

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06965

研究課題名(和文) イミノリン酸ペプチドへの直接的不斉反応を基盤とするアミノリン酸含有ペプチドの合成

研究課題名(英文) Synthesis of aminophosphoric acid-containing peptides based on direct asymmetric reaction to iminophosphoric acid peptides

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)・講師

研究者番号：40541272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者は先行研究で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合成法を独自に考案している。本研究では研究代表者がこれまでに見出したペプチド合成プロセスの基質ならびに求核剤適用範囲を精査することで合成プロセスの深化を図るとともに、加水分解酵素基質の遷移状態アナログとして機能するアミノリン酸を含有するペプチドの合成を検討した。その結果、アミノリン酸化合物の合成には至らなかったものの、触媒制御によるイミノペプチドへのジアステレオ選択的インドリル化反応の開発に成功し、研究代表者が開発した異常アミノ酸含有ペプチド合成法の適用範囲拡大に成功した。

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いる。アミノ酸に類似する構造を有するアミノリン酸は各種加水分解酵素の遷移状態アナログとして機能することからアミノリン酸含有ペプチドは新規医薬品候補物質として期待されている。研究代表者が考案したペプチドへの直接的不斉反応を、アミノリン酸含有ペプチドに適用できるようになれば不斉反応時の求核剤を変更するのみで多様な側鎖構造をアミノリン酸含有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ペプチドを基盤とする創薬研究を押し進める大きな駆動力となる。

研究成果の概要(英文)：I previously developed a methodology for synthesis of non-canonical amino acid-containing peptide via direct asymmetric reaction to peptidic substrate. In this study, I planned to further optimize the synthetic process along with the apply to the synthesis of peptide containing aminophosphonic acid which can act as a transition state analog of the substrate of protease. Although, the preparation of aminophosphonic acid derivatives was not achieved, I succeeded in developing a highly diastereodivergent indolylolation of the imino peptides by using the properly selected asymmetric catalyst.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミノリン酸 異常アミノ酸含有ペプチド ジアステレオ選択的反応 インドリル化 アリール化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

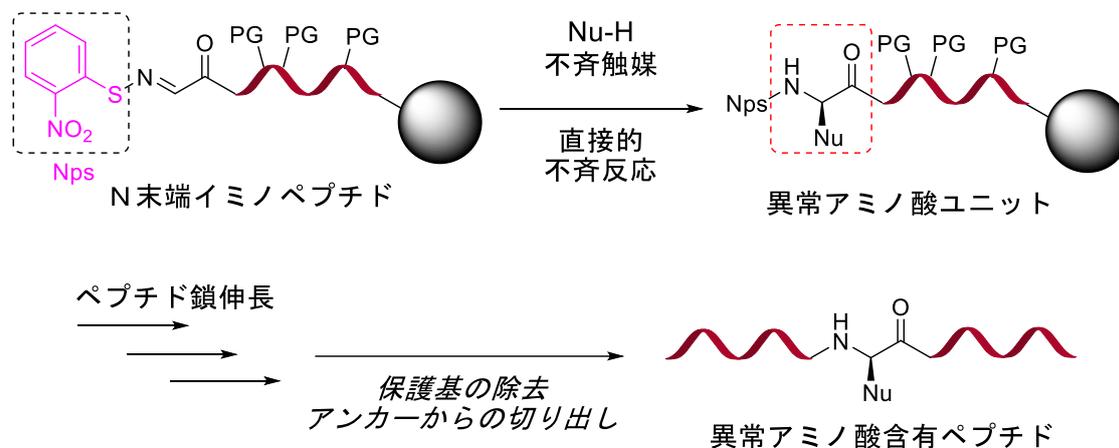
1. 研究開始当初の背景

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。研究代表者はアミノ酸と類似の構造を有するアミノリン酸に着目した。本構造は様々な加水分解酵素の基質に対する遷移状態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。側鎖構造の異なる様々なキラルアミノリン酸誘導体を不斉合成する手法はこれまでに多く開発されているが、当該ユニットのペプチド鎖への導入には、調製したユニットの Fmoc アミノリン酸への変換が必要となり多くの工程を要する。また、アミノリン酸は対応するアミノ酸と比較してペプチド鎖との縮合の実施例が少なく一般性の高い縮合条件は確立されていないため本ユニットを含むペプチドの網羅的合成はいまだ達成されておらず、その実用的合成法の確立が求められている。

