

機関番号：12601

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790010

研究課題名 (和文) 非平面アミド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 ordered structure and functionalization of oligomers linked with nonplanar amides

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)：

環状β-アミノ酸の1種であるβ-プロリンを構造固定化したミミック (模倣体) として、本研究者は置換基を持つ二環性の7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン骨格を基本構造とするβ-アミノ酸を設計・合成し、連結したオリゴマーの構造解析を行った。2量体などの短いオリゴマーから8量体まで、水中を含む種々の溶媒中においてシス型アミド構造を有する強固な新規ヘリックス構造をとることを明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：

Methods for synthesis of conformationally constrained β-proline mimics, that is, bridgehead-substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-endo-carboxylic acids was established. It is revealed that oligomers composed of a bridgehead-substituted β-amino acid take the *cis*-amide structure, and helical structures based on the *cis*-amide linkage were generated independently of the number of residues, from the minimalist dimer through the octamer, and irrespective of the solvent including water.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：二環性アミノ酸、β-プロリン、ヘリックス、シス-トランス異性化、オリゴマー、チオアミド、計算化学

## 1. 研究開始当初の背景

本研究者らは非平面アミドを形成するβ-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β-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。

「3. 研究の方法 (1)」の図に示すキラルなβ-アミノ酸誘導体 (橋頭位無置換体；R=H) のホモオリゴマーの合成を行い、オリゴマー鎖長依存的に誘起される規則構造 (ヘリックス構造) の存在を示唆し、ヘリックス構造はアミドのシス構造に由来すると提案した (Otani, Y. *et al. Tetrahedron* **2006**, *62*, 11635)。しかしながらアミド結合のシス-ト

ランス異性化のため、詳細な構造解析が困難であった。よって、シス-トランス平衡を一方に偏らせ、強固な規則構造をとるオリゴマーを創製するという、本課題の着想につながった。

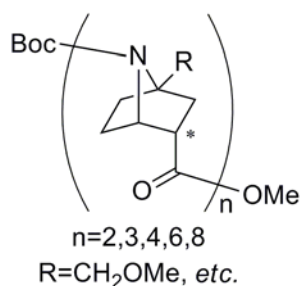
また、アミドの同類体であるが、より結合回転障壁の高い（平面性の高い）チオアミドに着目し、本アミノ酸のチオアミド連結ホモオリゴマー（「3. 研究の方法（2）」の図）を用いれば構造解析が容易になるのではないかと予想した。

## 2. 研究の目的

二環性骨格を持つ7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを基本構造とするβ-アミノ酸を用いて短鎖で安定な規則構造を有するアミド（およびチオアミド）オリゴマーを創製し、新規材料としての応用につなげることを目的とした。

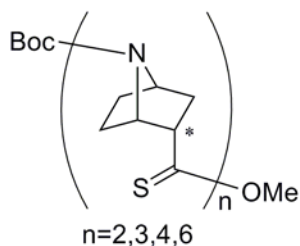
## 3. 研究の方法

（1）橋頭位置換二環性β-アミノ酸を用いた、オリゴマーのシス-トランス平衡の制御  
計算化学により橋頭位に置換基を持つ二環性β-アミノ酸誘導体のアミド結合は、置換基の立体反発によりシス型のアミド結合をとると予測した。光学活性な橋頭位置換β-アミノ酸の合成経路を確立し、そのホモオリゴマー（下図）を合成して構造解析を行った。



（2）橋頭位無置換β-アミノ酸チオアミド連結ホモオリゴマーの構造特性

二環性β-アミノ酸のチオアミド連結ホモオリゴマー（下図）を合成・精製し、構造特性を調査した。



## 4. 研究成果

（1）橋頭位にアルキル誘導体置換基を有す

るキラルなβ-アミノ酸の合成法を開発し、そのホモオリゴマーの合成に成功した。X線結晶構造解析、NMRおよび円二色性（CD）スペクトルの結果、本オリゴマーは水中を含む種々の溶媒中においてシス型アミド構造を有する新規ヘリックス構造をとることを明らかにした。さらに本構造は2量体という最小単位においてもシス型アミド結合を有する安定な規則構造をとること、および温度、濃度等に依存しない安定な構造であることが分かった。また、橋頭位にアルキル誘導体だけでなくエステル、ハロゲンなど種々の置換基を導入したβ-アミノ酸を合成可能であることを明らかにした。橋頭位置換基はヘリックス構造の表面側に位置するため、極性置換基や水溶性置換基を適当な位置に配置することでヘリックスの物性やオリゴマー化を制御できると期待される。

