

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 24 年 8 月 28 日現在

機関番号：72801
 研究種目：挑戦的萌芽
 研究期間：2011 年 ～2011 年
 課題番号：23659015
 研究課題名（和文）
 π 結合不斉転写型多機能触媒を基盤とした不斉四置換アミノ酸の汎用不斉合成法の開発
 研究課題名（英文）
 Development of Multifunctional Catalyst Operated by π-Complexation Toward the Efficient Production of Enantioenriched Tetrasubstituted α-Amino Acids.
 研究代表者
 柴崎 正勝 (SHIBASAKI MASAKATSU) 公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 所長
 研究者番号：30112767

研究成果の概要（和文）：

各種電子不足π結合形成ユニットを有する塩基触媒を合成し、電子リッチπ結合形成ユニットを有するモデル基質を用いて NMR 実験によりπ結合形成能を評価した。塩基部位を持たないモデル触媒分子においてはπ結合形成が確認されたが、π結合系性能が塩基性官能基の存在により大きく依存することが判明した。π錯体形成部位と触媒機能発現部位を空間的に分離するデザインを施すことで適切な反応系の構築が期待できる。

研究成果の概要（英文）：

Designed catalysts bearing an electron-poor π-complexation unit was synthesized and evaluated in π-complexation capability with substrates having an electron-donating π-complexation unit by NMR analysis. Whereas a model catalyst lacking catalytically active site as a Brønsted base produced a π-complex, a catalyst armed with a catalytic functionality failed to form the π-complex. A new design for properly separating the π-complexation unit and the catalytic site would lead to an effective catalytic system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

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：π結合・アミノ酸・不斉 4 置換炭素・4 置換アミノ酸・不斉合成・立体転写

1. 研究開始当初の背景

医薬品の開発競争は年々熾烈さを増しているが、医薬リード化合物としての新規合成低分子化合物の報告数は近年減少の一途を辿っている。一方で、製剤化技術等の進歩により抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品の有効性・臨床適用性の確立は着実な上昇傾向にあり、低分子化合物を凌駕する勢いで発展している。しかしながら、こ

れらバイオ医薬品の欠点は、その生産コストもさることながら生体内での各種プロテアーゼによるペプチド鎖の速やかな加水分解に起因する薬効の低持続性にある。この問題を解決する加水分解抵抗性製剤の開発において、ペプチド鎖中の一部の□α-アミノ酸の α□水素を炭素原子あるいはヘテロ原子で置換した「不斉 4 置換型 α,α-2 置換アミノ酸」と置

換する構造修飾は、体内での加水分解を大幅に遅らせる有力な手法として注目され、その需要は急激に高まっている。最近の不斉触媒化学の進歩により、不斉 4 置換炭素構築による光学活性 α,α -2 置換アミノ酸及びその誘導体の合成は散発的に報告されているが、基質適用範囲に大きな制約が残されており、任意の α -アミノ酸の光学活性 α,α -2 置換体の迅速提供が可能な状況にあるとは言い難い。本研究計画は、安価で非常に高い信頼性を有する光学活性 α,α -2 置換アミノ酸誘導体の合成を目指すものである。実際の需要に見合う目標設定として、全アミノ酸の光学活性 α,α -2 置換体の合成を可能にする手法であること、原料として安価に入手可能な光学活性 α -アミノ酸を利用することとし、汎用性の高い合成手法の確立を目指す。本手法を可能にする合成戦略として、 π 結合不斉転写型多機能触媒の開発を基盤とし、 α -アミノ酸が有する不斉情報の転写機構を巧みに利用することで、信頼性の高い不斉置換基導入法の確立を目指す。

