

創薬利用を目指した新規ペプチドミメティックの合成

豊橋技術科学大学 次世代半導体・センサ科学研究所

柴富 一孝

1. はじめに

近年、創薬研究においてペプチド医薬品の開発が注目されている。ペプチドは複数のアミノ酸がアミド結合で連結した化合物であり、中でも数個から数十個のアミノ酸を連結させた中分子ペプチドは様々な医薬品の開発において重要な候補分子とされている^[1]。しかしながら、同構造はペプチダーゼなどの生体内の酵素で分解されてしまうため、薬効が著しく低下することがある。一方で、フルオロアルケン構造はアミド結合との構造的な類似性が高く、また酵素による分解を受けないことから、医薬品のアミド構造をフルオロアルケンに置き換えることで代謝安定性を大きく向上させる場合がある^{[2],[3]} (図1)。すなわち、ペプチド化合物のアミド結合を自在にフルオロアルケン構造に置き換えることができれば、ペプチド医薬品の課題とされている代謝安定性や経粘膜吸収の低さを克服できるため、ペプチド医薬品の開発において強力な分子設計戦略となる。しかしながら、フルオロアルケンを組み込んだペプチド類縁体(ペプチドミメティック)の合成は少なく、汎用性のある合成手法の開発が望まれている^[4]。このような背景から、本研究ではフルオロアルケン型のペプチド類縁体の効率的な不斉合成法の開発を目的とした。

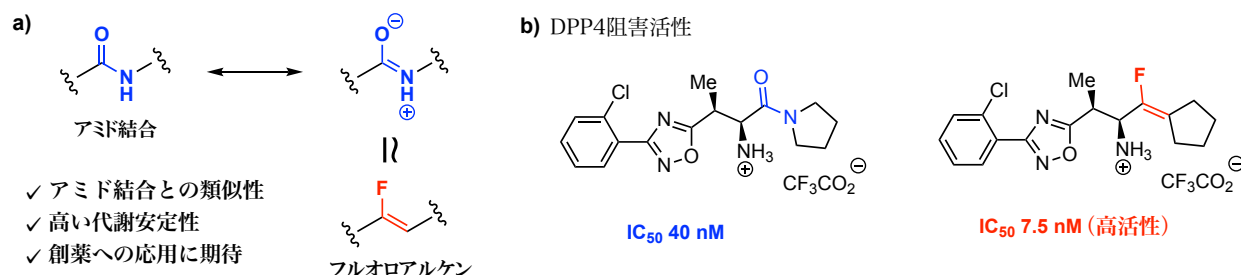


図1. フルオロアルケンの創薬利用

以前に筆者らは、キラル有機分子触媒(**C1**)を用いた α -クロロアルデヒド(**1**)の不斉フッ素化反応を報告した^{[5],[6]}。本反応では同一炭素上にフッ素原子と塩素原子を持つユニークなキラル化合物を高い光学純度で合成することができる。さらに、この反応で得られた α -クロロ α -フルオロアルデヒド(**2**)のHWE (Horner-Wadsworth-Emmons)反応と続くS_N2'反応により、キラルなフルオロアルケンが高い光学純度で得られることを見出している^[7] (図2)。今回これらの知見を利用してフルオロアルケン型ペプチド類縁体の新たな合成法の開発を試みた。

