

研究成果概要

1. 研究課題

和文	縮合剤を用いないペプチド化学合成法の開発と応用
英文	Development and application of coupling reagent-free peptide synthesis

2. 申請者名(代表研究者)

氏名 倉永 健史	ローマ字表記 Takefumi Kuranaga
所属大学・機関名 京都大学	英訳表記 Kyoto University
研究科専攻名・部課名等 大学院薬学研究科／学際融合教育研究推進センター生理化学研究ユニット(兼)	英訳表記 Graduate School of Pharmaceutical Sciences／Research Unit for Physiological Chemistry, C-PIER
役職名 助教／特任講師(兼)	英訳表記 Assistant Professor / Specially Appointed Associate Professor

3. 研究目的、成果、今後の見通し

研究目的

ペプチド化学合成では様々な縮合剤が用いられるが、そのコストやアミノ酸異性化など種々の問題が発生する。高性能な縮合剤を用い、さらに生合成と逆向きの「ペプチドC末端→N末端」の順でアミノ酸を連結することで問題を回避することが当然となっている現在のペプチド化学合成に対し、本研究は申込者独自の異性化原因中間体の生成を抑制したアミド化を駆使し、「N末端→C末端」の順でペプチド鎖を伸長する手法の開発と、有用性の実証を当初の目的としていた。また、縮合剤を用いるアミド化はペプチド合成に限らず、その廃棄物処理も含めたコストの高さが世界的に解決すべき課題となっている。当初ペプチド合成の問題解決に特化した研究計画であったが、本研究課題の手法はその条件検討において、ペプチド合成にとどまらない、アミド化全般の課題を解決しうる手法となる可能性も見出されたため、アミド化反応のコストや廃棄物の低減も新たな目的とし、研究をおこなった。

成果、今後の見通し

研究者の手法(図1)では、ペプチドC末端を安価(¥1,900/25 g, 東京化成)なイソシアン酸 *p*-トルエンスルホニル(TsNCO)とアルキル化剤(R-X)で異性化なく修飾し、活性化体2へと誘導する。活性化体2はアミンと混合するだけでアミド3へと誘導可能である。

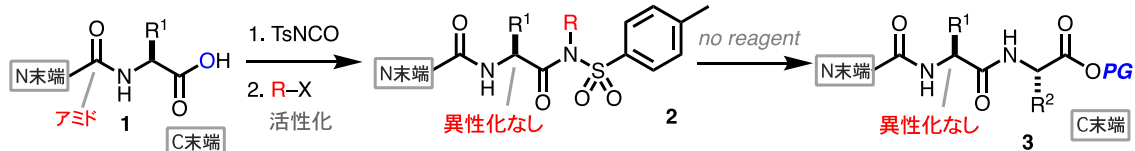


図1. 本研究で行なった縮合剤を用いないアミド化

研究助成期間においては研究者の手法の有用性の実証を目指し、一般性の確認、ペプチドC末端保護基(図1, PG)の最適化によるアミド化反応の収率の向上、アルキル化剤(図1, R)の検討による活性化体2の反応性の向上に取り組んだ。

研究者はこれまでに、アセチルフェニルアラニン(図2, 4)の、異性化を生じないC末端修飾、ヨウ化メチルをアルキル化剤としたスルホンアミド選択的アルキル化、異性化を生じないアミド化に成功していた(図2a)。対照実験として4の通常縮合剤を用いるベンジルアミン(6)とのアミド化を行ったところ、目的物7の光学純度は78% eeであった。またNMR実験より活性化体5のアミドプロトン(図2, H)の水素結合関与を示唆する結果を得ている。5が縮合剤を用いる活性化体と異なり異性化を生じない理由として、図2bに示す分子内あるいはその他の分子間水素結合により配座が固定され、異性化の原因中間体8への環化が抑制されるためと考察している。

