

財団使用欄

令和4年 6月24日 受理  
No. 4

# 完了報告書

(兼 会計報告書)

2022 年 6 月 22 日

公益財団法人 シオノ健康財団  
理事長 塩野谷 貫一 殿

### 個人の方

氏名 服部 倫弘



### 団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

|      |  |
|------|--|
| 活動内容 | 薬品による健康の保持増進に関する研究<br>ペプチドの効率的な合成方法の開発 |
|------|--|

※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

|           |                   |  |                 |  |
|-----------|-------------------|--|-----------------|--|
| 提出者に関する事項 | (フリガナ)<br>氏名又は団体名 | ハットリ トモヒロ<br>服部 倫弘   | 生年月日<br>又は設立年月日 |  |
|           | (フリガナ)<br>提出担当者   |  |                 |  |
|           | 住 所               | 〒487-8501<br>愛知県春日井市松本町 1200 中部大学 先端研究センター<br>(TEL) 0568-51-9440 (FAX) 0568-58-3833<br>(E-mail) thattori@isc.chubu.ac.jp |                 |  |
|           | 連絡先<br>・<br>郵 送 先 | 〒487-8501<br>愛知県春日井市松本町 1200 中部大学 先端研究センター<br>(TEL) 0568-51-9440 (FAX) 0568-58-3833<br>(E-mail) thattori@isc.chubu.ac.jp |                 |  |

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

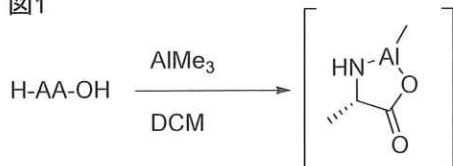
## (1) 活動成果

本活動研究ではアルミニウムおよびホウ素を使用した無保護アミノ酸へのペプチド伸長反応の展開を検討した。

アルミニウム試薬を使用した手法の開発

トリアルキルアルミニウムはルイス酸触媒として多くの有機反応に使用されている安価な試薬である。中でもトリメチルアルミニウムはカルボン酸に対するアミド化として使用された例もあり (*Synlett*, **2011**, *14*, 2072-2074.)、アミド化試薬として注目されている。本活動の予備検討としてトリメチルアルミニウムと無保護アミノ酸を混合することでアミノ基とカルボキシル基がそれぞれアルミニウムと結合した五員環化合物が形成されていることを確認していた(図1)。その後様々な条件検討を実施した結果、五員環化合物の常温での安定性が懸念されたため、五員環形成反応中は0℃で検討する必要がある

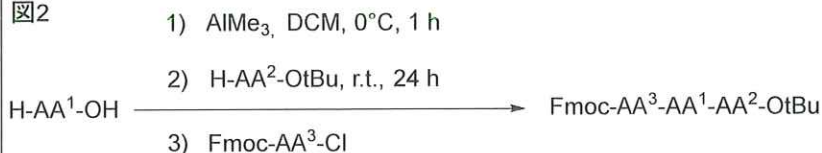
図1



が、五員環化合物形成後に求核種アミノ酸としてアミノ酸 *tert*-ブチルエステルを添加することで対応するジペプチドを高収率で得ることができた。しかし、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製の過程でジペプチドのアミノ基とアルミニウムの結合が一部残存したため、原料の消失は確認されたものの、定量的に目的化合物を得ることができなかつた。

そこで、ペプチド結合形成反応後にアミノ酸の酸塩化物を更に追加添加することでN-Al結合が効率よく開裂された。この発見により無保護アミノ酸を原料としたワンポットトリペプチド合成が可能となった(図2)。さらに本反応の特筆すべきポイントは、かさ

図2



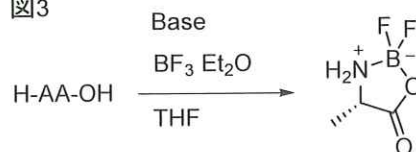
高いアミノ酸でも遜色なく反応が進行する点にある。一般的にアミノ酸は反応点から側鎖の位置が隣接しており、ペプチド結合形成

反応の反応効率は側鎖のかさ高さに大きく依存する。しかし、本反応では線状アミノ酸よりも五員環形成によりかさ高さを軽減することができるため、例えばバリンやイソロイシンなどのアミノ酸でもほとんど影響を受けることなく反応が進行することが明らかとなった。

ホウ素試薬を使用した手法の開発

ホウ素試薬もアルミニウムと同様にルイス酸触媒として多くの反応で使用される安価な有機合成試薬である。上記の反応と同様にホウ素試薬を使用した無保護アミノ酸との五員環形成反応を検討した結果、塩基存在下で  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  を使用した際に効率よく五員環化合物が形成された。特に含ホウ素五員環化合物はケイ素やアルミニウムの場合とは異なり、五員環化合物が空气中安定でシリカゲルカラム

図3



クロマトグラフィーにより単離が可能であった(図3)。一方、単離した五員環化合物に求核種アミノ酸を添加してもペプチド結合形成反応はほとんど観測されなかつた。化合物の安定性が向上したため、次段階の反応性の低下に直結したものと考察される。

## (2) 今後の課題

### アルミニウム試薬を使用した手法の開発

今後は様々なアミノ酸の種類による本反応への影響を詳細に検討する。現在、本反応がかさ高い官能基を有する基質への汎用性の高さを証明したが、その他の官能基（ $\cdot\text{NH}$ ,  $\cdot\text{SH}$ ,  $\cdot\text{OH}$  など）の影響は未だ不明な点があるため、天然アミノ酸を中心に様々なトリペプチドを本手法で検討する。その後論文を作成し投稿する予定としている。

### ホウ素試薬を使用した手法の開発

本反応はペプチド結合形成反応が進行していないため、反応速度を向上できるような触媒の検討を進めていく予定である。反応の進行が確認後、天然アミノ酸を中心に側鎖の官能基に与える影響を詳細に調査し、その結果を論文としてまとめる予定である。