

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：12601
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2011～2012
課題番号：23790006
研究課題名（和文） 二環性ベータ-プロリン誘導体オリゴマーの規則構造制御と機能化研究
研究課題名（英文） Control of regular structure and functionalization of oligomers of bicyclic beta-proline derivative
研究代表者
尾谷 優子 (OTANI Yuko)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：60451853

## 研究成果の概要（和文）：

$\beta$ -プロリンを構造固定化したミミック（模倣体）として、二環性の7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を基本構造とする $\beta$ -アミノ酸を設計・合成し、そのオリゴマーが溶液中でトランスアミド体のみを有する規則構造を取ることを示した。また、シスアミド体を選択的に取る二環性 $\beta$ -アミノ酸2量体を架橋することで、シス-トランス異性化平衡を動的に制御することに成功した。

## 研究成果の概要（英文）：

Methods for synthesis of conformationally constrained  $\beta$ -proline mimics, that is, bridgehead-substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-endo-carboxylic acids was established. The oligomers take ordered structure with trans-amide bonds in solution. And cis-trans equilibrium of the cis-amide-type bicyclic dimer substituted at the bridgehead position is controlled dynamically by cross-linking reaction.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：オリゴマー、シス-トランス異性化、NMR、三級アミド、分子動力学計算、規則構造、二環性骨格、分子の架橋化

## 1. 研究開始当初の背景

本研究者らは $\beta$ -プロリンミミックである二環性骨格を持つ7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンに着目し、アミドの構造特性を明らかにして(Otani, Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15191)、さらに個々のアミノ酸の構造特性を明らかにしやすいホモオリゴマーに着目し、非水素結合性 $\beta$ -アミノ酸のホモオリゴマーの構造制御研究を展開している。このような三級アミドは一般にシス体とトランス体の平衡混合物となるが、本研究者らはオリゴマーのシス-トランス平衡を完全に制御した規則構造をつくるため、橋頭位に置換基を持つ二環性 $\beta$ -アミノ酸誘導体オリゴマーを合成し、これが置換基との立体反発に

よりシス体のアミド結合を持つヘリックス構造をとることを示した (Hosoya, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **132**, 14780-14789, **2010**)。

これは一般に困難とされてきた三級アミドの構造を完全に制御した数少ない例であり、本手法をトランス体アミドの創製に応用するという着想に至った。また、橋頭位側鎖の分子内架橋によりシスヘリックス構造を実験的に証明する過程で、アミドのシス-トランス異性化平衡を動的に制御できることを発見した。

## 2. 研究の目的

(1) 堅牢なトランス体アミドヘリックス構造の創製

二環性β-アミノ酸を利用した堅牢なトランス体アミドヘリックス構造の構築を目的とした。

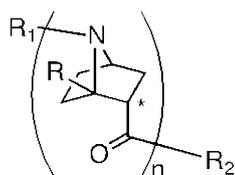
(2) 架橋によるアミドのシス-トランス平衡の制御

また、以前本研究者が報告したシスアミド型のオリゴマーは4量体までNMR解析されているが、より長鎖のオリゴマーに関して、詳細な溶液構造(ヘリックスのピッチや1ターンに要する残基数)を実験的に明らかにする必要があったと考えた。ヘリックスのターンをまたいだ架橋化反応により、近傍の残基やその距離を調べることが最終目的であるが、モデル実験として、2量体を用いることとした。また、側鎖の架橋により三級アミドのシス-トランス異性化平衡を動的に変化させることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 堅牢なトランス体アミドヘリックス構造の創製

下図に示す、橋頭位に置換基を有する新規β-アミノ酸オリゴマーを合成し、結晶および溶液中の構造解析を行った。



R=CH<sub>2</sub>OMe, etc.  
R<sub>1</sub>=Boc, H, etc.  
R<sub>2</sub>=OMe, OH, etc.

(2) 架橋によるアミドのシス-トランス平衡の制御

シスアミド型β-アミノ酸2量体の橋頭位の側鎖に末端アルケンを導入しこれを閉環メタセシス反応に付し、種々の残基間架橋生成物を得た。結晶および温度可変NMRにより、アミドのシス/トランス比などの構造解析を行った。

### 4. 研究成果

(1) 堅牢なトランス体アミドヘリックス構造の創製

トランスアミド体を選択的に取るβ-アミノ酸の合成を達成した。構造解析の結果、ホモオリゴマーはトランスアミド構造をとり、温度変化にも安定なことが分かった。

(2) 架橋によるアミドのシス-トランス平衡の制御

種々の残基間架橋生成物の構造を調べると、原料の非架橋体では見られなかったトランスアミド体が観測された。これは、架橋によりシス体-トランス体のエネルギー差が減少し

たことにより、本アミドの動的なシス-トランス異性化平衡が観測されたという興味深い事実を示している。さらに、トランス体の比は架橋鎖が短いものほど高い傾向が見られた。

