

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 8 月 21 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K17852

研究課題名(和文)連続的アミド化-環化による高原子効率の環状ペプチド合成法の開発

研究課題名(英文)Development of high atom economy synthesis of cyclic peptides based on sequential amidation-cyclization

研究代表者

布施 新一郎 (Fuse, Shinichiro)

東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授

研究者番号：00505844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、 α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物を用いるペプチド鎖伸長法の開発と光反応を用いる新規な環状ペプチド構築手法の開発を目的とした。後者に関してはその開発に成功し、学術誌にその成果を報告した。一方で、 α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物を用いるペプチド鎖伸長法の開発では、収率向上は予想以上に困難を極めた。しかしながら、研究過程で α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物自体を合成する新手法を開発した。これにより従来法では合成が不可能であった、酸性条件下で不安定な官能基を有する α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物を合成することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Aim of this research was development of peptide chain elongation using α -amino acid-N-carboxy anhydride and photochemical cyclization of peptides for efficient cyclic peptide synthesis. We successfully developed and reported photochemical cyclization of peptides in an academic journal. On the other hand, peptide chain elongation using α -amino acid-N-carboxy anhydride was rather difficult. In the course of our research, however, we developed new synthetic approach for α -amino acid-N-carboxy anhydrides. It allowed us to synthesize α -amino acid-N-carboxy anhydride that could not be synthesized by previously reported synthetic approaches.

研究分野：有機合成化学

キーワード：環状ペプチド マイクロフロー合成 光反応 NCA

1. 研究開始当初の背景

ペプチド医薬品は副作用リスクと生産コストの低さから注目を集めている。特に環状ペプチドは、ペプチド医薬品で問題となる生体内での代謝抑制や膜透過性の向上に重要であるが、その合成法は原子効率が低い。すなわち、1) CO₂H 基を保護したアミノ酸に対して NH₂ 基を保護したアミノ酸を縮合し、2) NH₂ 基の保護を除去してジペプチドを得る。3) 縮合と脱保護を繰り返してペプチド鎖を伸長した後、4) CO₂H 基の保護を除去し、5) 環化して環状ペプチドを得る。本法では、全工程の半分以上を脱保護が占め、縮合には原子効率の低い試薬が多用されている。実際に 2007 年、米国化学会において低原子効率で、廃棄物を多量に生じ、精製も容易でない従来法の改善が最優先の要解決課題として取り上げられた。

2. 研究の目的

環状酸無水物とジニトロインドリニル基の利用、さらには独自のマイクロフローアミド化法により、脱保護工程が不要で、最小限の廃棄物しか生じない原子効率の高い環状ペプチド合成法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

環状酸無水物調製条件の確立：マイクロフロー合成装置を組み、カルボン酸として適度に嵩高く UV 吸収をもち検知し易い L-フェニルアラニンを用い、 α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物 (NCA) をエピメリ化させずに高収率で得られる条件を検討する。

アミド化条件の確立：一つ目のミキサー中で NCA を調製し、二つ目のミキサーで求核性の高いベンジルアミンと反応させてアミドを合成する。過去の報告を参考に加熱してカルボキシラートを除去し、目的のジペプチドを得る。続いて求核剤として L-ロイシンを用いてジペプチド合成を検証する。

ジニトロインドリニル基 (Dni) 基の光活性化初期検討：光照射下での Dni 基の活性化 - マクロラクタム化のモデル反応として

分子間アミド化反応を検討する。

ペプチド鎖伸長の検討：最適化したマイクロフローアミド化条件を用いてペプチド鎖伸長を検討する。

環化・全合成検討：Dni 基の光照射条件下での活性化条件を基にし、供給した鎖状ヘキサペプチドを用いてマクロラクタム化の検討を行う。

4. 研究成果

本研究では α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物を用いるペプチド鎖伸長法の開発と光反応を用いる新規な環状ペプチド構築手法の開発を目的とした。後者に関してはその開発に成功し、学術誌 (*Org. Biomol. Chem.*) にその成果を報告した。

一方で、 α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物を用いるペプチド鎖伸長法の開発では、収率向上は予想以上に困難を極めた。しかしながら、研究過程で α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物自体を合成する新手法を開発した。これにより従来法では合成が不可能であった、酸性条件下で不安定な官能基を有する α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物を合成することに成功した。本成果について特許の出願を完了し、学術誌 (*Angew. Chem. Int. Ed.*) にその成果を報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. A rapid and clean synthetic approach to cyclic peptides via micro-flow peptide chain elongation and photochemical cyclization: Synthesis of a cyclic RGD peptide

