

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14869

研究課題名（和文）アリールグリシン不斉構築と非天然アミノ酸含有ペプチド効率的合成への展開

研究課題名（英文）Asymmetric construction of arylglycine unit and application to the synthesis of unnatural amino acid-containing peptide

研究代表者

猪熊 翼（INOKUMA, Tsubasa）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（薬学域）・助教

研究者番号：40541272

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）：代表者は先行研究でペプチドへの直接的な不斉反応による異常アミノ酸含有ペプチド合成法を独自に考案している。本研究で代表者は、異常アミノ酸の一つであるアリールグリシンを含有するペプチドの合成を指向してイミノペプチドへの不斉アリール化反応を検討した。その結果、基質適用範囲の面で改善の余地はあるものの、良好な収率及び立体選択性でモデルイミノペプチドの不斉アリール化に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ペプチドはそのアミノ酸配列に応じて多様な機能を付与できることから近年新たな医薬品候補化合物として注目されており、その構成成分を異常アミノ酸まで拡張すれば構造多様性が大きく拡充され新規医薬品創出の可能性が飛躍的に向上する。代表者が考案したペプチドへの直接的な不斉反応は、不斉反応時の求核剤を変更するのみで多様な側鎖構造の異常アミノ酸をペプチド鎖に迅速に導入できる。そのため、本合成プロセスの反応適用拡大は異常アミノ酸含有ペプチドを基盤とする創薬研究を推し進める大きな駆動力となる。

研究成果の概要（英文）：We previously developed a methodology for synthesis of non-canonical amino acid-containing peptide via direct asymmetric reaction to peptidic substrate. In this study, we planned to develop an asymmetric arylation to imino peptide for synthesis of peptide containing arylglycine which is one of the non-canonical amino acid. As a result, although the substrate scope is somewhat narrow, we succeeded in developing an asymmetric arylation to model substrates in good yields and stereoselectivities.

研究分野：有機化学

キーワード：ペプチド合成 アリールグリシン 不斉触媒 アリール化 イミン 異常アミノ酸 ペプチド 不斉合成

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、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

