

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14687

研究課題名(和文) 2つの反応点への置換基集積による、多彩なポリスルフィドの合成法の開発

研究課題名(英文) Divergent synthesis of unsymmetrical polysulfides by the selective activation of sulfur-bonded leaving groups

研究代表者

金本 和也 (Kanemoto, Kazuya)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：90849100

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ジスルフィド化合物は、多彩な応用研究が期待される一方で、非対称な構造の精密合成には課題が残されていた。これに対して本研究課題では、アミノ基とイミド基の2種の脱離基を持つジスルフィドプラットフォーム試薬の開発に成功した。本試薬は、2つの脱離基を直交的に変換することができ、酸性条件ではアミノ基側で、中性や塩基性条件ではフタルイミド側で置換反応が進行した。具体的には、本プラットフォーム分子に対する酸性条件でのアリルシラン、アルキニルシラン、芳香環などの導入や、中性・塩基性条件でのアミノ基やアズラクトンの導入に成功した。これらの変換の組み合わせにより、多彩なジスルフィドの多様性合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ジスルフィド化合物は、多彩な生物活性天然物に含まれることに加え、環状ペプチドの構築、機能性ポリマーやリチウム電池電極への利用など、様々な応用研究が期待される有用な化合物群である。その一方で、置換基導入の選択性の低さや、置換基のスクランブルなどにより、非対称なジスルフィドの精密合成は困難であった。本研究課題で開発した手法は、独自に開発したジスルフィドプラットフォーム分子の両側に多彩な置換基を選択的に導入できることから、自在な置換基の組み合わせを有する非対称ジスルフィドの短段階精密合成を可能とし、上記の応用研究を強く後押しするものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Disulfide bonds are prevalent in diverse fields, including medicinal chemistry, food chemistry, and materials science. Despite their wide applications, the synthesis of unsymmetrical disulfides is challenging because conventional methods tend to provide a mixture of symmetrical and unsymmetrical disulfides. To address this issue, we developed a new bilateral disulfurating reagent, N-(morpholine-4-dithio)phthalimide. This reagent has amino and imide leaving groups that can be orthogonally transformed. Under acidic conditions, the amino leaving group undergoes selective protonation and thus can be displaced by various carbon nucleophiles, such as allyl trimethylsilanes, alkynyl silanes, and electron-rich arenes. Meanwhile, the remaining phthalimide moiety is substituted by amines, thiols, and azlactones under basic or neutral conditions. The combination of these transformations provides access to diverse unsymmetrical disulfides through two C-S bond-forming reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ジスルフィド 多様性合成 脱離基 アミノ基 イミド基 トリフルオロ酢酸 アリルシラン 芳香族求電子置換反応

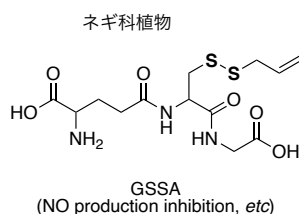
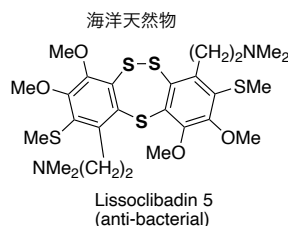
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

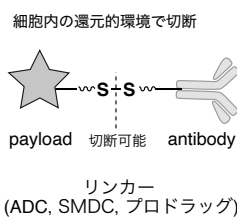
硫黄原子が連続した構造を持つジスルフィド類は、多彩な分野での応用研究が期待されている有用な化合物群である (図 1 A). 例えば、海洋生物やネギ科の植物において、多数の生物活性天然物が知られ、低分子創薬への利用が期待されている。また、細胞内の還元的な環境での切断を利用したドラッグデリバリーやプロドラッグへの応用、三次元構造の固定化による代謝安定性や薬効の向上を利用したペプチド創薬への活用など、様々な角度から生命科学研究への利用が期待されている。材料分野においても、酸化還元特性や動的共有結合を利用した多数の応用研究が行われており、ジスルフィドの持つ可能性は多岐にわたる。一方で、置換基導入の選択性の低さや、置換基のスクランブルが進行しやすいことなどから、チオールの酸化などの古典的な手法では非対称なジスルフィドの合成が困難である点が課題であった (図 1 B).