Y. Mifune, H. Nakamura, S. Fuse,*

Org. Biomol. Chem. 14, (47), 11244-11249 (2016). (査読あり) DOI: 10.1039/c6ob02391f

2. Total synthesis of feglymycin based on a linear/convergent hybrid approach using micro-flow amide bond formation

S. Fuse,* Y. Mifune, H. Nakamura, H.

Tanaka,
Nat. Commun. 7, 13491, DOI:
10.1038/ncomms13491, (2016). (査読あり)

3. Recent Advances in the Integrated
Micro-flow Synthesis Containing
Photochemical Reactions
Y. Otake, H. Nakamura, **S. Fuse***
Tetrahedron Lett. (**digestion review,**
invited), 59, (18), 1691-1697, (2018). (査
読あり) DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.019

4. Integrated Micro-flow Synthesis Based on
Photochemical Wolff Rearrangement,
S. Fuse*, Y. Otake, H. Nakamura
Eur. J. Org. Chem. (**micro review,**
invited), (44), 6466-6473, (2017). (査読あ
り) DOI: 10.1002/ejoc.201700789

5. Rapid and Mild Synthesis of Amino Acid
N-Carboxy Anhydrides Using Basic-to-Acidic
Flash Switching in a Micro-flow Reactor,
Y. Otake, H. Nakamura, **S. Fuse***
Angew. Chem. Int. Ed. early view (査読
あり) 10.1002/anie.201803549

〔学会発表〕(計 27 件)

1. **布施新一郎**、高速マイクロフローアミド結合形成法の開発とペプチド合成の革新、日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム、2018.7.27. タワーホール船堀、東京
2. **布施新一郎**、マイクロフローリアクターを用いる高速・高効率アシル化反応、平成30年度 前期(春季)有機合成化学講習会、2018.6.14. 日本薬学会長井記念館長井記念ホール、東京
3. **布施新一郎**、マイクロフローアミド結合形成法を駆動力とするペプチド合成の革新、第15回フッ素相模セミナー、2018.6.7. 相模中央化学研究所、神奈川
4. **布施新一郎**、マイクロフローアミド結合形成法を駆動力とするペプチド合成の革新、

日本薬学会第138年会シンポジウム「有機合成化学の若い力」、2018.3.26、石川県立音楽堂、石川

5. Y. Otake, H. Nakamura, **S. Fuse**, Rapid and Mild Synthesis of Amino Acid N-Carboxy Anhydrides Using Basic-to-Acidic Flash Switching in a Micro-flow Reactor、日本化学会第98春季年会、2018.3.21. 日本大学船橋キャンパス、千葉

6. Y. Otake, H. Nakamura, **S. Fuse**, Rapid and Mild Synthesis of Amino Acid N-Carboxy Anhydrides Using Basic-to-Acidic Flash Switching in a Micro-flow Reactor、International CLS Forum 2018.3.3, Tokyo Tech, Tokyo, Japan

7. **S. Fuse**, Highly Efficient Amide Bond Formation using Micro-flow Technology, Tokyo Tech - KAIST Joint Workshop, 2018.2.22. Daejeon, Korea

8. 小竹佑磨、中村浩之、**布施新一郎**、マイクロフローリアクター内での瞬間 pH 転換に基づく N - カルボキシ無水物の高効率合成、日本化学会第98春季年会、2018.3.22. 日本大学船橋キャンパス、千葉

9. Y. Otake, H. Nakamura, **S. Fuse**, Rapid and Mild Synthesis of Amino Acid N-Carboxy Anhydrides Using Basic-to-Acidic Flash Switching in a Micro-flow Reactor, The First International Symposium on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1), 2018.1.18, Hotel Hankyu Expo Park, Osaka, Japan

10. **S. Fuse**, Highly efficient amide bond formation based on rapid and strong activation of carboxylic acids in micro-flow reactors, The First International Symposium on Automated

Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1), 2018.1.18, Hotel Hankyu Expo Park, Osaka, Japan

11. **布施新一郎**、御船悠人、小竹佑磨、高橋孝志、田中浩士、中村浩之、迅速かつ強力なカルボン酸の活性化を基盤とするマイクロフローペプチド合成法の開発、2017.10.26、第35回メディシナルケミストリーシンポジウム、名古屋大学、愛知

12. **布施新一郎**、マイクロフローアミド結合形成法の開発とペプチド合成の革新、「有機合成を基盤とした生物活性分子の創製」第1回講演会、2017.12.19、岡山大学、岡山

13. **布施新一郎**、超高速マイクロフローアミド化法の開発とペプチド合成の革新、大塚シンポジウム、2017.11.29、大塚製薬株式会社 能力開発研究所ヴェガホール、徳島

14. **S. Fuse**, Highly efficient amide bond formation using micro-flow technology, The 12th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-12), 2017.11.5, Ambassador International Hotel, Xi'an, China