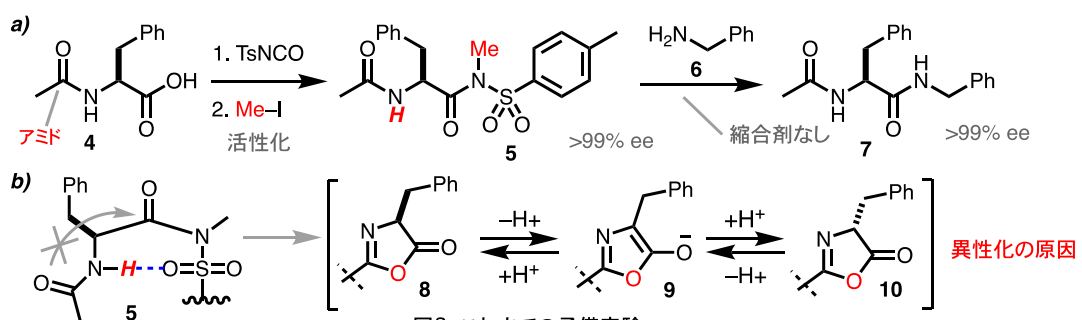


図2. これまでの予備実験

研究助成期間において、まずアセチルフェニルアラニン(**4**)および C 末端保護フェニルアラニン **11** を用いてペプチド C 末端保護基(図 1, **PG**)およびスルホンアミド選択的アルキル化剤(図 1, **R**)の検討を行った。ペプチド C 末端保護基(**PG**)として 1 級アルコールを用いると **11** および **12** が塩基性反応条件下不安定となり **12** は得られなかったが、嵩高い ^tBu 基を用いると異性化を伴うことなく **12** が得られた(entry 4)。反応生向上のためのアルキル基(**R**)としてシアノメチル基(entry 5)を用いたところ **5** が不安定となり **12** は得られなかったが、ペンタフルオロベンジル基を用いると、メチル基よりも温和な条件で異性化を伴うことなく反応が進行することを見出した(entry 6)。

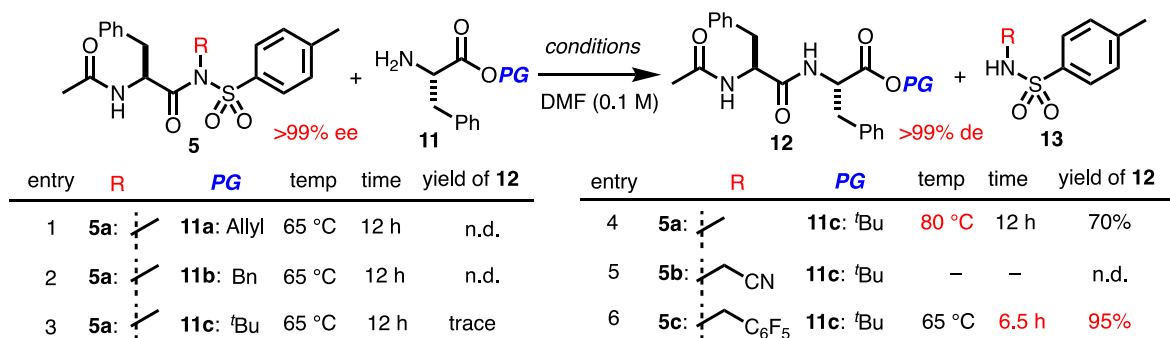


図3. C末端保護基およびアルキル化剤の検討

本手法の応用として、得られた結果をもとに抗菌活性ペプチド acyl-surugamide A (*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9203.)の全合成および構造活性相関研究に取り組み、その効率的全合成と、天然物の抗菌活性を上回る人工類縁体の創製にも成功している(論文投稿準備中)。

期間内における新たな研究展開として、世界的に解決すべき課題となっているアミド化反応のコストや廃棄物の低減にも取り組んだ。縮合剤を用いる縮合反応ではその縮合剤自体のコストに加え、化学量論量生成する廃棄物の処理が問題となる。問題解決のため様々な触媒的アミド化反応が報告されているが、いずれもその反応効率や条件に改善点を残し、また触媒的アミド化反応ではその触媒自体の合成時のコストや廃棄物生成が問題となる。研究者の手法でもアミド化反応時に化学量論量の **13** が共生成し、廃棄物となる(図 3)。ここで、スルホンアミド選択的アルキル化剤として安価なブロモ酢酸エステルを用いると共生成物が商業価値のある保護アミノ酸誘導体となると考え検討を行ったところ、上述のペンタフルオロベンジル基よりも反応生は低下するものの、目的のアミドと共に商業価値のあるトリグリシンメチルエステルを得られることを見出している(図 4)。今後さらなる効率化のためのブロモ酢酸エステル構造の最適化を計画している。

