

自己評価報告書

平成23年4月1日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20580115

研究課題名(和文) フルオラスタグの特性を利用する生理活性ペプチドの液相コンビナトリアル合成

研究課題名(英文) Liquid-phase combinatorial synthesis of biological active peptides utilizing fluorine tag

研究代表者

松儀 真人 (MATSUGI MASATO)

名城大学・農学部・教授

研究者番号：90324805

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：フルオラス、液相コンビナトリアル合成、生理活性、ペプチド

1. 研究計画の概要

フッ素含量の異なるフルオラスタグを異なるアミノ酸分子に組み込み、標識化能と効率的分離能を獲得させたアミノ酸ライブラリーを作成する。これらを出発原料として用いるエンコード化された生理活性ペプチドの液相コンビナトリアル合成の達成を目的として研究を遂行した。

2. 研究の進捗状況

最初の1年目で、フルオラスFmoc試薬の大量合成法を確立すると共に、アミノ酸の保護、脱保護の反応条件検討も併せて行った。また、モデル基質としてフルオラス含量の異なる単純なジペプチドのFmoc保護体を合成し、フルオラスシリカゲル上での挙動をフルオラス液体高速クロマトグラフィー分析により調べた。2年目は生理活性ペプチドの立体異性体合成を液相スプリット合成で達成する為にペプチドの縮合反応条件や生成物の分離条件などの合成反応の最適化検討を行った。3年目はその応用として比較的複雑な骨格を有する天然物ペプチド類の立体異性体

(Tenuecyclamide B) をターゲットとした液相ミクスチャー合成への展開を試みた。これら当初の研究計画を3年間遂行したことで、特に優れた成果として下記の成果が得られた。(1)アミノ酸のN末端をフルオラスタグ標識化できる試薬として、フルオラス Fmoc 試薬の大量合成に成功した。(2)フルオラスタグ化反応の検討段階での二次的成果として、ラジカル種経路による sp² 炭素上への新規炭素-炭素結合形成反応を見いだした(2項、雑誌論文：①)。(3)ペプチド縮合反応において、何度もリサイクル使用できる環境調和型フルオラス縮合剤と、炭素-炭素結合形成反応に有用な新規フルオラスメタセシス触媒を開発し

た(2項、雑誌論文：②,③,⑤)。(4)得られた知的財産権を核として、地域の周辺分野企業と連携を深め(2項、産業財産権：4件)、その技術を企業に提供し、新規フルオラス縮合剤(和光純薬コードNo.037-20913)を市販化した。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。
理由：生理活性ペプチド(及びその類縁体)の簡便な液相コンビナトリアル合成の達成に向けて、当初3年間でモデル基質による基礎的な反応条件や、生理活性物質(Tenuecyclamide B)の合成ルートの知見を集積することができた。これらの成果に基づき、今後、実際に生理活性ペプチド類のエンコード化された液相ミクスチャー合成に結びつくと考えられる。

4. 今後の研究の推進方策

本研究での目的は「エンコード化された生理活性ペプチドの液相コンビナトリアル合成の達成」であり、フルオラス分子設計、反応溶媒組成設計、並びに反応操作設計を経て、各合成過程でエネルギーロスの無いように合成反応過程を制御し、実際に有用な生理活性物質の省エネルギー型全合成に結び付けることである。当初の計画では、Microsystin 及びその立体異性体を一挙に合成する事を計画していたが、より早く結果を出せると期待できる Tenuecyclamide B の8種類の全ての立体異性体合成に合成ターゲットを変更して研究の完結を目指す。

5. 代表的な研究成果

(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8件)