15. **布施新一郎**、マイクロフローアミド化法を駆使するペプチドの高効率合成、化学とマイクロ・ナノシステム学会第36回研究会、2017.10.5、桐生市市民文化会館、群馬

13. **布施新一郎**、迅速かつ強力なカルボン酸の活性化を基盤とするマイクロフローペプチド合成法の開発、2017.9.14、第34回有機合成化学セミナー、金沢市文化ホール、石川

14. **布施新一郎**、ペプチドの低コスト生産を志向したマイクロフローアミド結合形成法の開発、第5回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム、2017.9.6、東京大学理

学部7号館、東京

16. **布施新一郎**、マイクロフロー法を駆使する最強のアミド化法開発を目指して、第4回新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム、2017.8.18、秋保リゾートホテルクレセント、宮城

17. **布施新一郎**、微小流路中での高速アミド化反応(秒単位)を駆使するペプチド合成、第49回若手ペプチド夏の勉強会、2017.8.7、長崎ブルースカイホテル、長崎

18. **布施新一郎**、マイクロフロー法を駆使するペプチドの高効率合成、平成28年度附置研アライアンス成果報告会、2017.6.30、東北大学、宮城

19. **S. Fuse**, Highly efficient amide bond formation using micro-flow technology, International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017, 2017.6.9, Hotel Continental Saigon, Ho Chi Minh, Vietnam

20. 小竹佑磨、中村浩之、**布施新一郎**、マイクロフロー法を駆使するN-メチル化ペプチドの効率的合成、第111回有機合成シンポジウム、2017.6.8、岡山大学、岡山

21. **布施新一郎**、マイクロフローペプチド合成法の開発 - 奥深いアミド化の世界 - 、東工大応用化学系次世代を担う若手シンポジウム、2017.3.20、東京工業大学、東京

22. **S. Fuse**, An efficient amide bond formation through rapid and strong activation of carboxylic acids in a micro-flow reactor, 7th CCS-CSJ Young Chemists Forum 2017 -Frontier in Organic Synthesis toward Middle Molecular Strategy-, 2017.3.19, Keio University, Kanagawa, Japan

23. **布施新一郎**、マイクロフローアミド結合形成法の開発 - 単純なようで奥深いアミド化の世界 -、第 11 回プロセス化学ラウンジ、2016.12.2、和光純薬工業株式会社 湯河原研修所、静岡

24. **布施新一郎**、強力かつ迅速なカルボン酸の活性化を基盤とするマイクロフローペプチド合成法の開発、2016 年度第 7 回日本化学会反応工学部会マイクロ化学プロセス分科会主催講演会、2016.11.25、ダイキン工業株式会社 淀川製作所テクノロジー・イノベーションセンター、大阪

25. **布施新一郎**、わずか 5 秒以内でアミノ酸を連結する超高速マイクロフローペプチド合成法の開発、第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016 ものづくり日本の復活へ ~連続フロー法による夢の有機合成~、2016.11.14. タワーホール船堀、東京

26. **布施新一郎**、フロー反応でしか実現できない高効率合成法開発を目指して、電磁波励起反応場第 188 委員会 平成 28 年度 第 1 回化学材料分科会「マイクロ波化学・材料合成装置を学ぶ」2016.9.9、東京工業大学 蔵前会館、東京

27. **布施新一郎**、御船悠人、中村浩之、マイクロフロー・アミド化・光環化反応を駆使する高効率環状ペプチドの合成法の開発、日本化学会第 97 回年会、2017.3.18.慶應義塾大学、神奈川

〔図書〕(計 3 件)

1. **布施新一郎**、II 編第 4 章マイクロフロー法によるペプチド合成、中分子創薬に資するペプチド・核酸・糖鎖の合成技術, 49-58, (2018). (株) シーエムシー出版

2. **布施新一郎**、DOJIN ACADEMIC SERIES 現代光化学、化学同人、印刷中

3. **布施新一郎**、第 4 章 3 節 フローマイクロリアクターによるペプチド合成、ペプチド医薬品開発のためのスクリーニング・安定化・製剤化技術、技術情報協会、印刷中

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)
名称：フローリアクターを用いる *N*-カルボキシ無水物の合成方法
発明者：**布施新一郎**、中村浩之、小竹佑磨
種類：特願
番号：2018-129847
出願年月日：2018 年 7 月 9 日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等
中村・布施研究室 HP の URL
<http://syn.res.titech.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

布施 新一郎 (Fuse, Shinichiro)
東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授
研究者番号：00505844

(2)研究分担者

(なし)

研究者番号：なし

(3)連携研究者

(なし)

研究者番号：なし