

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 2 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21183

研究課題名(和文)不斉C-Hホウ素化を基盤とするボロペプチド化学の開拓

研究課題名(英文)Development of Boropeptide Chemistry Based on Asymmetric C-H Borylation

研究代表者

澤村 正也(Sawamura, Masaya)

北海道大学・理学研究院・教授

研究者番号：40202105

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文):ペプチド化合物を反応基質として、不斉C-Hホウ素化反応を試みるたが、基質の合成が困難であったり、想定ホウ素化反応が進行しなかったりしたために、当初期待した成果を得ることはできなかった。含非天然アミノ酸中分子ペプチドの合成に関しては、ある種のアルキルボロネートとイソシアネートの反応が、ロジウム触媒条件で進行することが認められた。パラジウム触媒によるハロゲン化アリールの反応では、反応基質が基質の構造によってカップリング反応の立体化学が逆転するという興味深い現象が見出された。ただし、以上の検討を進めている中、C-Hホウ素化反応の再現性が得られにくくなり、研究の進捗が大幅に遅れた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミノ酸のカルボキシル基がボロン酸で置換された化合物はボロアミノ酸と呼ばれ、これを含むペプチド系化合物(ボロペプチド)は医薬原体として実際に利用されている。現在は分子量が小さなボロペプチドが開発されているが、中分子領域でのボロペプチドの機能には大きな可能性が期待される場所である。本研究では通常のペプチドの主鎖C-H結合の直接ホウ素化活性を種々検討し、今後の研究に活用可能な有用な情報が得られた。また、イソシアノメチルボロネート及びその誘導体を用いるボロペプチド合成法について検討した結果から、有機ホウ素化合物の化学的性質を理解する上での有用な情報が得られた。

研究成果の概要(英文):An asymmetric C-H boration reaction was attempted using peptide compounds with various structures as reaction substrates, but due to the difficulty in synthesizing the substrate and to the fact that the boration reaction did not proceed as expected, we did not obtain any useful results. Regarding the synthesis of medium molecular peptides containing unnatural amino acids, it was found that the reaction between an alkylboronate and an isocyanate proceeded efficiently under the reaction conditions using a rhodium catalyst. In the palladium-catalyzed reaction of aryl halides, the stereochemistry of the coupling reaction is reversed depending on whether the reaction substrate is a boronate produced from a secondary amide or a tertiary amide. However, as the above studies proceeded, it gradually became clear that the reproducibility of the C-H boration reaction was not good, resulting in a significant delay in the progress of the research.

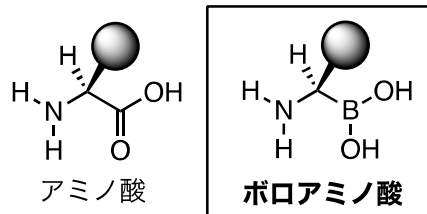
研究分野:有機金属化学

キーワード:アミノボロン酸 ボロペプチド 不斉合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸のカルボキシル基がボロン酸で置換された化合物はボロアミノ酸と呼ばれ、これを含むペプチド系化合物(ボロペプチド)の医薬原体としての応用が近年大きく発展している。特にボルテゾミブはプロテアソーム阻害作用に基づく優れた抗がん剤として注目の化合物である。本研究者は、光学活性ボロアミノ酸を高効率に生成する窒素原子隣接 C(sp³)-H 不斉ホウ素化反応の開発に成功し、ペプチド型化合物の位置および立体選択的ホウ素化によりボルテゾミブを極めて高い効率で合成できることも実証している。



2. 研究の目的

本研究は上記の成果を基盤とし、中分子ペプチドの医薬候補化合物群としての有用性に着目して、C-H 不斉ホウ素化に基づくボロペプチド化学の萌芽を創出することを目的とした。

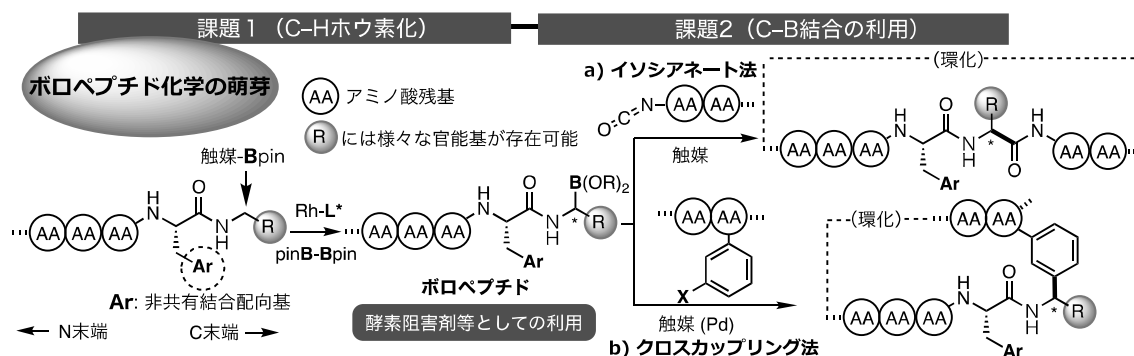
3. 研究の方法

(課題1: 中分子ボロペプチドの合成) 本研究者が開発した C(sp³)-H 不斉ホウ素化反応に用いるキラル Rh 触媒は、オリゴペプチドのフェニルアラニン残基の芳香環と非共有結合相互作用することで、そのC端側隣接位の窒素原子に結合するメチレン基を認識、さらにジアステレオトピックな2つの水素原子を識別して C(sp³)-H 結合をホウ素化する(前述のボルテゾミブの合成)。本研究では、まずこの原理が適用可能なN端側ペプチド鎖と、非共有結合相互作用部位の構造を拡大するべく、反応条件や配位子構造を最適化することとした。

