

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23580154

研究課題名(和文)フルオロミクスを基点とする生理活性ペプチド類の低炭素化グリーン合成

研究課題名(英文)Low-carbon Green Synthesis of Bioactive Peptides Based on Fluoromix

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：有機分子中にフルオラスタグを組み込み、分子中のフルオラス含量を考慮して分子物性をコントロールする「フルオロミクス」に立脚した省エネルギー型分子合成技術の開拓を目指して研究を遂行した。その結果、以下の成果を得た。1) ミディアムフルオラス向山試薬の開発に成功し、反応終了後に縮合生成物と副生成物を簡便に分離できる縮合反応系を見出した。2) フッ素含量の異なるフルオラスFmoc試薬のダイバージェント合成法を見出した。3) フッ素含量の異なるFmoc試薬で保護された各種アミノ酸の混合物を出発原料とした液相スプリット型合成により tenucyclamide A の全ての立体異性体の簡易全合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：A research that controls the molecular properties by the fluororous content in the molecule (fluoromix concept) was performed to achieve the energy-saving molecular synthesis. As a result, we got the following results.

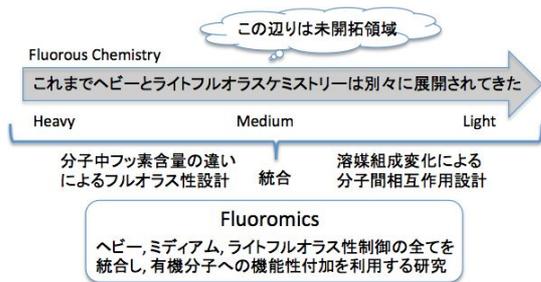
1) Fluororous Mukaiyama reagent, which can achieve an easy condensation system, was developed. In this condensation reaction, the product can be isolated effectively from by-products after the reaction. 2) We found a divergent synthesis method of Fmoc reagents, which have different fluororous tags. 3) A concise liquid-phase combinatorial synthesis of all stereoisomers of tenucyclamide A was achieved using a mixture of D/L-alanine with each stereoisomer encoded by a different f-Fmoc tag.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フルオロミクス フルオラスタグ 疎水性 触媒 全合成 ペプチド コンビナトリアル合成

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が、含フッ素化合物同士は親和性が非常に高いという特徴を有しており、フルオラスタグが組み込まれた有機分子は、標識能や効率的分離能などを獲得する。有機合成分野におけるフルオラスケミストリーでは、長鎖パーフルオロアルキル基を分子中に組み込んだ「ヘビーフルオラスケミストリー」とフッ素含有量を極端に減らした「ライトフルオラスケミストリー」の2つのケミストリーがこれまで相補的に展開されてきた。両者ではそれぞれ相反する長所と短所が存在するので、これまで常に別々に有機合成分野で取り扱われてきた。我々は、両者の長所を兼ね備え、かつ短所を無くした「ミディアムフルオラスケミストリー」を新概念として提唱するとともに、これら全てのフルオラス合成手法を含めて「フルオロミクス」と名付けた有機合成化学領域の新しい統合的研究の展開を計画した。「フルオロミクス」とは、ライトからヘビーまでのフルオラスタグ化による標的分子の物性変換、及び特殊機能性付加により、低炭素化グリーン化学合成法の確立を目的として名付けた造語であり、反応系のトータルエネルギーバランスを考慮して、作業プロセスの簡易化、省資源化、操作時間短縮、コスト削減などを伴う環境調和型有機合成システムの構築を達成しようという試みである。これまでに得られた当該研究領域の知見を統合し、総括的に利用することで生物活性天然物の省エネルギー型簡易合成へと発展させることを立案した。



2. 研究の目的

有機分子中のフルオラスバランスを考慮した「フルオロミクス」の概念を有機合成手法に導入し、新しい低炭素化合成システムの達成を目指す。具体的には、半永久的リサイクル型フルオラスメタセシス触媒の創成、ミディアムフルオラス縮合剤の開発、溶媒組成変化に基づくフルオラス触媒簡易回収システム、アミノ酸不斉中心のフルオラスエンコード法による液相コンビナトリアルペプチド合成、の達成を目指すと共に、これら①～④の知見を統合した合成手法（フルオロミクス）により、実際に有用な生物活性ペプチド類の省エネルギー型合成をエンドポイントとして達成する。

