

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	脱炭酸反応を基盤とした非天然型ペプチド類縁体の合成		
研究テーマ (英文)	Synthesis of Unnatural Peptide Analogues by Decarboxylative Transformation		
研究期間	2019 年 ~ 2020 年	研究機関名 京都大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	南條 毅
		(カタカナ)	ナンジョウ タケシ
		(英文)	Takeshi Nanjo
	所属機関・職名	京都大学大学院薬学研究科・助教	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	小林 祐輔
		(カタカナ)	コバヤシ ユウスケ
		(英文)	Yusuke Kobayashi
	所属機関・職名	京都薬科大学・准教授	

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

チオアミドはアミドと等電子構造を有するモチーフであり、天然化合物に含まれる例が極めて稀な人工性の高い硫黄官能基でもある。その性質はアミドと似て非なるものであり、アミドの酸素原子が硫黄原子に置き換わったことに起因するNHプロトン酸性度の劇的な向上やC-N結合回転障壁の上昇が見られ、それらの変化は分子全体の水素結合能や構造の剛直さに大きく影響する。また、チオアミドは対応するアミドと比べて生体内における加水分解に対して安定であることが知られており、そのような特性からチオアミドをアミドのバイオイソスター(生物学的等価体)として利用する医薬化学的研究は盛んに行われ、特にペプチド鎖への導入は極めて興味を持たれるところである。一方で、その導入方法は酸素-硫黄交換反応を利用するアミドの変換が中心で、多様な官能基が存在しても利用できる温和で化学選択的な合成反応は限られていた。本研究課題で筆者らはこれまでに例の無かったソフトな求核剤による単体硫黄の活性化を巧みに利用することで、 α -ケト酸とアミンから脱炭酸を伴いながら対応するチオアミドを良好に与える反応条件を見出した。本チオアミド化反応は室温条件下で円滑に進行し、不飽和結合や水酸基のような多様な官能基を有する複雑な基質でも良好な収率で目的物を与えた。本手法は種々の生物活性化合物のチオアミド類縁体の合成やチオアミド含有ペプチドの合成に利用できることも実証し、今後さらなる応用研究が期待される。

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	論文課題	Mild and Chemoselective Thioacylation of Amines Enabled by the Nucleophilic Activation of Elemental Sulfur				
	著者名	M. Saito, S. Murakami, T. Nanjo, Y. Kobayashi, Y. Takemoto	雑誌名	Journal of the American Chemical Society		
	ページ	8130 ~ 8135	発行年	2 0 2 0	巻号	142
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Thioamide moieties are commonly encountered in synthetic intermediates. Their synthetic validity is due to their unique reactivity and their ability to serve as building blocks in the synthesis of S-containing heterocycles such as thiazoles. In addition, thioamides are regarded as bioisosteres of amides that exhibit increased resistance to enzymatic hydrolysis. Indeed, many researchers have reported improved biological activity of pharmaceuticals upon replacement of amide with thioamide groups. Various methods for the synthesis of valuable thioamides have been developed, however, reliable methods for the site-specific installation of thioamides with good functional-group compatibility remain elusive.

On the basis of this background, we have developed a mild and highly chemoselective method for the thioacylation of amines with α -keto acids. The key to this methodology is the efficient activation of elemental sulfur under mild conditions by thiols. These conditions tolerate a wide variety of functional groups, including unprotected alcohols, phenols, unsaturated bonds, and carboxylic acids. We believe that the site-selective introduction of thioamide moieties into biologically active compounds, including peptides and proteins, will promote structure-activity relationship and drug discovery studies.

共同研究者	氏名	(漢字)	齊藤 真人	
		(カタカナ)	サイトウ マサト	
		(英文)	Masato Saito	
	所属機関・職名		スクリプス研究所・博士研究員	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				