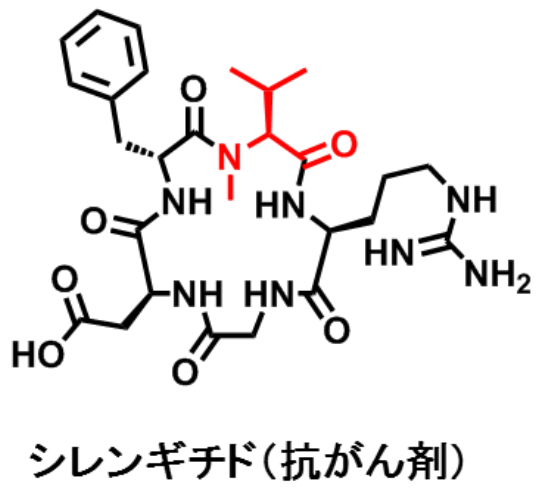
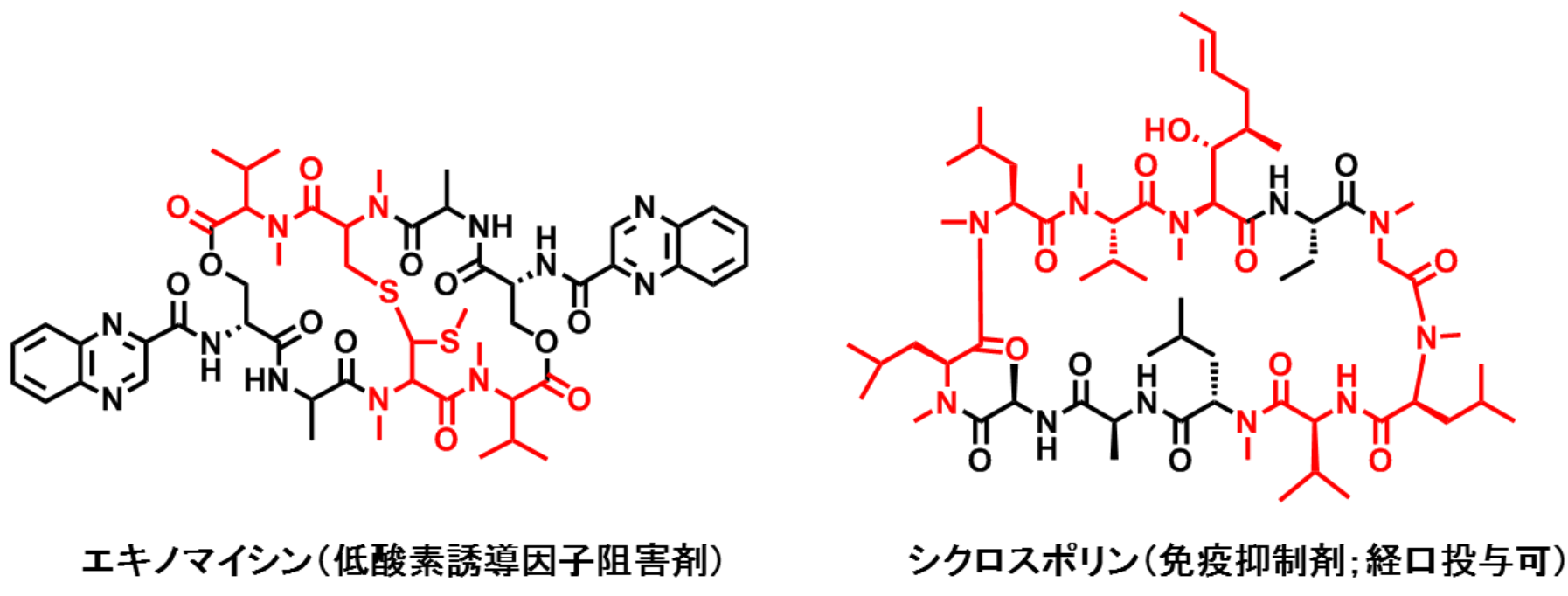




