

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月27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 biologically active peptides utilizing fluorous 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

研究成果の概要（和文）：

フルオラスタグによりエンコード化された生理活性ペプチド類の簡易液相コンビナトリアル合成を目的として研究を遂行し、アミノ酸N末端のフルオラス保護試薬の大量合成法を確立すると共に、高活性なペプチド縮合剤を開発した。また、Tenucyclamide B の全ての立体異性体をターゲットとした液相ミクスチャー合成の達成に向けて、N末端からの本天然物の合成ルートを確立した。

研究成果の概要（英文）：

A study to carry out a concise liquid combinatorial synthesis of bioactive peptides, which was encoded by fluorous tag, was conducted. We have developed a highly active condensation reagent for peptides coupling, and a large-scale synthetic method of the fluorous protecting-reagent for amino acids. Furthermore, a synthetic route of Tenucyclamide B from the N-terminus was established for the liquid mixture synthesis of the all stereoisomers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	430,397	129,119	559,516
年度			
総計	3,330,397	999,119	4,329,516

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. 研究開始当初の背景

含フッ素化合物は、水や大部分の有機溶

媒と親和性が低いという特徴を有しており、この特性を利用することで「含フッ素化合

物」と「フッ素を含んでいない化合物」の分離が簡単に達成できる。有機合成分野におけるフルオラスケミストリーでは、これまで長鎖パーフルオロアルキル基を有するフルオラス分子を取り扱う「ヘビーフルオラスケミストリー」と、フッ素含有量の少ない「ライト」なフルオラス分子を取り扱う「ライトフルオラスケミストリー」が相補的に用いられてきた。ヘビーフルオラス分子は一般に汎用有機溶媒に不溶で有機合成反応において扱いにくい一面を有しているが、「フルオラス液相-有機液相」の単純な分液操作によりフルオラス成分を分離することが可能である。一方、ライトフルオラス分子は汎用有機溶媒が反応媒質として使用でき、反応溶媒の選択や反応追跡の方法も含めて、通常の有機分子（非フルオラス分子）と同様の条件で有機合成反応を行うことが可能であるが、「フルオラス液相-有機液相」での分離は困難であり、フルオラスシリカゲルを用いる分離手法が一般に用いられる。我々は、「ライトフルオラスケミストリー」を中心としてリサイクル型メタセシス触媒の開発や、ライトフルオラスタグ法による有機化合物の簡易分離法の開発等を試みてきたが、今回その発展として、Tenuecyclamide B（生理活性ペプチド類縁体）の全ての立体異性体を液相コンビナトリアル合成にて達成する事を計画した。すなわち、ペプチド構成各種アミノ酸のそれぞれの立体異性体を「フッ素含量の異なるフルオラスタグ」によりエンコード保護したライブラリーを調製し、これらを用いてスプリット型ミクスチャー合成を行えば、アミノ酸不斉中心のフルオラスエンコード化を伴うペプチド立体異性体の液相コンビナトリアル合成が達成できるものと考えた。アミノ酸のフルオラスエンコード法によるペプチドの合成例は報告されていないが、このようなフルオラスエンコード法に基づく液相ミクスチャー合成が可能である事は、既に Dennis P. Curran (Pittsburgh University) により報告されていた。そこで、フッ素含量の異なるアミノ酸保護基（フルオ

ラス Fmoc 試薬）の合成と、Tenuecyclamide B のミクスチャー合成に向けた全合成ルートの確立を目的として研究を展開すると共に、ペプチド結合形成に関して「ミディアムフルオラスケミストリー」という新しい合成戦略に基づくフルオラス簡易縮合手法を検討した。さらにフルオラスタグ導入過程において見出した芳香環上への新規パーフルオロアルキル化反応を利用することで、環境調和型フルオラスメタセシス触媒の開発へと同時に展開した。

2. 研究の目的

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ことにより、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。

3. 研究の方法

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計画し、4年目の事業廃止までに天然型Tenuecyclamide Bの全合成ルートを確立した（本研究テーマは、研究成果の統合、及び再構築することで更なる発展が期待できることから最終年度前年度に新たなテーマとして申請したところ、平成23年度基盤（C）（一

般)(学術研究助成基金助成金)において新規採択された。

4. 研究成果

上述した当初の研究計画を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末端をフルオラスト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)フルオラストグ化反応の検討段階での二次的成果として、ラジカル種經由による 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:)。(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: ,)。(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。

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8件)

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

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

Masato Matsugi, Shuichi Nakamura, Yoko Kunda, Yuaya Sugiyama, Takayuki Shioiri, Pronounced rate enhancements in condensation reactions attributed to the fluorous tag in modified Mukaiyama reagents, *Tetrahedron Letters*, 51, 133-135, 2010年, 査読有

Masato Matsugi, Misaki Sukanuma, 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

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)

Yuaya 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

小林佑基・若月麻未・塩入孝之・松儀真人; フルオラスト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

薫田陽子・萩原洸太郎・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

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

ブ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

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：アンドロゲン受容体アンタゴニスト及びアンドロ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〕

ホームページ等

<http://www-agr.meijo-u.ac.jp/cgi-bin/lab013/index.html>

6. 研究組織

(1) 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