### 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 11 件)

(1) Tomohiko Ohwada, 他6名(研究代表者は6人中4番目) Stereochemical Evidence for Stabilization of a Nitrogen Cation by Neighboring Chlorine or Bromine

*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 4206-4211, **2013**, 査読あり

DOI: 10.1073/pnas.1300381110

(2) Noriko Makita, 他11名(研究代表者は11人中2番目) Attenuated Desensitization of β-Adrenergic Receptor by Water-Soluble N-Nitrosamines That Induce S-Nitrosylation Without NO Release

*Circ. Res.* 112, 327-334, **2013**, 査読あり

DOI:

10.1161/ATB.112.277665

(3) Ayako Tsuchiya, 他9名(研究代表者は9人中7番目) CDC25A-inhibitory RE derivatives bind to pocket Q1 Q2 adjacent to the catalytic site

*Molecular Biosystems*, 9, 1026-1034, **2013**, 査読あり

DOI: 10.1039/c3mb00003f

(4) Hajime Kitamura, 他10名(研究代表者は10人中8番目) GPR34 is a receptor for lysophosphatidylserine with a fatty acid at the sn-2 position

*J. Biochemistry*, 151, 511-518, **2012**, 査読あり

DOI: 10.1093/jb/mvs011

(5) Yuko Otani (Corresponding Author), Tetsuharu Hori, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Tomohiko Ohwada. Secondary structure of homo-thiopeptides based on a bridged β-proline analogue: preferred formation of extended strand structures with trans-thioamide bonds

*Tetrahedron* 68, 4418-4428, **2012**, 査読あり

DOI: 10.1016/j.tet.2012.01.018

(6) Hiroaki Kurouchi, Kyoko Kawamoto, Hiromichi Sugimoto, Satoshi Nakamura, Yuko Otani, and Tomohiko Ohwada. Activation of Electrophilicity of Stable Y-Delocalized Carbamate Cations in Intramolecular Aromatic Substitution Reaction: Evidence for Formation of Diprotonated Carbamates Leading to Generation of Isocyanates

*J. Org. Chem.* 77, 9313-9328, **2012**, 査読あり

DOI: 10.1021/jo3020566

(7) Fumika Karaki, Yoji Kabasawa, Takahiro Yanagimoto, Nobuhiro Umeda, Firman, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano, Yuko Otani, and Tomohiko Ohwada. Visible-light-triggered release of nitric oxide from N-pyramidal nitrosamines

*Chem. Eur. J.* 18, 1127-1141, **2012**, 査読あり  
DOI: 10.1002/chem.201101427

(8) Guido Gessner, Yong-Mei Cui, Yuko Otani, 他 4 名 . Molecular mechanism of pharmacological activation of BK channels  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 3552-3557, **2012**, 査読あり

DOI: 10.1073/pnas.1114321109

(9) Ayako Tsuchiya, Go Hirai, 他 5 名 (研究代表者は 5 人中 3 番目) . Dual-specificity phosphatase CDC25A/B inhibitor identified from a focused library with nonelectrophilic core structure

*ACS Med. Chem. Lett.* 3, 294-298, **2012**, 査読あり

DOI: dx.doi.org/10.1021/ml2002778

(10) Kaoru Sato, Jun-ichi Kuriwaki, Kanako Takahashi, Yoshihiko Saito, Jun-ichiro Oka, Yuko Otani, Yu Sha, Ken Nakazawa, Yuko Sekino, Tomohiko Ohwada.

Discovery of a Tamoxifen-related compound that suppresses glial L-glutamate transport activity without interaction with estrogen receptors

*ACS Chemical Neuroscience* 3, 105-113, **2012**, 査読あり

DOI: 10.1021/cn200091w

(11) Go Hirai, Ayako Tsuchiya, Yusuke Koyama, Yuko Otani, Kana Oonuma, Kosuke Dodo, Siro Simizu, Hiroyuki Osada, Mikiko Sodeoka. Development of a Vaccinia H1-Related (VHR) Phosphatase Inhibitor with a Nonacidic Phosphate-Mimicking Core Structure  
*ChemMedChem* 6, 617-622, **2011**, 査読あり

DOI: 10.1002/cmdc.201100107

[学会発表] (計 19 件)