3. 研究の方法

本研究では、「フルオロミクス」に立脚した分子合成手法を用い、生物活性ペプチド類縁体を極めて簡便に合成する新手法の開拓を目的としている。そこで最初の2年間は、主にペプチド合成ルートで用いるミディアムフルオラス合成戦略による廃棄物を出さない縮合反応系の開発、及びフルオラスエンコード化法による液相コンビナトリアル合成法の確立に注力し研究を遂行した。3年目はその応用として天然物環状ペプチド Tenuecyclamide A の全ての立体異性体をターゲットとしたフルオロミクスによる省エネルギー型液相ミクスチャー合成を実際に試みた。

(1) 1～2年目

廃棄物を出さない縮合反応系の開発：ペプチド合成における縮合剤として高い反応性を有し、かつアミノ酸の不斉中心のラセミ化を最小限に抑えることができ、リサイクル使用も可能な縮合試薬の開発を目指した。既に我々が報告したフルオラス向山縮合剤の分子構造と反応溶媒のチューニング、再利用検討を行うことでより優れた新規グリーン縮合反応系の開発を試みた。また、ペプチド縮合におけるラセミ化の度合いを単純なトリペプチド形成反応をモデル反応として高速液体クロマトグラフィーにより詳細に検討した。さらに、縮合反応においてミセル反応場を利用した反応加速効果に関して核磁気共鳴スペクトルによる反応追跡により詳細に調べた。

高活性なりサイクル型フルオラスメタセシス触媒の創成：Grubbs-Hoveyda 2nd generation 触媒のリガンド芳香環上にフルオラスタグをスペーサーを介さずに直接導入することで、タグの電子吸引性により触媒活性を向上させると共に、タグの分子認識能を利用して反応混合物からの簡易回収も同時に達成できる触媒反応系を精査した。タグはライトからヘビーへと立体効果を考慮しながら順次導入することとし、重水素溶媒中での閉環メタセシスをモデル実験として核磁気共鳴スペクトルにより反応追跡を行い、各触媒活性を詳細に評価した。

(2) 3年目

フルオラスエンコード化法を用いる液相コンビナトリアル合成法の確立：フルオラスエンコード化法の基点となるフルオラス Fmoc 試薬のダイバージェント合成法を確立する為にジアゾニウム塩を基質とした double-tagging 法経由の Heck 反応を検討した。続いて、ACE 阻害活性が期待できるペプチド類縁体、並びに tenuecyclamide A の不斉中心の立体配置が異なる全ての異性体（8種類）の全合成をフルオラス Fmoc 保護による液相コンビナトリアル合成法にて試みた。

4. 研究成果

上述した当初の研究計画を遂行したことで、特に優れた成果として下記の成果を得た。(1)フルオラス向山試薬の開発に成功し、反応終了後に縮合生成物と副生成物を簡便に分離できる縮合反応系を見出した(2項, 雑誌論文:)。(2)フッ素含量の異なるフルオラス Fmoc試薬のダイバジェント合成法を見出した(2項, 雑誌論文:)。(3)フッ素含量の異なる Fmoc試薬で保護された各種アミノ酸の混合物を出発原料とした液相スプリット型合成により ACE阻害活性が期待できるペプチド類縁体, 並びに tenuencyclamide A の全ての立体異性体の簡易全合成に成功した(2項, 雑誌論文: 及び)。

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6件)

Yuya Sugiyama, Masaki Hirose, Natsuki Endo, Hiromi Hamamoto, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi, Liquid-phase Split-type combinatorial Synthesis of Tripeptide Derivatives Encoded by Fluorous Fmoc Reagents, *Synlett*, 24, 2701-2704, 2013年, 査読有

Yuya Sugiyama, Fumitaka Eguchi, Atsushi Miyazaki, Koichi Hayashi, Hiroaki Takahashi, Hiromi Hamamoto, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi, A Synthesis of All Stereoisomers of Tenuencyclamide A Employing a Fluorous-Fmoc Strategy, *Journal of Organic Chemistry*, 78, 10264-10272, 2013年, 査読有

Hiroto Tamura, Maiko Yoshioka Momoko Hasegawa, Akifumi Hosoda, Masato Matsugi, Miki Akamatsu, The systematic structure-activity relationship to predict how flavones bind to human androgen receptor for their antagonistic activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21, 2968-2974, 2013年, 査読有