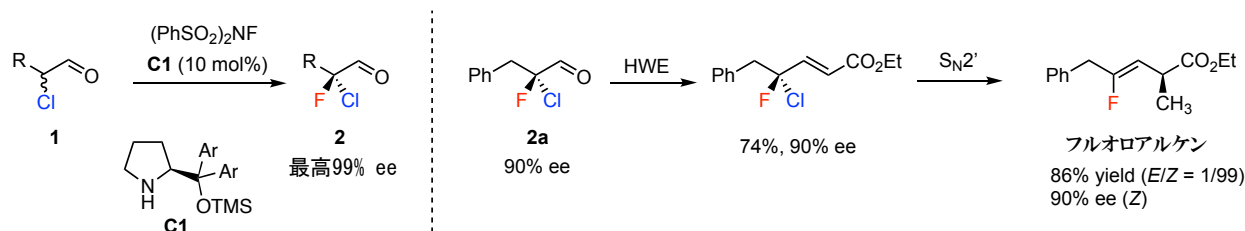


図2. 基盤とする筆者の以前の研究成果

2. ペプチドミメティックの合成1: β -アミノ酸を用いた合成

はじめに、 β -アミノ酸 (**3**) を出発原料として合成を試みた。合成手法を図 3 に示す。まず、(**3**) の一級アミノ基をカルバメート保護して (**4**) を合成し、続いてカルボキシル基を Weinreb アミドへ変換した。得られた (**5**) を LiAlH_4 による還元反応でアルデヒド (**6**) に変換したのちに、ラセミ体のプロリン触媒存在下で *N*-chlorosuccinimide (NCS) により塩素化して β 位にアミノ基を持つ α -クロロアルデヒド (**7**) をジアステレオマー比 1:1 で合成した。

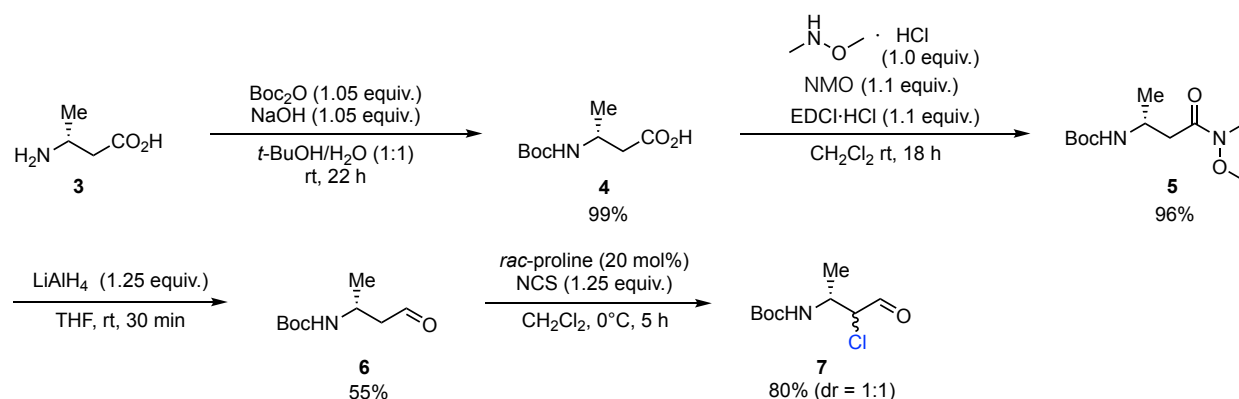


図 3. β -アミノ- α -クロロアルデヒドの合成

次に得られた (**7**) をキラル有機分子触媒 (**C1**) 存在下で *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) によりフッ素化した。図 4 に示すように、*S* 体の **C1** を用いたときには良好な収率かつ高いジアステレオ選択性 (19:1) で α -クロロ- α -フルオロアルデヒド (**8**) が生成した。一方で、*R* 体の **C1** を触媒としてフッ素化を行った場合は、アルデヒドの α 位の立体が逆転した生成物 (**10**) が高いジアステレオ選択性 (>20:1) で得られた。この結果から、本反応の立体制御は β 位の不斉炭素の立体配置に関わらず、用いた触媒の絶対立体配置によってコントロールされることが明らかとなった。触媒の立体を選択することで任意のジアステレオマーを自在に合成できるため、有用な知見であった。さらに得られた (**8**) および (**10**) を続く HWE 反応によりアルケン (**9**) および (**11**) に変換した。