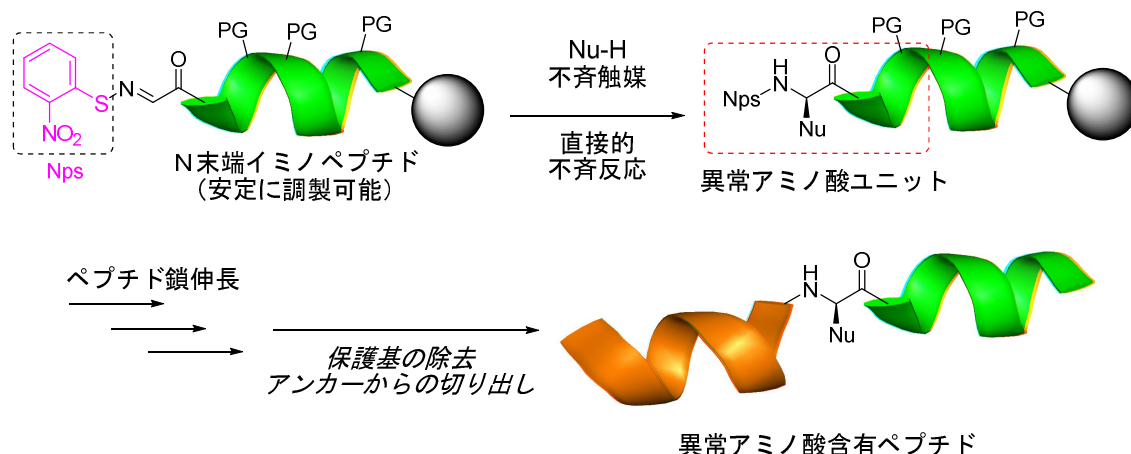
### 1. 研究開始当初の背景

近年、新たな創薬標的としてペプチド医薬品が注目されている。ペプチドはアミノ酸配列に応じて多様かつ強力な生物活性を有するため、それらの構成アミノ酸を異常アミノ酸に拡張することでその構造多様性が大きく拡充され新規医薬品創出の可能性が飛躍的に向上する。代表者は異常アミノ酸の1つであるアリールグリシン (ArGly と表記) に着目した。本構造は活性発現への寄与が大きい芳香族アミノ酸の非天然アナログとしての機能が期待され、本残基を含む生物活性ペプチドが既にいくつか見出されている。理論上 ArGly 含有ペプチドは、不斉合成した ArGly ユニットの Fmoc または Boc アミノ酸に変換しペプチド鎖に導入することで合成できる。しかし既存法は、多様な芳香環構造の ArGly ユニットの有するペプチドを網羅的に合成する際に各誘導体のユニット合成及び適切な保護アミノ酸への変換に多くの工程を要するだけでなく、ペプチド鎖との縮合時に容易にラセミ化するという問題点がある。そのため本ユニットを含有するペプチドの実用的合成法確立が求められている。

### 2. 研究の目的

本研究は多様な ArGly 含有ペプチドの網羅的かつ効率的合成を可能とする新規手法の確立を目的とする。代表者は先行研究において、窒素上の保護基として 2-ニトロフェニルスルフェニル (Nps) 基を有する  $\alpha$ -イミノアミドが化学的に安定で官能基が密集するペプチド鎖中でも発生でき、得られるイミノペプチドを直接的な不斉反応に付すことで異常アミノ酸含有ペプチドを合成できることを見出している (式1、参考文献1)。

式1. ペプチドへの直接的な不斉反応による異常アミノ酸含有ペプチドの合成



本法においてイミノペプチドに対してアリール求核剤を立体選択的に付加できれば、不斉情報喪失の可能性をはらむ ArGly の縮合過程を経ることなく ArGly 構造をペプチド鎖に迅速に導入できると期待される。本研究で代表者はイミノペプチドへの直接的な不斉アリール化による ArGly 含有ペプチドの合成法開発を目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 反応条件の最適化

先行研究の成果を基に、2-ニトロフェニルスルフェニル (Nps) 基で保護された  $\alpha$ -イミノアミドをモデル基質として設定し、アリールホウ酸求核剤との不斉アリール化反応における条件最適化 (触媒、反応溶媒) 検討を行った。

#### (2) 基質適用範囲の検討

最適化した反応条件を、様々なアミノ酸残基を持つイミノペプチドや置換基の異なるアリールホウ酸求核剤に適用し、基質適用範囲を探った。

#### (3) N-Nps イミノアミド類似化合物を用いた不斉反応開発

N-Nps イミノアミド類似化合物を用いた不斉反応についても併せて検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 反応条件の最適化

Phe 残基を有する *N*-Nps 基イミノジペプチドと 4-メトキシフェニルボロキシンの反応をモデルに不斉アリール化の条件検討を行った。

その結果、良好な収率及び立体選択性で所望の反応を進行させる反応溶媒、Pd 源及びキラルリガンドを見出すことができた。

### (2) 基質適用範囲の検討

(1) で見出した反応条件を、Phe 以外のアミノ酸残基を隣接部位に持つイミノジペプチドに適用したところ、反応収率や立体選択性は隣接アミノ酸の側鎖構造に依存して大きく変化した。一方アリールボロキシンの場合は、アリール基上の置換基構造によらずいずれのアリール求核剤を用いても良好な結果を示した。

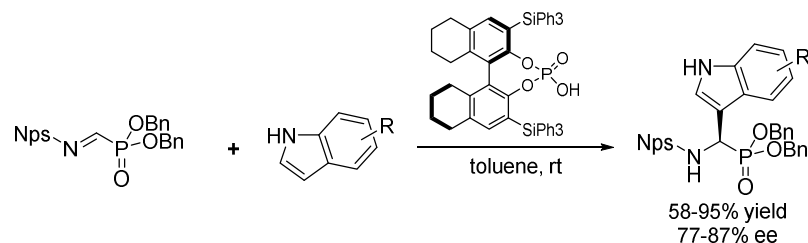
用いるキラルリガンドをそのエナンチオマーに変更したところ、アリール化の立体選択性は逆転し、元のリガンドを用いた場合とは異なるジアステレオマーが同程度の収率及び立体選択性で得られ、キラルリガンドの使い分けによる異常アミノ酸側鎖導入の立体制御が可能であることを合わせて見出した。現段階では基質適用範囲に改善の余地があり、ペプチドへの直接的な不斉アリール化による生物活性ペプチドの合成には至らなかったが、今後本法の実用化を目指し更なる改良を重ねる上でこれらの結果は有用な知見を与えるものと考えている。