- ① Masato Matsugi, Yuki Kobayashi, Naoki Suzumura, Yuki Tsuchiya, Takayuki Shioiri, Synthesis and RCM reactions using a recyclable Grubbs-Hoveyda metathesis catalyst activated by a light-fluorous tag, *Journal of Organic Chemistry*, 75, 7905-7908, 2010年, 査読有
- ② Masato Matsugi, Masaki Takeda, Ayano Takahashi, Takahide Tazaki, Hiroto Tamura, Takayuki Shioiri, An effective synthesis of 5, 4'-disubstituted flavones via a cesium enolate assisted intramolecular ipso-substitution reaction, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 58, 1107-1110, 2010年, 査読有
- ③ Masato Matsugi, Shuichi Nakamura, Yoko Kunda, Yuaya Sugiyama, Takayuki Shioiri, Pronounced rate enhancements in condensation reactions attributed to the fluorine tag in modified Mukaiyama reagents, *Tetrahedron Letters*, 51, 133-135, 2010年, 査読有
- ④ Masato Matsugi, Misaki Sugauma, Shoko Yoshida, Shohei Hasebe, Yoko Kunda, Kotaro Hagihara, Sayaka Oka, An Alternative and Facile Purification Procedure of Amidation and Esterification Reactions Using a Medium Fluorous Mukaiyama Reagent, *Tetrahedron Letters*, 49, 6573-6574, 2008年, 査読有
- ⑤ Masato Matsugi, Masakazu Hasegawa, Shohei Hasebe, Shohei Takai, Ryusuke Suyama, Yusuke Wakita, Kanako Kudo, Hiromi Imamura, Toshiya Hayashi, Seiichi Haga, Direct Perfluoroalkylation of Non-activated Aromatic C-H bonds of Phenols, *Tetrahedron Letters*, 49, 4189-4191, 2008年, 査読有

〔学会発表〕(計17件)

- ① Yuya Sugiyama, Yuki Kurata, Atsushi Miyazaki, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi; Synthesis of Fluorous-FMOC Reagents and Application to Fluorous Mixture Synthesis of Biological Active Peptides, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies; 2010年12月18日; ホノルル
- ② 小林佑基・若月麻未・塩入孝之・松儀真人; フルオラスタグにより活性化されたりサイクル型フルオラスメタセシス触媒の合成; フルオラス科学研究会第2回シンポジウム; 2009年11月27日; 金沢市
- ③ 薫田陽子・萩原洗太郎・塩入孝之・松儀真人; ミディアムフルオラス向山試薬を用いる簡易縮合反応; 第35回反応と合成の進歩シンポジウム; 2009年11月17日; 金沢市
- ④ 杉山祐也・竹田匡輝・塩入孝之・松儀真人; Fluorous Mixture Synthesis による簡易ペプチド合成: フルオラス FMOC 試薬合成とジペプチド保護体の分離検討; 日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム; 2009年7月27

日; 東京都

⑤ 長谷部匠平・今村裕美・工藤加奈子・小林佑基・松儀真人; 新規パーフルオロアルキル化反応を用いたフルオラスメタセシス触媒の簡易合成; 日本農芸化学会 2009 年度大会; 2009年3月29日; 福岡市

〔図書〕(計1件)

著者名: 松儀真人・Dennis P. Curran
出版社名: シーエムシー出版
署名: フルオラスケミストリーの基礎と応用
発行年: 2010年
総ページ数: 43-63

〔産業財産権〕

○ 出願状況 (計3件)

名称: アン드로ゲン受容体アンタゴニスト及びアン드로ゲン受容体結合阻害剤
発明者: 松儀真人・田村廣人
権利者: 学校法人 名城大学
種類: 特許
番号: 特願 2009-206134
出願年月日: 2009年9月7日
国内外の別: 国内

名称: フルオラス縮合剤、フッ素成分の分離方法

発明者: 松儀真人
権利者: 学校法人 名城大学
種類: 特許
番号: 特願 2009-55318
出願年月日: 2009年3月9日
国内外の別: 国内

名称: フェノール類芳香族炭素上への炭素-炭素結合形成方法

発明者: 松儀真人、芳賀聖一、林 利哉
権利者: 学校法人 名城大学
種類: 特許
番号: 特願 2008-148753
出願年月日: 2008年6月6日
国内外の別: 国内

○ 取得状況 (計1件)

名称: Separation of Fluorous Compounds
発明者: Dennis P. Curran, Masato Matsugi, Marvin S. Yu
権利者: University of Pittsburgh, Fluorous Technologies Inc.
種類: 特許
番号: US- 7364908 B2
取得年月日: 2008年4月29日
国内外の別: 国外

〔その他〕

ホームページ
<http://www-agr.meijo-u.ac.jp/cgi-bin/la-bo13/index.html>