

azaBPA を含む新規な Grb2 阻害剤の開発

(宇都宮大学大学院 物質環境化学プログラム¹・宇都宮大学 先端計測分析部門²) ○押野 優大¹・六本木 誠²・為末 真吾¹・大庭 亨¹

Novel Grb2 Inhibitors Containing azaBPA (¹*Department of Material and Environmental Chemistry, Graduate School of Engineering, Utsunomiya University,* ²*Center for Industry-University Innovation Support, Utsunomiya University*) ○Yudai Oshino,¹ Makoto Roppongi,² Shingo Tamesue,¹ Toru Oba¹

We have recently developed novel aza-amino acid (azaBPA) that mimicked *p*-bromophenylalanine (BPA) by replacing α -C atom with N atom¹. Boron atom has substantial neutron absorptivity, and boronic acid selectively interacts with hydroxy groups of amino acid residues and saccharides. Azapeptides tend to have β -turn structures that are thought to be important in protein-protein interactions. These characteristics strongly suggest that azapeptides containing azaBPA can function as promising bio-active agents. The SH2 ligand peptide of Grb2 protein has a β -turn structure. Together with the structural similarity between azaBPA and phosphotyrosine, this peptide would be a good proof of principle for application of azaBPA. We examined synthesis and structural characteristics of azaBPA-containing azapeptides mimicking Grb2-SH2 ligand peptide. A 5-mer peptide, c.f. Gly-azaBPA-Val-Asn-Val, was synthesized by coupling a tripeptide Gly-azaBPA-Val and a dipeptide Asn-Val prepared in liquid phase and solid phases, respectively. Properties of these azapeptides will also be presented.

Keywords : Azapeptide; Grb2; SH2; Inhibitor; Solid-phase Synthesis

我々は *p*-bromophenylalanine (BPA) の α 位の炭素原子を窒素原子に置換した azaBPA (Figure 1) を初めて合成した¹⁾。ボロン酸には中性子の吸収特性やヒドロキシ基との特異的相互作用を期待でき、アザペプチドには β -ターン構造を取りやすい特徴がある。したがって、azaBPA を含むアザペプチドには種々の生理活性を

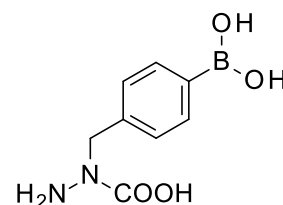


Figure 1. azaBPA の構造.

期待できる。Grb2 の SH2 リガンドペプチドは β -ターン構造を取ると考えられている。また、azaBPA は、リン酸化チロシンと分子構造が類似している。そこで本研究では、azaBPA を含むアザペプチドの応用を最終目標として、Grb2 の SH2 リガンドを模倣した、azaBPA を含むアザペプチドの合成と物性測定を目的とした。azaBPA を含むトリペプチドを液相法で合成した後、これを固相上で合成したジペプチドにカップリングさせることによって目的化合物 (Gly-azaBPA-Val-Asn-Val) を合成した。

1) Synthesis of boronophenylalanine-like aza-amino acids for boron-containing azapeptide precursors. Kota Miyata, Narita Airi, Fujisawa Ryota, Roppongi Makoto Ito Satoshi, Shingo Tamesue, Oba Toru, *Tetrahedron Letters*. **2020**, 61,152585.