-enzymatic kinetic resolution of racemic alpha-hydroxyalkanephosphonates with chiral copper catalyst, Y. Demizu, A. Moriyama, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, *37*, 5241-5244 (2009). <Highlighted by *Synfacts* 1126 (2009)> 査読有
- ⑮ Helical-screw directions of diastereoisomeric cyclic α -amino acid oligomers, M. Nagano, M. Tanaka, M. Doi, Y. Demizu, M. Kurihara, H. Suemune, *Org. Lett.*, *11*, 1135-1137 (2009). 査読有
- ⑯ Direct electrochemical α -cyanation of *N*-protected cyclic amines, S. S. Libendi, Y. Demizu, O. Onomura, *Org. Biomol. Chem.*, *7*, 351-356 (2009). 査読有
- ⑰ Ring contraction of α,β -unsaturated cyclic amines with *cis*-dihydroxylation at the α,β -position, S. S. Libendi, Y. Demizu, Y. Matsumura, O. Onomura, *Heterocycles*, *77*, 311-321 (2009). 査読有

- ⑱ Computational study on helical structure of α,α -disubstituted oligopeptides containing chiral α -amino acids, M. Kurihara, Y. Sato, N. Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, Y. Demizu, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune, *Peptide Science* 2008, 149-150 (2009). 査読無

〔学会発表〕(計 12 件)

- ① 出水庸介, 山縣奈々子, 佐藤由紀子, 土井光暢, 田中正一, 奥田晴宏, 栗原正明. ヘリカルペプチドの制御とカルコン類の不斉エポキシ化への応用. 日本薬学会第 131 回年会, 静岡 (2011. 3).
- ② Demizu, Y.; Doi, M.; Sato, Y.; Tanaka, M.; Okuda, H.; Kurihara, M. Conformational studies of diastereomeric -Leu-Aib- peptides, 5th International Peptide Symposium, (2010.12)(Kyoto)
- ③ Demizu, Y.; Sato, Y.; Tanaka, M.; Doi, M.; Suemune, H.; Okuda, H.; Kurihara, M. Controlling the helical screw sense of Aib-based peptides with chiral α -amino acids, PACIFICHEM 2010,(2010.12) (Honolulu, USA)
- ④ 出水庸介, 佐藤由紀子, 落合鋭士, 堀江恭平, 高木健一郎, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明, ノンセコ VDR リガンドの創製と結合様式の解析. 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 東京 (2010. 11).
- ⑤ Demizu, Y.; Doi, M.; Sato, Y.; Tanaka, M.; Okuda, H.; Kurihara, M. Structural control of diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib sequences, 31st European Peptide Symposium, (2010.9) (Copenhagen, Denmark).
- ⑥ Demizu, Y.; Sato, Y.; Ochiai, E.; Horie, K.; Kakua, S.; Takimoto-Kamimura, M.; Okuda, H.; Kurihara, M. Development of non-secosteroidal VDR ligands, The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (2010.5) (Kyoto).
- ⑦ 出水庸介, 佐藤由紀子, 竹内由起, 落合鋭士, 堀江恭平, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明, 新たな水素結合ネットワークを指向した VDR リガンド. 日本ケミカルバイオロジー学会第 5 回年会, 横浜 (2010. 5).
- ⑧ 出水庸介, 田中正一, ヘリカルオリゴマーによる α, β -不飽和ケトンの不斉エポキシ化. 「協奏機能触媒」第 7 回公開シンポジウム, 東京 (2010. 3).
- ⑨ 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井光暢, 田中正一, 奥田晴宏, 栗原正明, C 末端バリリンによるヘリカル二次構造の制御. 日本薬学会第 130 回年会, 岡山 (2010. 3).
- ⑩ 出水庸介, 金子文也, 岩井すみれ, 高橋

- 健男, 佐藤由紀子, 落合鋭士, 堀江恭平, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明, ノンセコステロイド型 VDR リガンドの設計と合成. 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 東京 (2009. 11).
- ⑪ 出水庸介, 金子文也, 岩井すみれ, 高橋健男, 佐藤由紀子, 落合鋭士, 堀江恭平, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明, ノンセコステロイド型 VDR リガンドのデノボ設計. 第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム, 金沢 (2009. 11).
- ⑫ 出水庸介, 田中正一, 末宗洋, 土井光暢, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 栗原正明, 水溶性キラル環状 α, α -ジ置換アミノ酸およびペプチドの合成とコンフォメーション解析. 第 46 回ペプチド討論会, 北九州 (2009. 11).

〔その他〕

2010 年有機合成化学協会 研究企画賞 (カナカ) 受賞

「高度に空間制御されたペプチドフォルダマーを利用した不斉有機触媒の開発」

6. 研究組織

(1) 研究代表者 出水 庸介 (DEMIZU YOSUKE)
国立医薬品食品衛生研究所・
有機化学部・研究官

研究者番号 : 90389180