Kengo Shamoto, Atsushi Miyazaki, Mika Matsukura, Yuki Kobayashi, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi, A non-enzymatic kinetic resolution of (\pm)-*trans*-2-arylcyclohexanols via esterification using polymer-supported DCC, DMAP, and 3 β -acetoxyetic acid, *Synthetic Communications*, 43, 1425-1431, 2013年, 査読有

Yuya Sugiyama, Kazuki Ishihara, Yuka Masuda, Yuki Kobayashi, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi, Fluorous mixture synthesis of fluoruous-fmoc reagents using a one-pot double tagging strategy, *Tetrahedron Letters*, 54, 2060-2062, 2013年, 査読有

Yuya Sugiyama, Yuki Kurata, Yoko Kunda, Atsushi Miyazaki, Junko Matsui, Shuichi Nakamura, Hiromi Hamamoto, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi, A fluoruous Mukaiyama coupling reagent for a concise condensation reaction: Utility of medium-fluorous strategy

activated by a light-fluorous tag, *Tetrahedron*, 68, 3885-3892, 2012年, 査読有

[学会発表](計23件)

杉山祐也, 江口文崇, 高橋広明, 濱本博三, 塩入孝之, 松儀真人; ライトフルオラス Fmoc 試薬を活用した Tenuencyclamide A 全立体異性体のスプリット型簡易合成; 日本農芸化学会 2014年度大会; 2014年3月29日; 川崎市

浅井直輝, 小林佑基, 塩入孝之, 濱本博三, 松儀真人; ライトフルオラスサレンマンガン錯体の合成と triphenylethylene の不斉エポキシ化反応; 日本農芸化学会 2014年度大会; 2014年3月29日; 川崎市

犬飼紗絵, 小林佑基, 塩入孝之, 濱本博三, 松儀真人; CH/ 相互作用を利用する高活性型メタセシス触媒の開発; 日本農芸化学会 2014年度大会; 2014年3月29日; 川崎市

林 光輝, 濱本博三, 塩入孝之, 松儀真人; C2対称キラルサルファイトを用いる光学活性スルホキシドの合成; 日本農芸化学会 2014年度大会; 2014年3月29日; 川崎市

濱本博三, 伊藤芽衣子, 吉田有梨花, 塩入孝之, 松儀真人; イオン性高分子を用いるリサイクル可能な新規固相型リパーゼ触媒の開発; 日本薬学会第134年会; 2014年3月29日; 熊本市

濱本博三, 磯部哉冴, 塩入孝之, 松儀真人; イオン性高分子を用いる固相 TEMPO 触媒の開発とアルコール類の酸化反応への応用; 日本薬学会第134年会; 2014年3月29日; 熊本市

濱本博三, 伊藤芽衣子, 塩入孝之, 松儀真人; イオン性高分子溶液を反応溶媒とするリパーゼ触媒反応システムの開発; 第17回生体触媒化学シンポジウム; 2013年12月20日; 岡山市

杉山祐也, 江口文崇, 高橋広明, 濱本博三, 塩入孝之, 松儀真人; フルオラス Fmoc 試薬を活用した Tenuencyclamide A 全立体異性体のスプリット型液相ミクスチャー合成; 第39回反応と合成の進歩シンポジウム; 2013年11月5日; 福岡市

石原一輝, 杉山祐也, 濱本博三, 塩入孝之, 松儀真人; 様々なフルオラスタグを有する Fmoc 試薬のフルオラスミクスチャー合成; 第39回反応と合成の進歩シンポジウム; 2013年11月6日; 福岡市

濱本博三, 磯部哉冴, 塩入孝之, 松儀真人; イオン性高分子-TEMPO 複合触媒を用いる酸化反応システムの開発; 第39回反応と合成の進歩シンポジウム; 2013年11月5日; 福岡市

江口文崇・杉山祐也・高橋広明・濱本博三・塩入孝之・松儀真人; ライトフルオラスエンコード法による Tenuencyclamide A 全立体異性体のスプリット型液相ミクスチャー合成; フルオラス科学研究会第6回シンポジウム; 2013年11月1日; 岡山市

