

【目的】 近年、中分子医薬品としてのペプチド医薬品が注目を集めている。しかし、従来の手法で合成可能なペプチドは限られており、ペプチド医薬品の更なる発展のためには、簡便かつ効率的な新規ペプチド合成法の開発が必要不可欠である。本研究では、生合成の直截的な手法を人工的に模倣することによって、かさ高いアミノ酸残基との縮合も可能となる、新規かつ効率的なペプチド合成法の開発を目指した。

【方法】 生体内でのペプチド合成は、固相合成法とは異なり、C末端側からアミノ酸残基が伸長される。すなわち、ペプチジルトランスフェラーゼを介して、糖鎖エステルを持つアミノ酸がペプチドの糖鎖エステルに求核攻撃することで、新たなペプチド結合が形成されている。ここでは糖鎖部が酵素によって活性化されていると考えられ、この直截的な手法を人工的に模倣することができれば、かさ高いアミノ酸残基との縮合も可能となるような、新規かつ効率的なペプチド合成法が可能になるであろう。本研究では、エステル残基に潜在的な活性化基を導入したアミノ酸のチオエステルを、適切なフッ素化剤により活性化したのち、フッ化アシル中間体を得て、同じくエステル残基に潜在的な活性化基を持つアミノ酸のチオエステルと反応させることで、新たなペプチドを合成できた。このペプチドは、同様の手法によりさらなる伸長も可能であり、これを繰り返すことで目的とするペプチドを効率良く合成できることになる。また、アミノ酸残基を保護しないアミノ酸そのものを出発として、活性化されたフッ化アシル中間体を得て、これをアミノ酸そのものと反応させることによって、ジペプチドを合成する新たな手法を開発した。

【結果】 1. 最初に、先述したエステルの活性化-ペプチド形成プロセスの実現化を目指した。活性化後の中間体として、フッ化アシルに着目した。エステル部にあらかじめメチルチオメチルチオ基を導入したアミノ酸のチオエステル **1** に対し、フッ素化剤 (Selectfluor、*N*-フルオロビス (フェニルスルホニル) アミン (NFSI)、 $\text{Py}\cdot\text{F}\cdot\text{BF}_4$ など) を反応させることで、カルボニル基の活性化、続くフッ化物イオンの付加とメチルチオメチルチオ基の脱離を経て、相当するフッ化アシル中間体 **2** へと導いた。このフッ化アシル中間体 **2** に、同じくメチルチオメチルチオ基をもつアミノ酸のチオエステル **3** を作用させることで、新たなジペプチド **4** が生成した。続いて、ジペプチド **4** から同様の手法により直接ペプチド鎖の伸長が可能であり、従来法のような脱保護の操作を必要としない直截的なアプローチとなる。2. カルボン酸から直接、フッ化アシル中間体に変換できれば、出発原料を保護することなく、変換反応が可能になる。そこで、市販の反応剤を用いて、カルボン酸から直接、フッ化アシル中間体に変換する手法を開発することとした。市販の各種の反応剤を試してみたところ、トリフルオロメタンチオール銀 (I) とヨウ化カリウムを組み合わせると、各種のカルボン酸を効率よく相当するフッ化アシルに変換できた。この合成手法の有用性は、アミノ酸そのものを使うジペプチドの直截的合成からも明らかである。すなわち、Cbzで保護されたアラニン (*N*-Cbz-Ala) **5** を AgSCF_3/KI で処理し、得られたフッ化アシル中間体 **6** と L-アラニンと反応させることにより、ジペプチドである *N*-Cbz-Ala-Ala **7** を良好な収率で得ることができた。これらの生成物は、さらに同様の反応変換を繰り返すことによりペプチド鎖の伸長を行うことが可能になる。

アミノ酸のチオエステル及びアミノ酸からジペプチドへの直截的変換