2. 研究の目的

本研究は多様な側鎖構造のキラルアミノリン酸含有ペプチド群の新規効率的合成法の確立を目的とする。研究代表者は窒素上の保護基として 2-ニトロフェニルсульフェニル (Nps) 基を有する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可能性を見出している (式1、参考文献1)。研究代表者が先行研究で確立したイミノペプチドへの直接的不斉反応について適用可能なアミノ酸残基の種類や用いる触媒を精査することで本法について更なる知見を得るとともに本法をアミノリン酸化合物に適用拡大することで上記目的の達成を図る。

式1. 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の合成



3. 研究の方法

(1) アミノ酸残基適用範囲の精査

C末端に各種アミノ酸残基が結合した N-Nps イミノジペプチドをモデル基質として調製し、これに対するキラルリン酸触媒による不斉インドリル化反応を適用した際の収率・立体選択性の傾向を精査することで、触媒制御による異常アミノ酸側鎖構造の立体選択的導入が可能か検証した。

(2) アミノリン酸化合物への適用

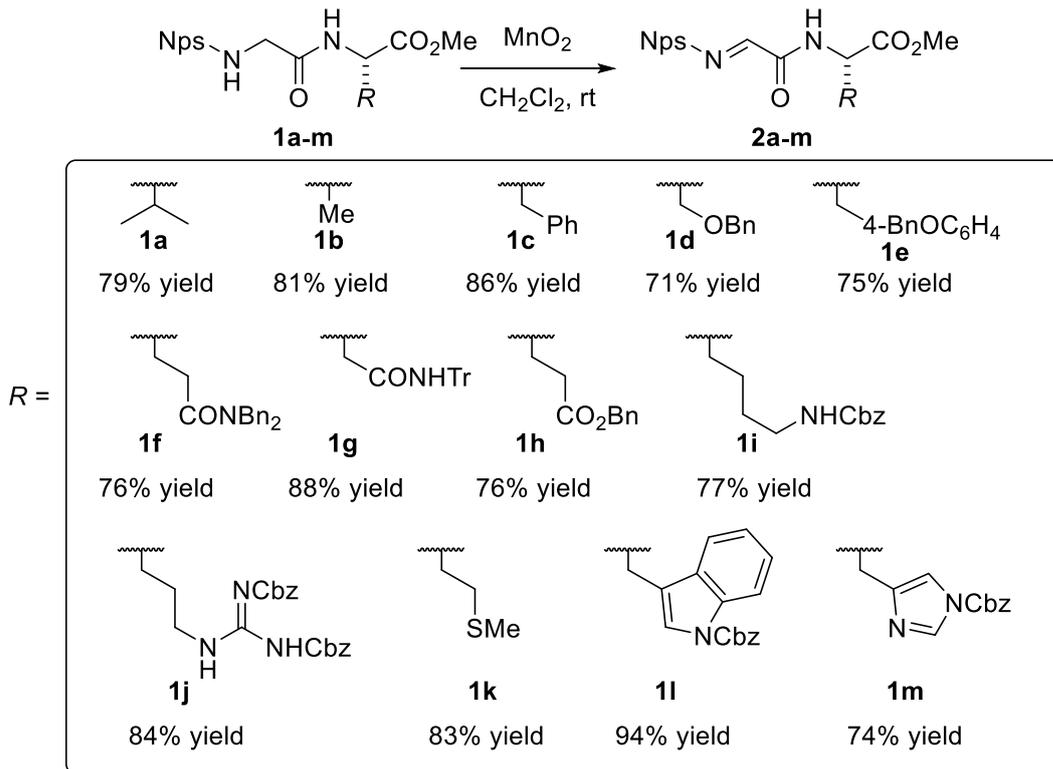
アミノリン酸含有ペプチドの合成に展開するために N-Nps イミノリン酸アミドの調製を検討した。

4. 研究成果

(1) アミノ酸残基適用範囲の精査 (参考文献2)