本研究成果は以下の雑誌に掲載された：  
Hosoya, M. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 132, 14780-14789, 2010

（2）二環性β-アミノ酸のチオアミド連結ホモオリゴマーの6量体を新たに合成・精製し構造解析を行った。

2量体および3量体のX線結晶構造解析の結果、トランス体のチオアミドを有していた。本オリゴマーは3量体以上において規則構造を強く示唆する特徴的な円二色性（CD）スペクトルを示し、鎖長が伸びるにしたがって、CD強度をチオアミド結合の数で割った値は増大し、4量体付近で飽和するという傾向が見られた。NMRの解析結果と合わせると、本チオアミドオリゴマーはトランス体の伸びたストランド型構造を優先的にとることが示唆された。

## 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8件）

### 1. Design, Synthesis and Characterization of BK Channel Openers Based on Oximation of Abietane Diterpene Derivatives

Yong-Mei Cui, Eriko Yasutomi, Yuko Otani, (以下4名)

*Bioorg. Med. Chem.* 査読有り、18, 8642-8659, 2010.

### 2. Water-Stable Helical Structure of Tertiary Amides of Bicyclic β-Amino Acid Bearing 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Full Control of Amide Cis-Trans Equilibrium by Bridgehead Substitution

Masahiro Hosoya, Yuko Otani, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Tomohiko