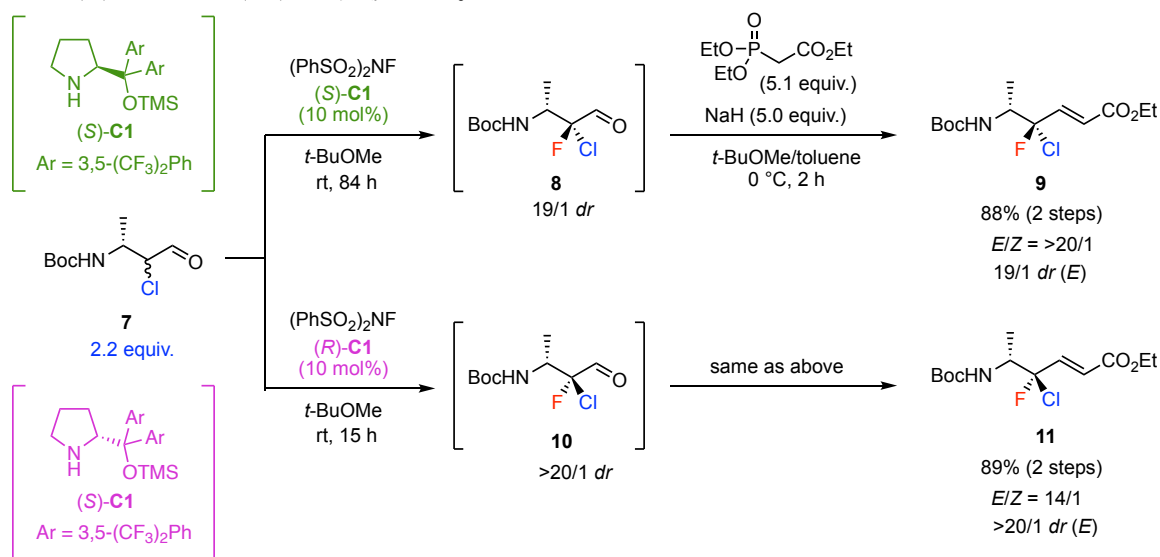


図 4. 不斉フッ素化反応および HWE 反応

次に合成したアルケン (9) の S_N2' 反応を行った (図 5)。CuCl を触媒として MeZnCl を求核剤として反応を行ったところ、目的とするメチル化体 (12) がジアステレオ選択性を損なうことなく得られた。また、(9) のジアステレオマーである (11) を用いて同様の S_N2' 反応を行ったところ、対応するメチル化体 (13) がこちらもジアステレオ選択性を損なうことなく得られた。いずれの反応においても炭素-塩素結合のアンチペリプラナー位から求核剤が攻撃した化合物が得られている。得られた (12) および (13) の保護基を脱保護することで、ジペプチド D-Ala-D-Ala および D-Ala-L-Ala のフルオロアルケン型ミメティックを合成できる。