以上の研究成果について現在論文作成中である。

### (3) *N*-Nps イミノアミド類似化合物を用いた不斉反応開発 (参考文献 2)

(1) (2) を遂行する過程で代表者は、*N*-Nps イミノアミドと類似の構造を持つ *N*-Nps イミノリン酸エステルも同様に化学的に安定であることを新たに見出し当該基質とインドール求核剤の不斉 1,2-付加反応を新たに開発した (式 2)。

式 2. *N*-Nps イミノアミドと類似する基質を用いた不斉反応



### < 参考文献 >

- (1) Inokuma, T.; Nishida, K.; Shigenaga, A.; Yamada, K.; Otaka, A. *Heterocycles* **2018**, *97*, 1269–1287.
- (2) Inokuma, T.; Sakakibara, T.; Someno, T.; Masui, K.; Shigenaga, A.; Otaka, A.; Yamada, K. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13829–13832.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Takahisa Jichu, Tsubasa Inokuma, Keisuke Aihara, Taiki Kohiki, Kodai Nishida, Akira Shigenaga, Ken-ichi Yamada, Akira Otaka	4. 巻 10
2. 論文標題 A recyclable hydrophobic anchor tagged asymmetric amino thiourea catalyst	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 3402-3405
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1002/cctc.201800714	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 Hiroki Kiyama, Tsubasa Inokuma, Yusuke Kuroda, Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada	4. 巻 60
2. 論文標題 Optical resolution via catalytic generation of chiral auxiliary	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 175-177
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1016/j.tetlet.2018.12.006	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 猪熊 翼	4. 巻 138
2. 論文標題 ペプチドへの直接的な不斉反応を基盤とした非天然アミノ酸含有ペプチドの新規効率的な不斉合成法開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1371-1379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1248/yakushi.18-00143	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 Tsubasa Inokuma, Takuya Sakakibara, Takatoshi Someno, Kana Masui, Akira Shigenaga, Akira Otaka, Ken-ichi Yamada	4. 巻 25
2. 論文標題 Asymmetric synthesis of $\alpha$ -amino phosphonic acids using stable imino phosphonate as a universal precursor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 13829-13832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1002/chem.201903572	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9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 猪熊 翼、岡田 和貴、西田 航大、重永 章、大高 章、山田 健一
2. 発表標題 ペプチドイミンへの不斉1,2-付加を基盤とした非天然アミノ酸含有ペプチドの不斉合成
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 猪熊 翼
2. 発表標題 ペプチドへの直接的な不斉反応による異常アミノ酸含有ペプチド合成法の開発
3. 学会等名 大阪大学蛋白研究所セミナー「30代研究者が切り拓くタンパク質化学合成の新潮流」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubasa Inokuma, Kodai Nishida, Akira Shigenaga, Ken-ichi Yamada, Akira Otaka
2. 発表標題 Novel methodology for the synthesis of $\alpha$ -indolyl-glycine containing peptide via direct asymmetric Friedel-Crafts reaction to peptidyl imine
3. 学会等名 The 35th European Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 猪熊 翼、西田 航大、重永 章、大高 章、山田 健一
2. 発表標題 ペプチドへの直接的な不斉反応によるインドリルグリシン含有ペプチドの合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（千葉）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪熊 翼
2. 発表標題 創薬テンプレート構築を指向した異常アミノ酸およびそれを含有するペプチドの合成法開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 猪熊 翼、増井 香奈、西田 航大、重永 章、大高 章、山田 健一
2. 発表標題 ペプチドへの直接的不斉反応による異常アミノ酸含有ペプチド新規合成法の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubasa Inokuma, Kana Masui, Kodai Nishida, Akira Shigenaga, Akira Otaka, Ken-ichi Yamada
2. 発表標題 Development of the direct asymmetric indolylolation of imino peptide for synthesis of indolylglycine-containing peptide
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪熊 翼、染野 貴俊、山田 健一
2. 発表標題 アリアルグリシン含有ペプチドの効率的合成を指向したイミンへの不斉アリアル化反応の検討
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubasa Inokuma、Kodai Nishida、Kana Masui、Akira Shigenaga、Akira Otaka、Ken-ichi Yamada
2. 発表標題 Chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric Mannich-type reaction using imino peptide as substrate
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----