2. 研究の目的

バイオ医薬品やオリゴペプチドを含有する各種抗生物質群の主構成成分である天然型 α -アミノ酸を α,α -2 置換アミノ酸と置換する構造修飾は、体内での加水分解を遅延させ薬効を持続させる有力な手法として注目を集めている。しかしながら、現行の光学活性 α,α -2 置換アミノ酸合成法には基質適用範囲に大きな制約が残されており、任意の α -アミノ酸の光学活性 α,α -2 置換体の迅速提供が可能な状況にあるとは言い難い。 π 結合不斉転写型多機能触媒の創製を基盤に、安価に入手可能な 20 種の通常アミノ酸を出発原料とし、任意の光学活性 α,α -2 置換アミノ酸へと高い効率・信頼性で変換する汎用合成手法をここに提案し、基礎反応制御化学として π 相互作用の新たな合成的利用価値を学術的に具現化すると共に、本手法により光学活性 α,α -2 置換アミノ酸誘導体群の迅速提供を可能にすることで、新規合成化学技術としてタンパク製剤及びオリゴペプチド系抗生物質のプロテアーゼ抵抗性製剤開発を大幅に推進する。また、本合成戦略の基盤となる π 結合不斉転写型多機能触媒の開発は、不斉触媒の新し

い不斉制御機構として基礎研究の重要性も含んでおり、ケミカルバイオロジー分野における貢献のみならず、基礎と実践の両面での触媒化学・合成化学の推進が見込める。

3. 研究の方法

ペプチド含有医薬品の低分解性誘導体合成に欠かせない光学活性 α,α -2 置換アミノ酸誘導体の安価、簡便、かつ信頼性の高い一般合成法の確立を目指す。アミノ酸残基の極性官能基による妨害を避ける為、高度に組織化した π 相互作用を鍵とする新規触媒概念に立脚する、新規 π 結合転写型多機能触媒の創製を基盤とした戦略を打ち立てる。本戦略により、原料のアミノ酸の不斉を有効に利用した α,α -2 置換アミノ酸誘導体の不斉合成が可能となる。 π 結合形成ユニット、不斉情報受容・一時保存ユニット、アミン塩基部位の適切に配備した触媒設計が肝要で、分子モデル、 π 超分子錯体構造を熟慮した論理的設計・触媒調製・活性評価により本戦略の有効性を具現化する。

4. 研究成果

バイオ医薬品やオリゴペプチドを含有する各種抗生物質群の主構成成分である天然型 α -アミノ酸を α,α -2 置換アミノ酸と置換する構造修飾は、体内での加水分解を遅延させ薬効を持続させる有力な手法として注目を集めている。しかしながら、現行の光学活性 α,α -2 置換アミノ酸合成法には基質適用範囲に大きな制約が残されており、任意の α -アミノ酸の光学活性 α,α -2 置換体の迅速提供が可能な状況にあるとは言い難い。本研究は π 結合不斉転写型多機能触媒の創製を基盤に、安価に入手可能な 20 種の通常アミノ酸を出発原料とし、任意の光学活性 α,α -2 置換アミノ酸へと高い効率・信頼性で変換する汎用合成手法の開発を主眼とするものである。基礎反応制御化学として π 相互作用の新たな合成的利用価値を学術的に具現化すると共に、本手法により光学活性 α,α -2 置換アミノ酸誘導体群の迅速提供を可能にすることで、新規合成化学技術としてタンパク製剤及びオリゴペプチド系抗生物質のプロテアーゼ抵抗性製剤開発を大幅に推進することが期待される。各種電子不足 π 結合

形成ユニットを有する塩基触媒を合成し、電子リッチ π 結合形成ユニットを有するモデル基質を用いて NMR 実験により π 結合形成能を評価した。塩基部位を持たないモデル触媒分子においては π 結合形成が確認されたが、 π 結合系性能が塩基性官能基の存在により大きく依存することが判明したため、触媒構造のデザインを変更する必要があると判断した。

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 1 件)

“Reversible Heterochiral Aggregation/Dissociation of Bis(2-hydroxyphenyl)diamides Driven by UV/Vis Irradiation” Akihiro Nojiri, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Angew. Chem., Int. Ed* 2012, *51*(9), 2137-2141 査読有

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[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.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴崎 正勝 (SHIBASAKI MASAKATSU)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・所長

研究者番号：30112767

(2) 研究分担者

熊谷 直哉 (KUMAGAI NAOYA)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・有機合成研究部・主任研究員

研究者番号：40431887