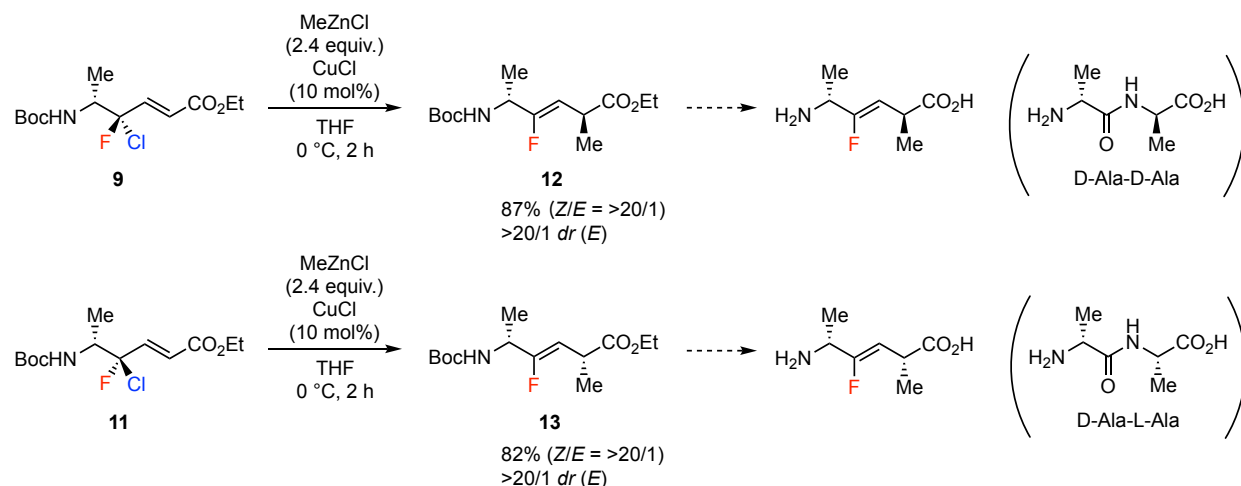


図 5. フルオロアルケン型ジペプチドミメティックの合成 1

次に求核剤を変更して反応を行った (図 6)。アルケン (9) に対して BnMgBr と CuCN から形成されるアルキル銅試薬を作用させた場合に、ベンジル基が導入された化合物 (14) が得られた。また、Z 体の (11) に対して *i*PrMgBr と CuCN から形成されるアルキル銅試薬を作用させた場合には、イソプロピル基が導入された化合物 (15) が得られた。いずれの反応も高いジアステレオマー比を維持したまま反応が進行した。この結果から多様なアルキル化剤を求核剤として利用できることがわかった。得られた (14) および (15) からはジペプチド D-Ala-D-Phe および D-Ala-L-Val のフルオロアルケン型ミメティックを合成できる。

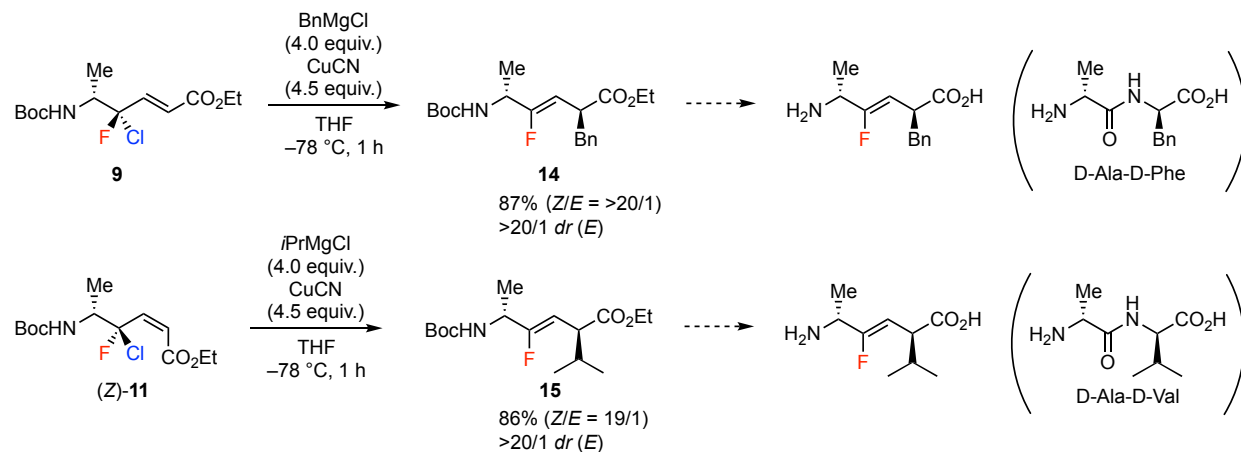


図 6. フルオロアルケン型ジペプチドミメティックの合成 2

3. ペプチドミメティックの合成2: α -アミノ酸を用いた合成

次に α -アミノ酸を出発原料としたペプチドミメティックの合成に取り組んだ。 α -アミノ酸は天然に広く存在しており、多様な類縁体が容易に入手できる。はじめに L-リシンのアミノ基をカルバメート保護して (**16**) を合成した。次にカルボキシル基を混合酸無水物に変換したのちに NaBH_4 で還元することで一級アルコール (**17**) を合成し、さらに一級アルコール部分をメタンスルホン酸エステルに変換したのちに KCN を用いた $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によりニトリル (**18**) を合成した。次にシアノ基を DIAL-H で還元してアルデヒド (**19**) へ変換し、さらにプロリン触媒存在下で NCS により塩素化して α -クロロアルデヒド (**20**) を合成した。

