

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

| | | | | | |
|---|----------|---|----------|---------|---------------|
| 研究テーマ (和文) AB | | 鉄フタロシアニンが切り拓くアミンの新規酸化的修飾法の開発及びペプチド創薬への応用 | | | |
| 研究テーマ (欧文) AZ | | Development of a novel oxidative derivatization of amine compound using iron phthalocyanine and its application to peptide drug discovery | | | |
| 研究氏 代 表 名 者 | カタカナ CC | 姓)ウエダ | 名)ヒロフミ | 研究期間 B | 2014 ~ 2015 年 |
| | 漢字 CB | 植田 | 浩史 | 報告年度 YR | 2015 年 |
| | ローマ字 CZ | Ueda | Hirofumi | 研究機関名 | 東北大学 |
| 研究代表者 CD 所属機関・職名 | | 東北大学大学院薬学研究科・助教 | | | |
| 概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。) | | | | | |
| <p>アミノ酸の誘導化法としては、対応するエノラートの求電子剤との反応やアミンの酸化を経た酸化的修飾法が知られている。しかし、このような手法では、活性プロトンやヒドロキシ基をはじめとする反応性の高い官能基が多数存在するペプチドをピンポイントで官能基化することは困難である。このような背景のもと、本研究では、生合成の効率性や環境調和性に着目し、生体触媒 P450 を模倣する鉄フタロシアニンを用いた高活性酵素酸化触媒の開発とその応用に取り組んだ。</p> <p>詳細な検討の結果、酸素雰囲気下、酢酸と触媒量わずか 1 mol% のオクタカルボキシ鉄フタロシアニン錯体(FePc(CO₂H)₈)の添加により、α-アミノ酸であるグリシンの空気酸化が円滑に進行することを見出した。次に、同条件下、アリル錫を添加したところ、アミンの酸化と続くアリル化が一挙に進行し、対応するアリル化体を高収率で与えた。さらに、無保護のヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メルカプト基などの活性官能基を有する、さまざまなジペプチド誘導体に本手法を適用したところ、それらの活性官能基を損ねることなく、化学選択的な酸化的アリル化が進行した。続いて、求核剤のアリル錫を適宜変更することで、イソプレニル基、プロパルギル基、及びアリアル基の導入にも成功した。さらに、確立した本条件を、生理活性ペプチドである leucine enkephalin 誘導体や β-casomorphin 誘導体へ適用することで、本反応の更なる有用性を示すことができた。</p> <p>以上の結果より、今回開発したアミンの酸化反応は、レアメタルや化学量論量のバルク酸化剤を用いる従来法を入手容易な鉄触媒に代替しただけでなく、活性官能基を有するペプチドにも適用可能であり、従来の触媒機能を凌駕する高機能性触媒反応である。</p> | | | | | |
| キーワード FA | 鉄フタロシアニン | 酸素 | 酸化 | アミノ酸 | |

(以下は記入しないでください。)

| | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--|--|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 助成財団コード TA | | | | | 研究課題番号 AA | | | | | | | | |
| 研究機関番号 AC | | | | | シート番号 | | | | | | | | |

| 発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。） | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|---|-------------------|--|--|--|--|--------------------|--|
| 雑誌 | 論文標題 ^{GB} | | | | | | | | |
| | 著者名 ^{GA} | | 雑誌名 ^{GC} | | | | | | |
| | ページ ^{GF} | ～ | 発行年 ^{GE} | | | | | 巻号 ^{GD} | |
| 雑誌 | 論文標題 ^{GB} | | | | | | | | |
| | 著者名 ^{GA} | | 雑誌名 ^{GC} | | | | | | |
| | ページ ^{GF} | ～ | 発行年 ^{GE} | | | | | 巻号 ^{GD} | |
| 雑誌 | 論文標題 ^{GB} | | | | | | | | |
| | 著者名 ^{GA} | | 雑誌名 ^{GC} | | | | | | |
| | ページ ^{GF} | ～ | 発行年 ^{GE} | | | | | 巻号 ^{GD} | |
| 図書 | 著者名 ^{HA} | | | | | | | | |
| | 書名 ^{HC} | | | | | | | | |
| | 出版者 ^{HB} | | 発行年 ^{HD} | | | | | 総ページ ^{HE} | |
| 図書 | 著者名 ^{HA} | | | | | | | | |
| | 書名 ^{HC} | | | | | | | | |
| | 出版者 ^{HB} | | 発行年 ^{HD} | | | | | 総ページ ^{HE} | |

欧文概要 EZ

At the outset of this project, we examined a metal phthalocyanine (MPc) catalyzed oxidative derivatization of a glycine derivative via an aerobic oxidation and subsequent addition of nucleophiles to the generated imine intermediate. Among a number of metal phthalocyanines, FePc(CO₂H)₈ was found to be the best catalyst for the aerobic oxidation of amines. Thus, we found that treatment of glycine derivatives in the presence of 1 mol% FePc(CO₂H)₈ and acetic acid under oxygen atmosphere with allyl stannane gave the corresponding allylated product in high yield.

Having established the optimal conditions for oxidative derivatization of glycine residue, we next investigated the functional group tolerance of this reaction with various peptides. We found that the chemoselective oxidative derivatization of peptides using a catalytic amount of FePc(CO₂H)₈ proceeded smoothly in the presence of functional groups such as unprotected hydroxy, amino, carboxyl, carbamoyl, and mercapto group. Furthermore, we succeeded in oxidative derivatization of bioactive protein derivatives such as leucine-enkephalin and β-casomorphin to obtain the corresponding allylated products. To the best of our knowledge, this is the first example of oxidative derivatization of peptide with serine, tyrosine, methionine residue untouched under aerobic condition. These results exemplified the very high chemoselectivity and utility of this iron phthalocyanine catalyzed aerobic oxidation.