- Ohwada  
*J. Am. Chem. Soc.* 査読有り (corresponding author), *132*, 14780-14789, **2010**.
3. Dynamic NMR: スペクトルの線形解析によるチオアミド結合の回転障壁の算出  
 尾谷優子・大和田智彦 *分光研究* (日本分光学会), 査読有り, *59*, 140-142, **2010**.
  4. Cyclization of Arylacetates to Indene and Dihydronaphthalene Derivatives in Strong Acid. Evidence for Involvement of Further Protonation of O,O-Diprotonated  $\beta$ -Ketoester, Leading to Enhancement of Cyclization.  
 Hiroaki Kurouchi, Hiromichi Sugimoto, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada.  
*J. Am. Chem. Soc.* 査読有り, *132*, 807-815, **2010**.
  5. Phenylation Reaction of  $\alpha$ -Acylnitromethanes To Give 1,2-Diketone Monooximes: Involvement of Carbon Electrophile at the Position  $\alpha$  to the Nitro Group  
 Mikihiro Takamoto, Hiroaki Kurouchi, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada.  
*Synthesis* 査読有り, *24*, 4129-4136, **2009**.
  6. Synthesis and Evaluation of Lysophosphatidylserine Analogs as Inducers of Mast Cell Degranulation. Potent Activities of Lysophosphatidylthreonine and Its 2-Deoxy Derivative  
 Masazumi Iwashita, Kumiko Makide, (以下9名, 申請者は11人中5番目).  
*J. Med. Chem.* 査読有り, *52*, 5837-5863, **2009**.
  7. Theoretical study on the excited states of heteroarene chromophores: Comparison of calculated and experimental values  
 Toshiyuki Tsuji, Maki Onoda, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada, Takahito Nakajima, Kimihiko Hirao.  
*Chem. Phys. Lett.* 査読有り, *473*, 196-200, **2009**.
  8. 極小タンパク質のX線結晶構造解析に成功～タンパク質の定義を再考する～  
 尾谷優子 *ケミカルバイオロジー* (日本ケミカルバイオロジー学会) 査読無し, *2*, 6, **2009**.
- [学会発表] (計19件)
1. 谷紀彦, Beckmann 転位の転位選択性: テトラロン骨格におけるペリ位置換基の効果, 日本薬学会第131年会, 2011年3月30日, グランシップ (静岡県)
  2. 黒内寛明, 超強酸触媒によるメチルフェネチルカルバメートの活性化と分子内環化反応, 日本薬学会第131年会, 2011年3月30日, グランシップ (静岡県)
  3. 尾谷優子, 橋頭位置換二環性  $\beta$ -アミノ酸オリゴマーの安定なシスアミド-ヘリックス構造, 日本薬学会第131年会, 2011年3月29日, グランシップ (静岡県)
  4. 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, 日本薬学会第131年会, 2011年3月29日, グランシップ (静岡県)
  5. 唐木文霞, 可視光により uncage される caged-NO の創製, 日本薬学会第131年会, 2011年3月29日, グランシップ (静岡県)
  6. 谷紀彦, 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, 第36回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010年11月2日, ウィンクあいち (愛知県)
  7. 黒内寛明, 強ブレンステッド酸触媒によるフェネチルカルバメートの分子内環化反応 —Y型共役カチオン種の超求電子化— 第40回複素環化学討論会, 2010年10月14日, 仙台市民会館 (宮城県)
  8. 唐木文霞, 可視光照射による非平面ニトロソアミンの結合開裂: 一酸化窒素等価体の放出, 第40回複素環化学討論会, 2010年10月14日, 仙台市民会館 (宮城県)
  9. 黒内寛明, アリルアセトアセテートのマルチプロトン化による超求電子化と環化反応, 第21回基礎有機化学討論会, 2010年9月11日, 名古屋大学 (愛知県)
  10. Tomohiko Ohwada, Transnitrosation of Thiols from Water-soluble Aliphatic N-Nitrosamines: S-Nitrosation and Modulation of Protein Functions. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010年6月15日, 国立京都国際会館 (京都府)
  11. Fumika Karaki, Organic N-Nitrosoamines which release NO or its equivalents upon Visible Light Irradiation: Design, Synthesis and Application to Cells. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010年6月15日, 国立京都国際会館 (京都府)
  12. 唐木文霞, 可視光照射特異的に NO 等価体を放出するニトロソアミンの創製, 日本薬学会第130年会, 2010年3月28日, 岡山市 (岡山県)
  13. 黒内寛明, 超強酸触媒による Arylacetates のマルチプロトン化と分子内環化反応, 日本薬学会第130年会, 2010年3月29日, 岡山市 (岡山県)
  14. 井久保仁也, LysoPS誘導体の合成と P2Y<sub>10</sub>受容体活性化/マスト細胞脱顆粒促進の活性評価, 日本薬学会第130年会, 2010年3月29日, 岡山市 (岡山県)

15. 尾谷優子、リゾホスファチジルセリン誘導体の合成とマスト細胞の脱顆粒促進効果, 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2009 年 11 月 26 日, 東京大学 (東京都)
16. 黒内寛明、マルチプロトン化による Arylacetoacetates の超求電子化と分子内環化反応, 第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009 年 11 月 16 日, 金沢市民ホール (石川県)
17. 尾谷優子, 二環性  $\beta$ -アミノ酸のオリゴチオペプチドの創製と規則構造, 第 39 回複素環化学討論会, 2009 年 10 月 16 日, さわやかちば県民プラザ (千葉県)
18. 樺澤洋治、S-トランスニトロソ化を引き起こす機能性 N-ニトロソアミンの創製, 第 39 回 複素環化学討論会, 2009 年 10 月 15 日, さわやかちば県民プラザ (千葉県)
19. 尾谷 優子、不斉記憶による立体選択的環化反応の理論的研究: アミノ酸誘導体の軸不斉エノラート生成機構, 第 20 回基礎有機化学討論会, 2009 年 9 月 28 日, 群馬大学 (群馬県)

[図書] (計 1 件)

構造特性を利用した生物活性物質の理論的な構造設計と機能予測

大和田智彦・尾谷優子 創薬科学の魅力  
(広川書店)、145-154, 2010.

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

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

## 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