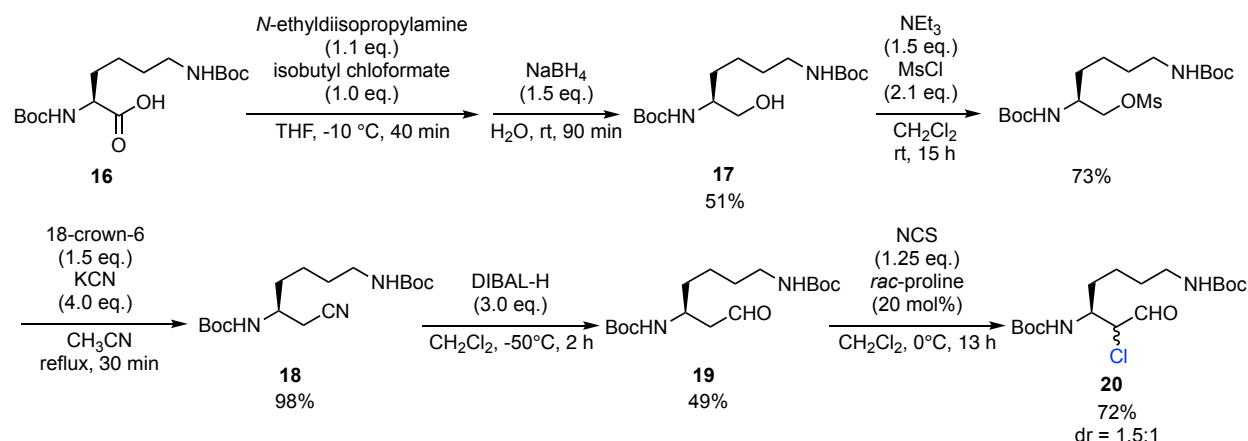


図 7. α -アミノ酸からの α -クロロアルデヒドの合成

次に得られた (**20**) を触媒 (**C1**) 存在下で NFSI によりフッ素化し、続いて HWE 反応を行うことで (**21**) を高いジアステレオ選択性で合成した。最後に (**21**) の $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応を行った。 MeZnCl を求核剤として CuCl 触媒存在下で反応を行ったところ、目的とする (**22**) がジアステレオマー比を損なうことなく得られた。(**22**) を脱保護することでジペプチド L-Lys-D-Ala のフルオロアルケン型ミメティックを合成できる。