N-メチル化ペプチドの重要性

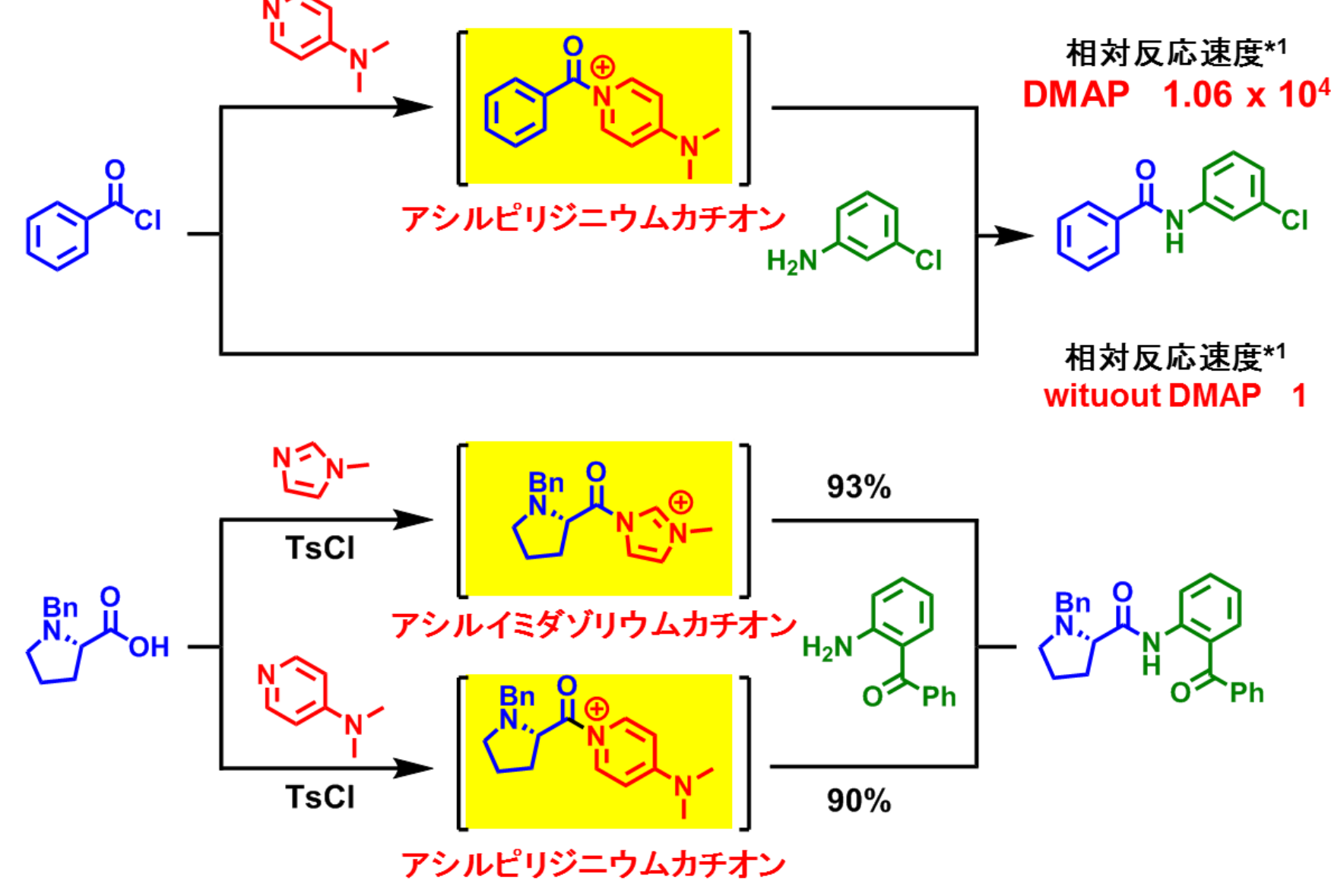


N-メチル化ペプチドのメリット*

- 代謝安定性の向上
- 膜透過性の向上
- 経口投与を可能にする

*D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, *Chem. Biol. Drug Des.* 81, 136, (2013)
分岐側鎖をもつNMeアミノ酸(NMeVal, NMeSer)の配座固定効果
B. Laufer, A. O. Frank, J. Chatterjee, T. Neubauer, C. Mas-Moruno, G. Kummerlowe, H. Kessler, *Chem. Eur. J.* 16, 5385, (2010)