濱本博三, 伊藤芽衣子, 松儀真人, 藤村一

真, 服部翔, 前川智弘, 三木康義
; フッ素系アルコール溶媒を用いる超原子価
ヨウ素試薬による芳香族脱炭酸の八口ゲン
化反応; フルオラス科学研究会第6回シンポ
ジウム; 2013年11月1日; 岡山市
遠藤菜月, 小林佑基, 塩入孝之, 濱本博三,
松儀真人; ミディウムフルオラスストラテ
ジーに基づく簡易ジペプチド精製法の開発; 日
本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウ
ム; 2013年7月19日; つくば市
犬飼紗絵, 小林佑基, 塩入孝之, 濱本博三,
松儀真人; リガンドの置換基修飾によるメタ
セシス触媒の高活性化
; 日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジ
ウム; 2013年7月19日; つくば市
濱本博三, 杉山祐也, 田崎嵩英, 塩入孝之,
松儀真人; 陽イオン性ポリアクリルアミドを
活用するラジカル反応システムの設計; 日本
プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム;
2013年7月19日; つくば市
小林佑基, 濱本博三, 塩入孝之, 松儀真人;
テフロンを用いた固相液相間移動型新規
フルオラス触媒反応システムの構築; 日本薬
学会第133年会; 2013年3月28日; 横浜市
廣瀬正樹, 松井純子, 塩入孝之, 濱本博三,
松儀真人; フルオラスFmoc 試薬を用いる ACE
阻害活性ペプチド類縁体のミクスチャー合
成; 日本農芸化学会2013年度大会; 2013年3
月25日; 仙台市
土屋勇輝, 小林佑基, 鈴村直紀, 塩入孝之,
松儀真人; 活性型ライトフルオラスメタセシ
ス触媒の合成; 日本農芸化学会2012年度大
会; 2012年3月24日; 京都市
王磊, 石原一輝, 江口文崇, 杉山祐也,
塩入孝之, 濱本博三, 松儀真人; 大量合成を
指向した fluorous-Fmoc 試薬の合成ルートの
確立; 第38回反応と合成の進歩シンポジウ
ム; 2012年11月5日; 東京
石原一輝, 杉村昌浩, 塩入孝之, 濱本博三,
松儀真人; ライトフルオラスタグを有する
Fmoc 試薬の大量合成; 日本プロセス化学会
2012 サマーシンポジウム; 2012年7月
19日; 京都
④江口文崇, 宮崎惇, 塩入孝之, 濱本博三,
松儀真人; Tenucyclamide B 全立体異性体の
フルオラスミクスチャー合成:
Tenucyclamide B 天然型異性体の効率的合
成ルートの確立; 日本プロセス化学会201
2 サマーシンポジウム; 2012年7月19日;
京都
⑤田崎 嵩英・竹留 亜衣子・塩入 孝之・田
村 廣人・松儀 真人; セシウムエノラートの
分子内 ipso 置換を経由する 5,4'-二置換型
フラボン類の効率的合成; 第37回反応と合
成の進歩シンポジウム; 2011年11月8日;
徳島
⑥ Junko Matsui, Takayuki Shioiri, Masato
Matsugi; A facile condensation system using a
medium fluorous Mukaiyama reagent; The 2nd
International Symposium on Process

Chemistry; 2011年8月11日; 京都
⑦ Kengo Shamoto, Takayuki Shioiri, Masato
Matsugi; Facile Kinetic Resolution of
(±)-trans-2-Arylcyclohexanols Utilizing CH/ π
Interaction; The 2nd International Symposium on
Process Chemistry; 2011年8月11日; 京都

〔図書〕(計1件)

Masato Matsugi,
2-Chloro-1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,
10-heptadecafluoro-decyl)pyridinium
1,1,1-trifluoromethanesulfonate,
*Encyclopedia of Reagents for Organic
Synthesis*, 2013年, ISBN: 9780470842898;
DOI: 10.1002/047084289X.

〔産業財産権〕
取得状況(計2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: 田村 廣人, 松儀 真人
権利者: 学校法人名城大学
種類: 特許
番号: 特許第5534751号
出願年月日: 平成21年9月7日
取得年月日: 平成26年5月9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: 特許第5415789号
出願年月日: 平成21年3月9日
取得年月日: 平成25年11月22日
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
[http://www-agr.meijo-u.ac.jp/cgi-bin/la
bo13/index.html](http://www-agr.meijo-u.ac.jp/cgi-bin/la
bo13/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