A. ジスルフィド化合物の有用性

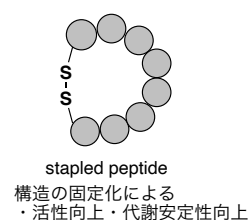
◆ 生物活性天然物



◆ バイオリンカー



◆ ペプチド創薬



B. 古典的なジスルフィド合成法: 選択性に課題

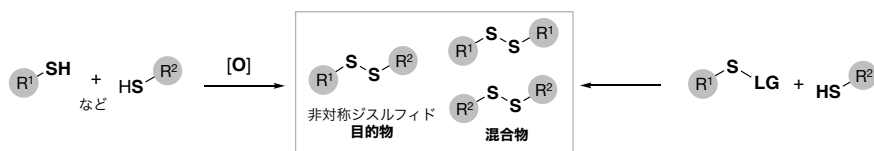


図 1 研究開始当初の背景

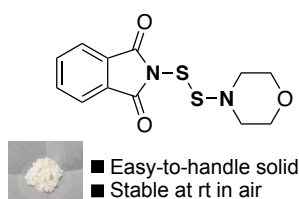
2. 研究の目的

上記のような多彩な応用研究が期待されるにもかかわらず、選択的な合成が難しかった非対称ジスルフィドの合成を可能にする新たな試薬を開発することを目的とした。加えて、開発した新たな試薬を用いて多彩な変換反応を検討し、幅広い置換基の導入に対応できるジスルフィド合成法を確立することで、様々な応用研究に寄与することも目的とした。

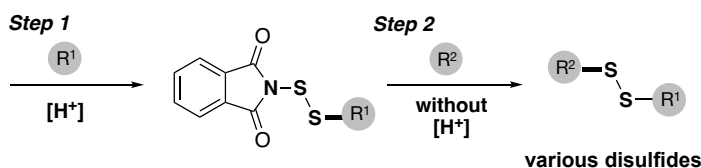
3. 研究の方法

新たなジスルフィドプラットフォーム試薬として、アミノ基とイミド基を有する新たなジスルフィド試薬を設計した (図 2 A).

A. New disulfide platform



B. Divergent transformation of platform



C. Imide & amino leaving groups: Orthogonally transformable

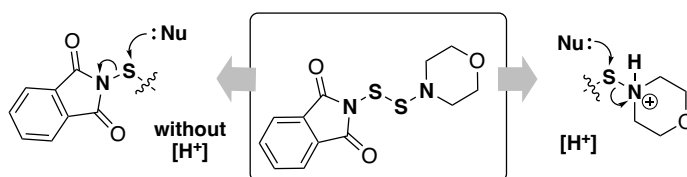


図 2 本研究で設計したジスルフィド試薬

本試薬は、酸性条件ではアミノ基側が選択的に活性化されて置換反応を起こすのに対して、中性、塩基性条件においては電子不足なイミド基側が変換されると考えた (図 2 C). これらの直交的な変換を様々な反応形式で検討することで多彩な非対称ジスルフィドの多様性合成を目指した。

4. 研究成果

検討の結果、モルホリノ基とフタルイミド部位を有するジスルフィド試薬を簡便に合成することに成功した。本試薬は、安定で取り扱いやすい固体であり、硫黄特有の悪臭もみられなかった。本試薬は極めて多彩な求核剤との反応に利用することができた。TFAを活性化剤とすることで、アミノ基側でアリルシラン誘導体、電子豊富な芳香族化合物、アルキニルシランとの反応が効率よく進行し、アリル基、芳香環、アルキニル基を有するジチオフタルイミド誘導体を高収率で得ることができた(図3, Step 1)。さらには、分子内に求核部位を有するアルキンやオレフィンとの反応によって、環化を伴いながらベンゾヘテロール環やラクトン環、エーテル環、ピロリジン環などが効率よく構築できることもわかった。加えて、残ったフタルイミド部位も優れた脱離能を示し、アミノ酸等価体のアズラクトンや、アミン、チオールなどと効率よく反応することがわかった(図3, Step 2)。