(課題2: 含非天然アミノ酸中分子ペプチドの合成) ボロアミノ酸誘導体の C(sp³)-B 結合は通常の C(sp³)-B 結合よりも高反応性である。この点に着目し、ボロペプチドを基質とした2種類のペプチド鎖伸長反応や環化反応を開発し、中分子ペプチド合成法として確立することを計画した。

a) イソシアネート法 本研究者は2-アミノピリジンの不斉 C-H ホウ素化体とL-バリンのイソシアネート誘導体の付加反応が Rh 触媒存在化、立体化学を完全に保持して効率良く付加反応を起こしジペプチド構造を生成することを見出した。これは C-C 結合形成による新規ペプチド合成法となるものである。本研究では、N無保護ペプチドとトリホスゲンから簡単に調製できるイソシアネート型ペプチドへのボロペプチドの分子間付加反応がペプチド鎖伸長法として有用であることを実証することを狙った。

b) クロスカップリング法 本研究者はボロアミノ酸誘導体の C(sp³)-B 結合が Pd 触媒によるハロゲン化アリールとのクロスカップリングにも有用な反応性を示すことを明らかにし、カップリング反応の立体化学についても詳細に検討してきた。これらの知見に基づき、ハロゲン化芳香族側鎖を含むペプチドを基質としたカップリング反応を検討した後、環化カップリングによる環状ペプチドの合成に応用することを計画した。



4. 研究成果

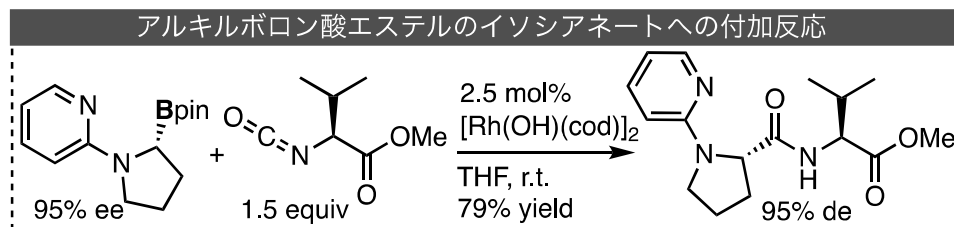
課題1の中分子ボロペプチドの合成に関しては、様々な構造を持つペプチド系化合物を反応基質として、不斉 C-H ホウ素化反応を試みたが、基質の合成が困難であったり、想定どおりにホウ素化反応が進行しなかったりしたために、当初期待した成果を得ることはできなかった。不斉ホウ素化反応の反応条件の再検討や、配位子構造の改変なども行ったが、有意な成果は得られなかった。このため、課題1は途中で断念することになった。

課題2の含非天然アミノ酸中分子ペプチドの合成に関しては、ある種のアリールボロネートとイソシアネートの反応が、ロジウム触媒を用いる反応条件で進行することが認められた。また、パラジウム触媒によるハロゲン化アリールの反応では、反応基質が第2級アミドから生成する

ボロネートである場合と第3級アミドから生成するものである場合とで、カップリング反応の立体化学が逆転するという興味深い現象が見出された。

ただし、以上の検討を進めている中で、C-H 酸化反応の再現性が良好でないことが次第に明らかとなり、研究の進捗が遅れた。

一方、新しい α -アミノボロネートの合成法の確立を目指し、 β -イソシアノアルキルボロネート類の合成とこれを求核剤前駆体とする炭素-炭素結合形成反応(下式など)の開発を目指す研究を開始したが、 β -イソシアノアルキルボロネートが化学的に不安定であることが判明し、期待した成果を得ることはできなかった。しかし、これらの研究の過程で有機ホウ素化合物の性質に関する貴重な情報を得たので、今後の反応剤開発や反応開発に活用できると考えられる。



また、ペプチド化学の関連研究として、光異性化能を組み込んだペプチド性化合物の創出を狙った研究開発を行い、一定の成果を収めた。現在歯科応用に向けた研究を展開している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 澤村正也
2. 発表標題 果てしない配位子づくりの面白さ
3. 学会等名 金沢大学先駆けプロジェクト2020セミナー / 第2回大宮研究室-武田薬品バーチャルシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Qureshi Irtaza, Enrique-Ezra Zuniga-Heredia, Fernando Arteaga-Arteaga, Masahiro Iijima, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Development of solid-supported photoresponsive materials
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 Enrique-Ezra Zuniga-Heredia, Fernando Arteaga-Arteaga, Masaya Sawamura, Masahiro Iijima
2. 発表標題 Photoswitchable azopyridine macrocyclic structure on bioactive glass for controlled release of Ca ²⁺
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022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
---------	---------