

azaBPA を含むペプチドミメティクスの合成

(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 産業イノベーション支援センター 先端計測分析部門²) ○及川 大翔¹・六本木 誠²・為末 真吾¹・大庭 亨¹

Synthesis of peptidomimetics containing azaBPA (¹Department of Material and Environmental Chemistry, Graduate School of Engineering, Utsunomiya University, ²Advanced Instrumental Analysis Department, Center for Industry-University Innovation Support, Utsunomiya University) ○Hiroto Oikawa¹, Makoto Roppongi², Shingo Tamesue¹, Toru Oba¹

Increasing attention has been paid for organoboron compounds not only as synthetic intermediates but also as new types of bio-active agents. A phenylalanine mimetic boronic acid, *p*-bronophenylalanine (BPA), for boron neutron capture therapy, a peptidomimetic anti-tumor drug, bortezomib and ixazomib, and some other boronic acids are approved. It is expected that further exploration of the boron-containing amino acid mimetics and peptidomimetics opens discovery of safe, bio-active compounds with protease resistance.

We have been recently developed an aza-amino acid (azaBPA) in which the α -C atom of BPA was replaced with N atom. Herein we report the synthesis of novel analogs and derivatives of azaBPA. The *N*-termini of peptides prepared on solid-phase were activated with di(*N*-succinimidyl)carbonate, followed by condensation with a benzophenone hydrazone possessing a protected dihydroxyborylbenzyl moiety. After deprotection of the *N*-termini, the peptides were elongated at the *N*-termini with Fmoc-amino acids to afford 4 new azapeptides including Gly-azaBPA-Ser-Leu-Leu. We also developed rigid azaBPA analogs and examine their derivatization to boron-containing peptidomimetics.

Keywords : SH2 domain; Solid phase synthesis; Inhibitor; azapeptide; mimetics

有機ホウ素化合物は有機合成中間体としてだけでなく、創薬分野においても注目されている化合物である。例えば、*p*-bronophenylalanine (BPA)はホウ素中性子捕捉療法に用いられる含ホウ素アミノ酸類縁体であり、ボロン酸を含むボルテゾミブは多発性骨髄腫の治療に用いられるペプチドミメティクスである。したがって、有機ホウ素化合物の中でもとりわけホウ素を含むアミノ酸類縁体や、それを含むペプチドミメティクスは、プロテアーゼ耐性を持つ新たな生理活性物質としてより広範な開発が待たれる化合物群である。

我々は最近、*p*-bronophenylalanine (BPA)の α 位を窒素原子で置換したアザアミノ酸 (azaBPA) を初めて合成した¹⁾。そこで本研究では、azaBPA の類縁体や、それらを含むペプチドミメティクスの合成を目的とした。固相上で合成したトリペプチドのN末端を di(*N*-succinimidyl)carbonate で活性化させ、ヒドラジン誘導体を縮合させた。アミノ基を脱保護した後、Fmoc アミノ酸を縮合させた。この方法で、Gly-azaBPA-Ser-Leu-Leu など4種類のアザペプチドを固相上で合成できた。さらに、 α 位を環構造で固定した新規な azaBPA 類縁体を合成し、そのペプチド化を検討している。

1) Synthesis of boronophenylalanine-like aza-amino acids for boron-containing azapeptide precursors. K. Miyata et al. *Tetrahedron Letters*. **2020**. 61. 152585.