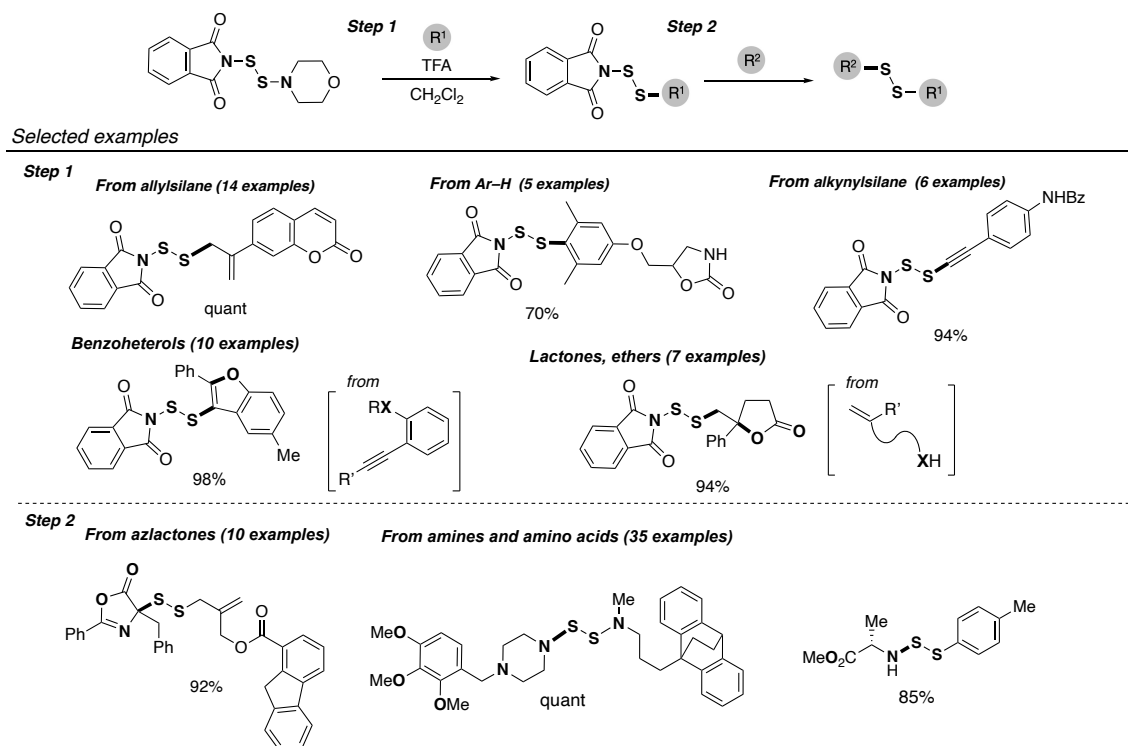


図3 ジスルフィドプラットフォーム分子の変換反応の開発

このような一連の変換反応は、ジスルフィド骨格に異なる置換基を化学選択的かつ高効率に逐次導入する手法を提供するものである(図4)。実際に、これらを組み合わせて利用することで、これまで合成の難しかった置換基の組み合わせを有する多彩な非対称ジスルフィド誘導体を、多様性合成することに成功した。これらの手法は、ジスルフィドを用いる創薬研究や薬物輸送におけるリンカーの導入等に大きく寄与するものと期待される。

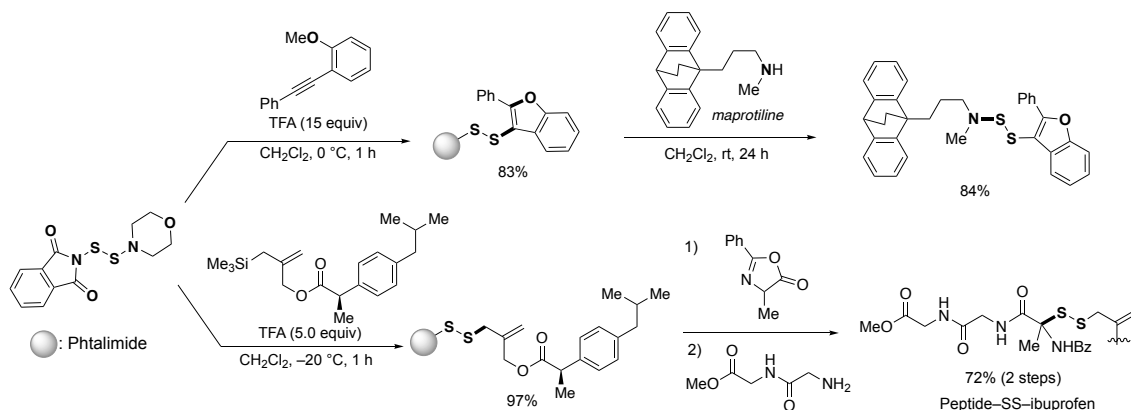


図4 多彩な置換基を有するジスルフィドの多様性合成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 5件）