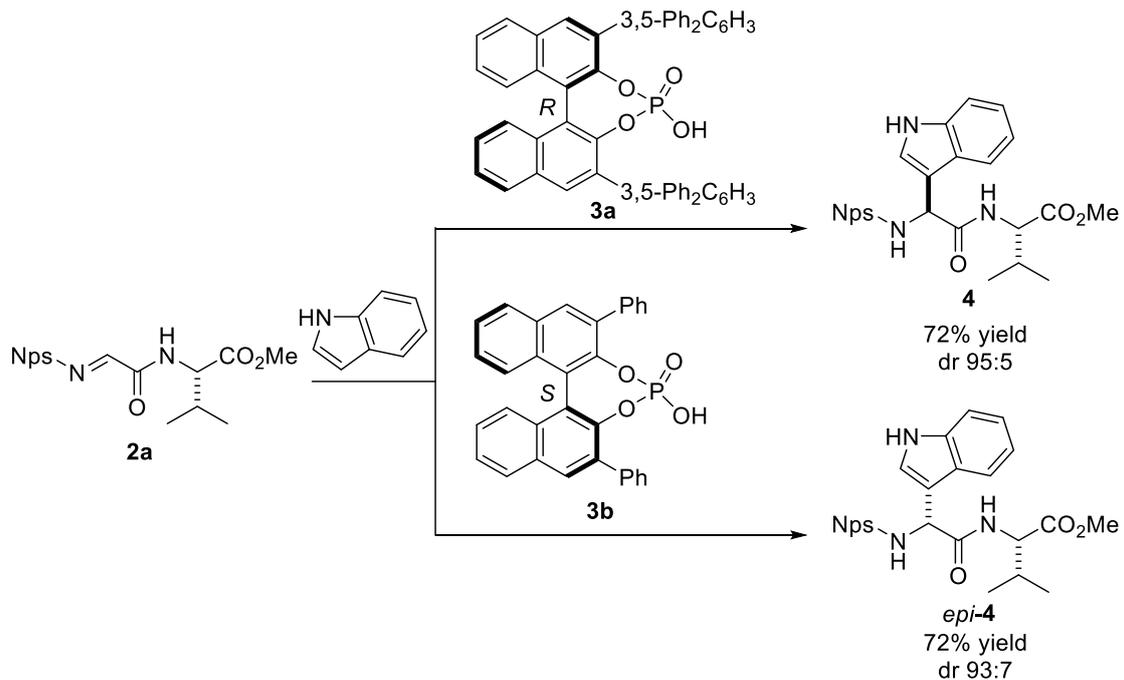
N-Nps グリシンと各種アミノ酸メチルエステルとの縮合により得られるジペプチドを MnO_2 で処理し、N-Nps イミノジペプチドの調製を検討した (式2)。その結果、反応性官能基を保護する必要はあるものの大部分のアミノ酸残基について問題なく酸化反応が適用できることが確認された。

式 2. 酸化反応によるイミノジペプチドの合成



次に、得られたイミノジペプチドのうち **2a** をモデル基質として用いインドールの付加反応を検討した (式 3)。その結果、用いる触媒によって反応のジアステレオ選択性を制御できることを見出した。すなわち **3a** を触媒とすると **4** が **3b** を触媒とすると **4** のエピマーである *epi-4* がそれぞれ高い立体選択性で得られた。**2a** 以外のイミノジペプチドでも同様の傾向が観測され、立体選択性の値には幅があるものの大部分の基質で 80:20 以上の良好な立体選択性が得られることを確認した。

式 3. 触媒によるインドリル化立体選択性の制御



(2) アミノリン酸化合物への適用

これまでの研究で得た知見を基にアミノリン酸含有ペプチドの合成への展開を指向して、対応する *N*-Nps イミノリン酸アミドの調製を検討した。窒素上に種々の保護基を有するアミノリ

ン酸モノエステルを合成し、第1級アミンとの縮合を検討したが良好な収率で目的物の *N*-Nps アミノリン酸モノアミドを得るには至らなかった。今後は *N*-Nps アミノリン酸モノアミド合成のルートを見直し、アミノリン酸含有ペプチド合成に展開する予定である。