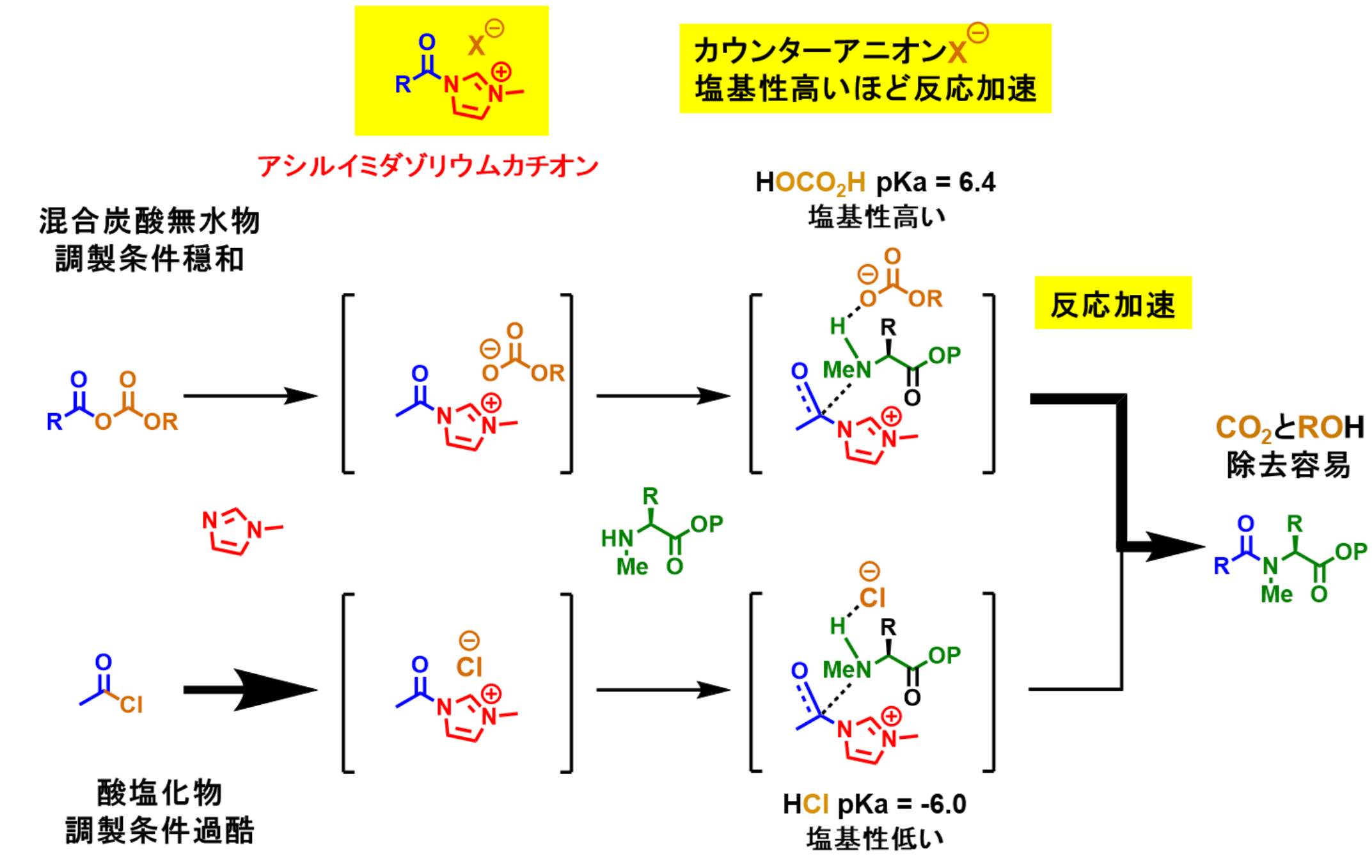
アシルイミダゾリウムカチオンの利用



N-メチルイミダゾールはDMAPより安価で低毒性^{1,2}、同程度の活性をもつ³。

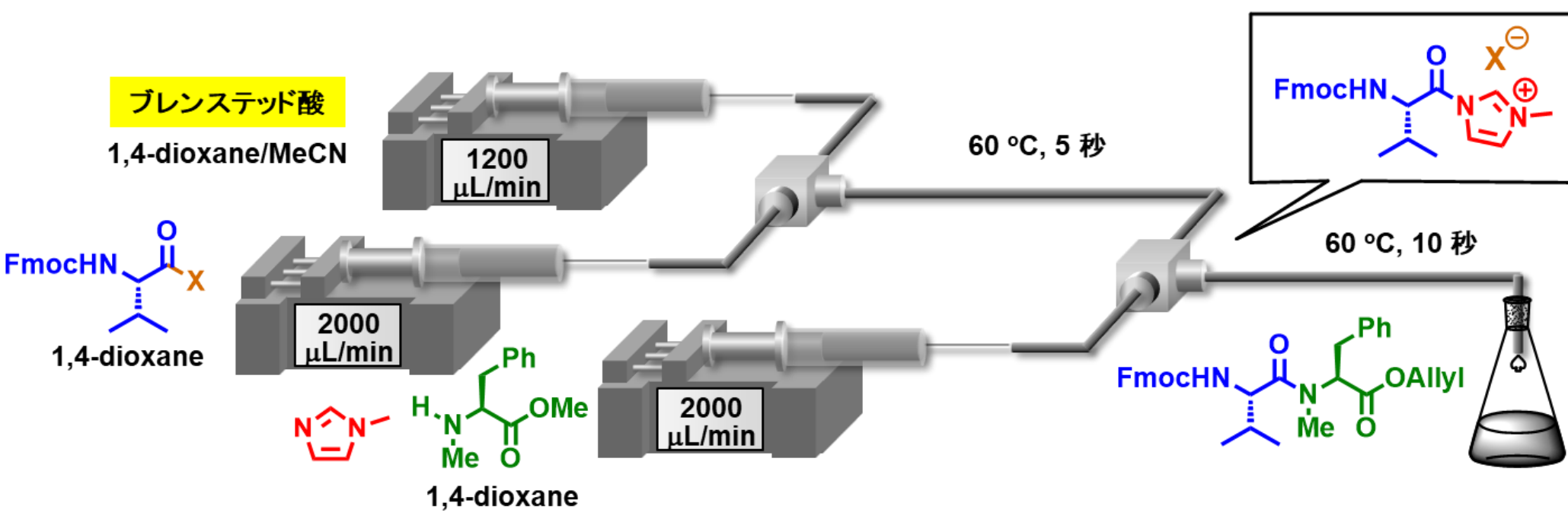
1) L. I. Bondarenko, A. I. Kirichenko, L. M. Litvinenko, L. N. Dmitrenko, V. D. Kobets, *Zh. Org. Khim.* 17, 2588, (1981).
2) a) K. Wakasugi, A. Iida, T. Misaki, Y. Nishii, Y. Tanabe, *Adv. Synth. Catal.* 345, 1209, (2003);
b) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 569, (1978).
3) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, T. U. Boettiger, S. B. Bolene, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* 68, 7104, (2003).

