

側鎖脱芳香化を基盤とする大環状ペプチド合成法の開発

代表研究者 生長 幸之助
産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 研究チーム長

共同研究者 上田 卓見
東京大学 大学院薬学系研究科 准教授

共同研究者 竹内 恒
東京大学 大学院薬学系研究科 教授

共同研究者 金井 求
東京大学 大学院薬学系研究科 教授

研究要旨

ペプチド医薬は生物製剤と低分子薬の特長をあわせ持つが、天然型配列に由来する膜透過性や代謝安定性の低さなどに課題がある。ペプチド大環状化は、これらを化学的に解決出来る手法となる。我々の研究グループは、チロシン側鎖脱芳香化を伴う選択的修飾法を開発しており、これを起点とする新たなペプチド大環状化法の開発を試みた。特に、マイケルアクセプターとして機能する脱芳香化構造を活用し、システイン側鎖の共役付加による大環状化法を検討した。モデル基質による分子間チオール付加の検討中に、ペプチド鎖窒素原子の共役付加反応を発見し、予期せぬ 5 員環化体の生成を確認した。本反応は Late-Stage でプロリン模倣構造・配座固定を与える反応として魅力があったため、この最適化をまず進めた。^tBu^{Pr} オキシム試薬と塩基を使用し主鎖環化を試みたが、このオキシムを使う限りマスバランスの悪化や有機共溶媒の使用が不可避であるなどの課題に直面した。そこで、水溶性オキシムを活用する条件に最適化したところ、5 員環化反応が高収率で進行することがわかり、高い基質一般性も確認できた。本戦略におけるペプチド大環状化には、主鎖環化を進行させる塩基性条件を避ける必要性が示唆された。そこで ^tBu^{Pr} オキシムの付加反応から、システイン側鎖を巻き込ませる反応条件の検討を行ったところ、逆反応による原料回収が主になり大環状化が困難であった。水溶性オキシムへ変更したところ、大環状化体を良好な HPLC 収率で得ることが可能であった。今後は最適化と基質一般性の検証を進めていく。