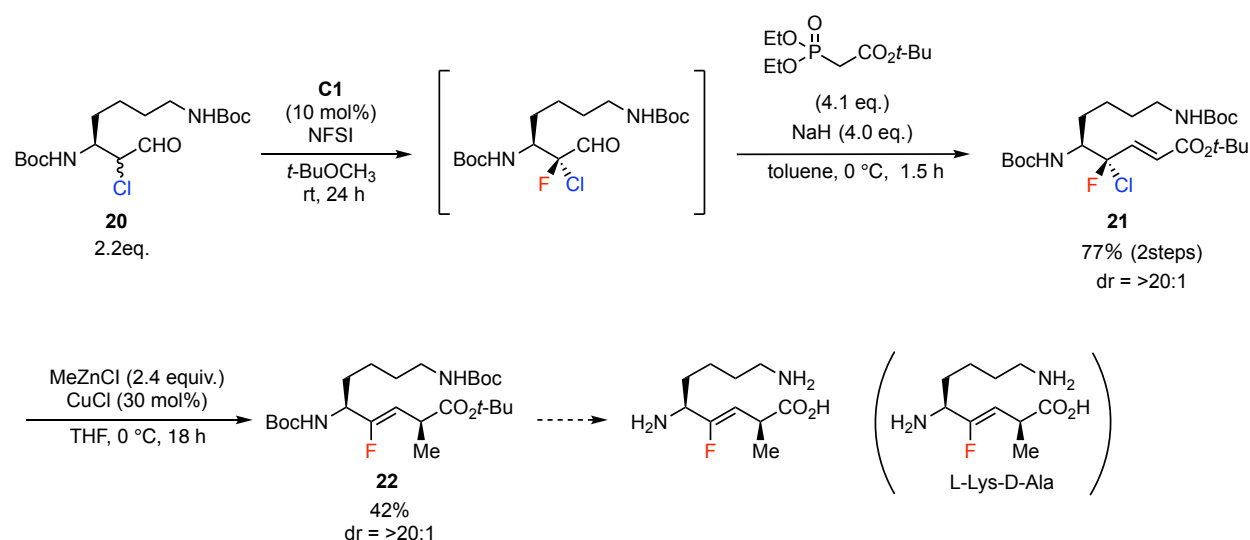


図 8. フルオロアルケン型ジペプチドミメティックの合成 3

4. まとめ

本研究では有機分子触媒を用いた不斉ハロゲン化反応を鍵反応として、フルオロアルケン型ジペプチドミメティックスの新たな合成手法を確立した。入手容易な α -アミノ酸を出発原料とした手法であるため多様な類縁体を合成できる。また S_N2' 反応で用いる求核剤を変更することで種々のアルキル基を導入することが可能である。さらに本手法で合成したジペプチドミメティックスを従来のペプチド連結法で連結することで、多種多様なペプチドミメティックスを合成することができる。これまでに合成されていない多様なペプチドミメティックスを提供することで、ペプチド医薬品の開発研究に貢献できると考えている。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、天野工業技術研究所から多大なご支援を頂きました。ここに記して謝意を示します。

参考文献

- 1) Muttenthaler, M., King, G. F., Adams, D. J. & Alewood, P. F. Trends in peptide drug discovery. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **20**, 309–325 (2021).
- 2) Edmondson, S. D., Wei, L., Xu, J., Shang, J., Xu, S., Pang, J., Chaudhary, A., Dean, D. C., He, H., Leiting, B., Lyons, K. A., Patel, R. A., Patel, S. B., Scapin, G., Wu, J. K., Beconi, M. G., Thornberry, N. A., & Weber, A. E. Fluoroolefins as amide bond mimics in dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 2409–2413 (2008).
- 3) Welch, J. T., & Lin, J., Fluoroolefin containing dipeptide isosteres as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV(CD26). *Tetrahedron* **52**, 291–304 (1996).
- 4) Drouin, M., & Paquin, J.-F. Recent progress in the racemic and enantioselective synthesis of monofluoroalkene-based dipeptide isosteres. *Beilstein J. Org. Chem.* **13**, 2637–2658 (2017).
- 5) Shibatomi, K., Okimi, T., Abe, Y., Narayama, A., Nakamura, N., & Iwasa, S. Organocatalytic asymmetric fluorination of α -chloroaldehydes involving kinetic resolution. *Beilstein J. Org. Chem.* **10**, 323–331 (2014).
- 6) Shibatomi, K., Yamamoto, H. Stereoselective synthesis of α , α -chlorofluoro carbonyl compounds leading to the construction of fluorinated chiral quaternary carbon centers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 5796–5798 (2008).
- 7) Shimada, I., Sakai, M., Shibatomi, K., Organocatalytic enantioselective synthesis of chiral fluoroalkenes. *23rd International Symposium on Fluorine Chemistry*, 53–53 (2023).