(1) 劉 シン, 二環性  $\beta$ -アミノ酸二量体の側鎖間架橋によるアミドのシストランス平衡の制御, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 03 月 28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(2) 王 思遠, 規則構造を取る 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン  $\beta$ -アミノ酸のオリゴマーの合成, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 03 月 28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(3) 中村 翔, リゾホスファチジルセリン受容体アゴニストの配座に関する研究, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 03 月 29 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(4) ジョン セジン, テトラヒドロピラン骨格を用いたコンホメーションを固定したリゾホスファチジルセリン誘導体の合成, 日本

薬学会第 133 年会, 2013 年 03 月 29 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(5) フィルマン, 生細胞に応用可能かつ高効率の可視光依存的ケージド NO 化合物の構造最適化, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 03 月 30 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(6) 黒内 寛明, 強酸を利用した安定なカルバメート化合物からの効率的なイソシアネートカチオン発生法の開発と芳香族求電子置換反応への応用, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 03 月 30 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

(7) 大和田 智彦, タモキシフェンを基盤としたグルタミン酸トランスポーター阻害剤の開発, 第30回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2012年11月28日, タワーホール船堀 (東京都)

(8) 黒内寛明, カルバメートから発生する Y 型共役により安定化されたカチオンの求電子性の活性化と芳香族求電子置換反応への応用, 第 3 8 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012年11月05日, タワーホール船堀 (東京都)

(9) フィルマン, 可視光照射により NO を産生する窒素ピラミッド化ニトロソアミン化合物の創製, 第 4 2 回複素環化学討論会, 2012 年 10 月 12 日, 京都テルサ (京都府)

(10) 王 思遠, トランス型三級アミド構造を持つ二環性  $\beta$ -アミノ酸の合成, 第 4 2 回複素環化学討論会, 2012 年 10 月 12 日, 京都テルサ (京都府)

(11) 大和田 智彦, 可視光により uncage される caged-NO の創製, 第 1 1 回日本 NO 学会学術集会, 2011 年 5 月 13 日, 昭和薬科大学 (東京都)

(12) 井久保 仁也, リゾホスファチジルセリン受容体サブタイプ特異的リガンドの創製, 日本ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会, 2011 年 5 月 24 日, 東京工業大学 (東京都)

(13) 大和田 智彦, 化学構造に由来する SNO 化活性化化合物の合成と生物応答への応用, 生理研研究会 第 7 回 TRP チャンネル研究会, 2011 年 6 月 2 日, 岡崎カンファレンスセンター (愛知県)

(14) 尾谷 優子, Synthesis and the ordered secondary structure of homo-thiopeptides based on a bridged  $\beta$ -proline analog, The 242nd ACS National Meeting, 2011 年 8 月 29 日, 3 1 日, Denver, Colorado (USA)

(15) 尾谷 優子, 水中で安定なヘリックス構造を有する二環性  $\beta$ -プロリン誘導体オリゴマーの創製, 第 2 2 回 基礎有機化学討論会, 2011 年 9 月 23 日, つくば国際会議場 (茨城県)

(16) 谷 紀彦, Beckmann 転位の転位選択性: テトラロン構造におけるペリ位置換基の効果,

第41回複素環化学討論会, 2011年10月21日, 熊本市市民会館 (熊本県)

(17) 大和田 智彦, テトラロン構造におけるBeckmann転位の転位選択性: ペリ位置換基の効果の一般性, 第41回複素環化学討論会, 2011年10月20日, 熊本市市民会館 (熊本県)

(18) 尾谷 優子, 高度に制御されたヘリックス構造をとる二環性 $\beta$ -アミノ酸オリゴマーの創製, 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011年11月8日, あわぎんホール (徳島県)

(19) 井久保 仁也, 受容体の生理機能解明を目指したリゾホスファチジルセリン受容体サブタイプ 特異的リガンドの合成と活性評価, 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011年11月8日, あわぎんホール (徳島県)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: リゾホスファチジルセリン受容体機能調節活性を有する化合物

発明者: 大和田智彦、尾谷優子、井久保仁也、中村翔、ジョンセジン

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2013-017817

出願年月日: 2013年01月31日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計1件)

名称: Therapeutic drug for autoimmune disease containing lysophosphatidylserine receptor modulator, and screening method therefor

発明者: 青木淳賢、巻出久美子、井上飛鳥、大和田智彦、井久保仁也、尾谷優子

権利者: 同上

種類: 特許

番号: WO/2012157746 A1

取得年月日: 2012年11月22日

国内外の別: 外国

[その他]

ホームページ等

東京大学大学院薬学系研究科薬化学教室 ホームページ

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/yakka/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

尾谷 優子 (OTANI YUKO)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号: 60451853