<参考文献>

- (1) Inokuma, T.; Nishida, K.; Shigenaga, A.; Yamada, K.; Otaka, A. Direct Enantioselective Indolylolation of Peptidyl Imine for the Synthesis of Indolyl Glycine-Containing Peptides. *Heterocycles* **2018**, *97*, 1269–1287.
- (2) Inokuma, T.; Masui, K.; Fukuhara, K.; Yamada, K. Preparation of *N*-2-Nitrophenylsulfenyl Imino Peptides and Their Catalyst-Controlled Diastereoselective Indolylolation. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203120.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamada, K.; Fujiwara, S.; Inokuma, T.; Sugano, M.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.	4. 巻 91
2. 論文標題 The rationale for stereinduction in conjugate addition to alkylidenemalonates bearing a menthol-derived chiral auxiliary	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132220-132220
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2021.132220	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 Yamasaki, K.; Yamauchi, A.; Inokuma, T.; Miyakawa, M.; Wang, Y.; Oriez, R.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Tanaka, N.; Kashiwada, Y.; Yamada, K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Mechanistic Support for Intramolecular Migrative Cyclization of Propargyl Sulfones Provided by Catalytic Asymmetric Induction with a Chiral Counter Cation Strategy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1828-1834
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ajoc.202100274	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 Inokuma, T	4. 巻 69
2. 論文標題 Synthesis of Non-canonical Amino Acids and Peptide Containing Them for Establishment of the Template for Drug Discovery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 303-313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c21-00031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Wang Yinli, Yamauchi Akiho, Hashimoto Keiji, Fujiwara Tatsuya, Inokuma Tsubasa, Mitani Yuta, Ute Koichi, Kuwano Satoru, Yamaoka Yousuke, Takasu Kiyosei, Yamada Ken-ichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Enhanced Molecular Recognition through Substrate-Additive Complex Formation in N-Heterocyclic-Carbene-Catalyzed Kinetic Resolution of α -Hydroxythioamides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 6100 ~ 6107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.2c01579	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 Yamada Ken ichi, Yamauchi Akiho, Fujiwara Tatsuya, Hashimoto Keiji, Wang Yinli, Kuwano Satoru, Inokuma Tsubasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Kinetic Resolution of Hydroxyamide via N Heterocyclic Carbene Catalyzed Acylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202200452	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 Inokuma Tsubasa, Masui Kana, Fukuhara Koki, Yamada Ken ichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Preparation of N 2 Nitrophenylsulfonyl Imino Peptides and Their Catalyst Controlled Diastereoselective Indolylolation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202203120	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 Inokuma Tsubasa, Iritani Kohei, Takahara Yuki, Sun Chunzhao, Yamaoka Yousuke, Kuwano Satoru, Yamada Ken-ichi	4. 巻 59
2. 論文標題 Remote electronic effect on the N-heterocyclic carbene-catalyzed asymmetric intramolecular Stetter reaction and structural revision of products	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5375 ~ 5378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3CC00693J	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 Inokuma Tsubasa, Hashimoto Kentaro, Fujiwara Tatsuya, Sun Chunzhao, Kuwano Satoru, Yamada Ken ichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Remote Electronic Effect of Chiral N Heterocyclic Carbene Catalyst on an Asymmetric Benzoin Reaction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202300858	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5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

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 イミノペプチドへのインドール求核剤の不斉付加反応の開発
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 猪熊 翼
2. 発表標題 実用的な新規有機化学反応の開発を目指して
3. 学会等名 徳島大学薬学部若手教員講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsubasa Inokuma, Takuya Sakakibara, Ken-ichi Yamada
2. 発表標題 N-Sulfur substituted imines as a stable precursor for asymmetric synthesis of α -amino phosphonic acid derivatives
3. 学会等名 The 12th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. The 22nd Annual Scientific Meeting of the Nitric Oxide Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsubasa Inokuma, Kana Masui, Masaya Denda, Akira Otaka, Ken-ichi Yamada
2. 発表標題 Diastereoselective indolylolation of N-2-nitrophenylsulfenyl iminopeptide for synthesis of α -indolylglycine-containing peptide
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会
4. 発表年 2022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 イミノペプチドへのインドール求核剤の不斉付加反応の開発
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〕

-

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