1. 著者名 Furuya Shohei, Kanemoto Kazuya, Fukuzawa Shin-ichi	4. 巻 17
2. 論文標題 exo Selective Construction of Spirobipyrrolidines by the Silver catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Imino Esters with 4-Benzylidene-2,3-dioxypyrrolidines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 e202200239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202200239	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 Tsukiji Kento, Sekiguchi Yoshiya, Kanemoto Kazuya, Yoshikai Naohiko	4. 巻 51
2. 論文標題 Diastereoselective Conversion of Cyclopropanols to Cyclopentane-1,3-diols via Aldol Dimerization of Zinc Homo-enolates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1012 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220311	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 Araki Haruna, Furuya Shohei, Kanemoto Kazuya, Fukuzawa Shin-ichi	4. 巻 88
2. 論文標題 Chiral Silver Complex-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of 1-Pyrroline-5-Carbonitrile to α -Enones	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 924 ~ 932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02315	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 Asanuma Hayato, Kanemoto Kazuya, Watanabe Tokiharu, Fukuzawa Shin-ichi	4. 巻 -
2. 論文標題 N-(N-Morpholindithio)phthalimide: A Shelf-Stable, Bilateral Platform Molecule for Accessing Diverse Unsymmetrical Disulfides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemRxiv	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) 10.26434/chemrxiv-2022-t1xn4	査読の有無 無
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 Asanuma Hayato, Kanemoto Kazuya, Watanabe Tokiharu, Fukuzawa Shin ichi	4. 巻 62
2. 論文標題 N (Morpholine 4 dithio)phthalimide: A Shelf Stable, Bilateral Platform Molecule Enabling Access to Diverse Unsymmetrical Disulfides**	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202219156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202219156	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 Machida Haruka, Kanemoto Kazuya, Fuwa Haruhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 N-Terminal-selective Cu-catalyzed [3+2] cycloaddition for irreversible assembly of two modules with a peptide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemRxiv	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) 10.26434/chemrxiv-2023-sxw2w	査読の有無 無
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 Masaki Iwata, Naohiko Yoshikai, Kazuya Kanemoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Precision Synthesis of Chimeric Peptides through Site-Specific Azomethine Ylide-Dehydroalanine Cycloaddition	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ChemRxiv	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) 10.26434/chemrxiv-2024-1917n	査読の有無 無
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 Hayato Asanuma, Kenya Hosono, Masaki Iwata, Yuzuki Takami, Naohiko Yoshikai, Kazuya Kanemoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Disulfuration of Azlactones: A Versatile Entry to Unnatural, Disulfide-Linked Amino Acids and Peptides	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ChemRxiv	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) 10.26434/chemrxiv-2024-1vp1n	査読の有無 無
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 -

[学会発表] 計10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kazuya Kanemoto, Koudai Furuhashi, Shin-ichi Fukuzawa
2. 発表標題 Trifluoroacetic acid-mediated desulfurilative sulfonylthiolation of arenes via the selective activation of the amino group of SS-morpholino dithiosulfonate
3. 学会等名 29th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hayato Asanuma, Tokiharu Watanabe, Shin-ichi Fukuzawa, Kazuya Kanemoto
2. 発表標題 Development of Bilateral Disulfurating Platform Molecule for Accessing Diverse Unsymmetrical Disulfides
3. 学会等名 29th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 築地健人、関口義也、金本和也、吉戒直彦
2. 発表標題 亜鉛ホモエノラートの二量化によるジアステレオ選択的なシクロペンタン1,3-ジオールの合成
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町田陽佳、金本和也、不破春彦
2. 発表標題 1,3-双極子環化付加反応を用いた N末端グリシン選択的なペプチドの修飾法
3. 学会等名 第48回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町田陽佳、金本和也、不破春彦
2. 発表標題 イミン形成を経由するペプチド N 末端のワンポット修飾反応の開発
3. 学会等名 第 83 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒川千紗貴、中居捷哉、金本和也、Chen Wang、吉戒直彦
2. 発表標題 アラインのカルボヨウ素(III)化
3. 学会等名 第49回 有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉村健、小野光紀、金本和也、吉戒直彦
2. 発表標題 環状アミノおよびアルコキシオーダンの合成と反応
3. 学会等名 第49回 有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩田真輝、金本和也、吉戒直彦
2. 発表標題 銀触媒を用いるアゾメチンイリドとデヒドロアラニン誘導体の1,3-双極子環化付加反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金本和也、町田陽佳、不破 春彦
2. 発表標題 ペプチドN末端での1,3-双極子環化付加反応による三成分連結
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒川千紗貴、中居捷哉、伊藤慎庫、Chen Wang、金本和也、吉戒直彦
2. 発表標題 アラインのカルボヨウ素(III)化
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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
---------	---------