

保護基の使用を最少化する逆伸長型ペプチド合成法

Practical inverse peptide synthesis with minimal protecting groups

産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター 生長 幸之助



ペプチドは低分子医薬と抗体医薬の両方の利点を兼ね備えた医薬品として注目されている。特に 5~10 残基長のペプチドは、中分子医薬品の代表格として広い応用が期待されている。天然型・非天然型問わず多様なアミノ酸構造を導入し、大量供給を達成するためには化学合成法が汎用されている。従来のペプチド化学合成法では、C 末端から N 末端に向かってペプチド鎖を伸ばしている (C to N 法)。しかし、この方法では高価な保護アミノ酸や縮合に由来する廃棄物が大量に発生し、環境負荷や製造コストが高くなる問題がある。従来法とは逆の伸長方向である N 末端から C 末端へのペプチド伸長反応 (N to C 法) は、主鎖無保護アミノ酸を利用できるため、これらの問題点を劇的に改善するポテンシャルを秘める手法とされてきたが、その開発は困難である。高効率なペプチド合成には、ペプチド伸長末端と原料アミノ酸を区別しながら伸長反応を進行させ、副反応であるエピメリ化を低く抑える必要がある。N to C 法においては、これらを同時に満たすことが極めて困難な課題とされてきたため、現状では C to N 法にもとづくペプチド合成法が広く用いられている。

このような背景のもと、我々は以前、ペプチド C 末端のカルボン酸をペプチドチオカルボン酸 (peptide thiocarboxylic acid, PTC) に 1 工程で変換する触媒系を報告した¹⁾。今回、PTC が活性型アシル基等価体とみなせることに着目し、PTC を用いた N to C 伸長型の液相ペプチド合成法の開発に取り組んだ。その結果、主鎖無保護のアミノ酸とのカップリング反応をペプチドチオ酸選択的な活性化によって実現することができた。ペプチドチオ酸の酸化的二量化反応から生成するジアシルジスルフィド中間体がカップリング反応の活性種となる。反応完結後に回収が容易で再利用可能な N-ヒドロキシピリドン誘導体の添加剤を用いることで、エピメリ化を大幅に抑制することに成功した。反応条件の最適化によって 6 時間以内に反応が完結し、立体障害の大きいアミノ酸やフラグメントカップリングにも適用可能であった。また、本反応はグラムスケールでも問題なく進行した。本反応を用いて、生物活性ノナペプチドである Delta Sleep Inducing Peptide (DSIP) のサブグラムスケールでの収束的合成に成功し、本手法の医薬合成における有用性を示した²⁾。

本交歓会では、基礎研究と教育を主務とする大学環境から、社会実装への橋渡しを主務とする国立研究所へ移籍して得られた視点についても触れつつ、研究成果に関わる背景と技術概要を紹介したい。

【キーワード】 ペプチド・液相合成・無保護アミノ酸

【参考文献】

- 1) Matsumoto, T.; Sasamoto, K.; Hirano, R.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 12222.
- 2) Tatsumi, T.; Sasamoto, K.; Matsumoto, T.; Hirano, R.; Oikawa, K.; Nakano, M.; Yoshida, M.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Commun. Chem.* **2023**, 6, 231.