アシルイミダゾリウムカチオンを用いるアミド化の反応設計



仮説通り、炭酸化物より混合炭酸無水物を用いるほうが反応加速するか検証必要

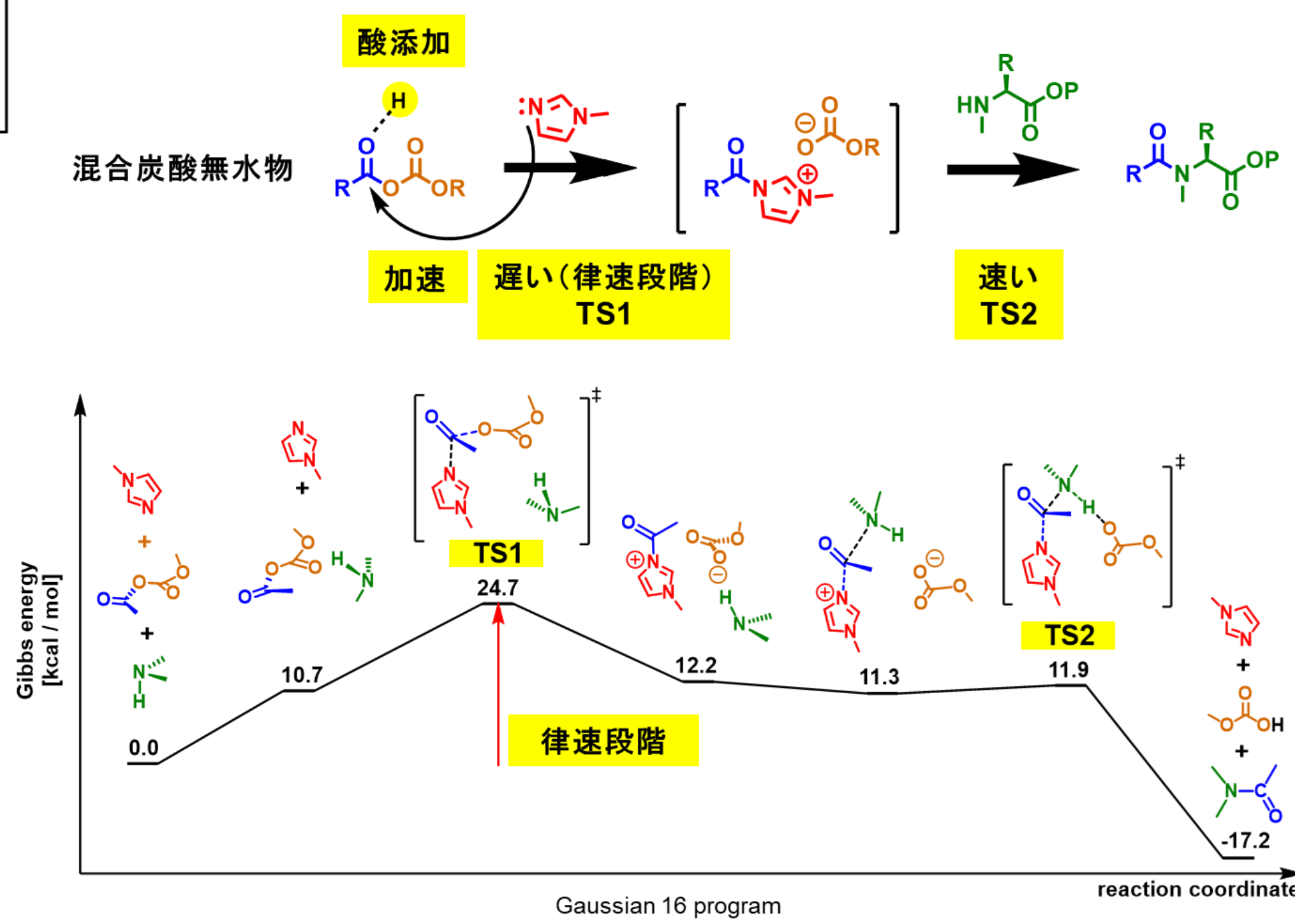
炭酸対アニオンによる反応加速効果の検証



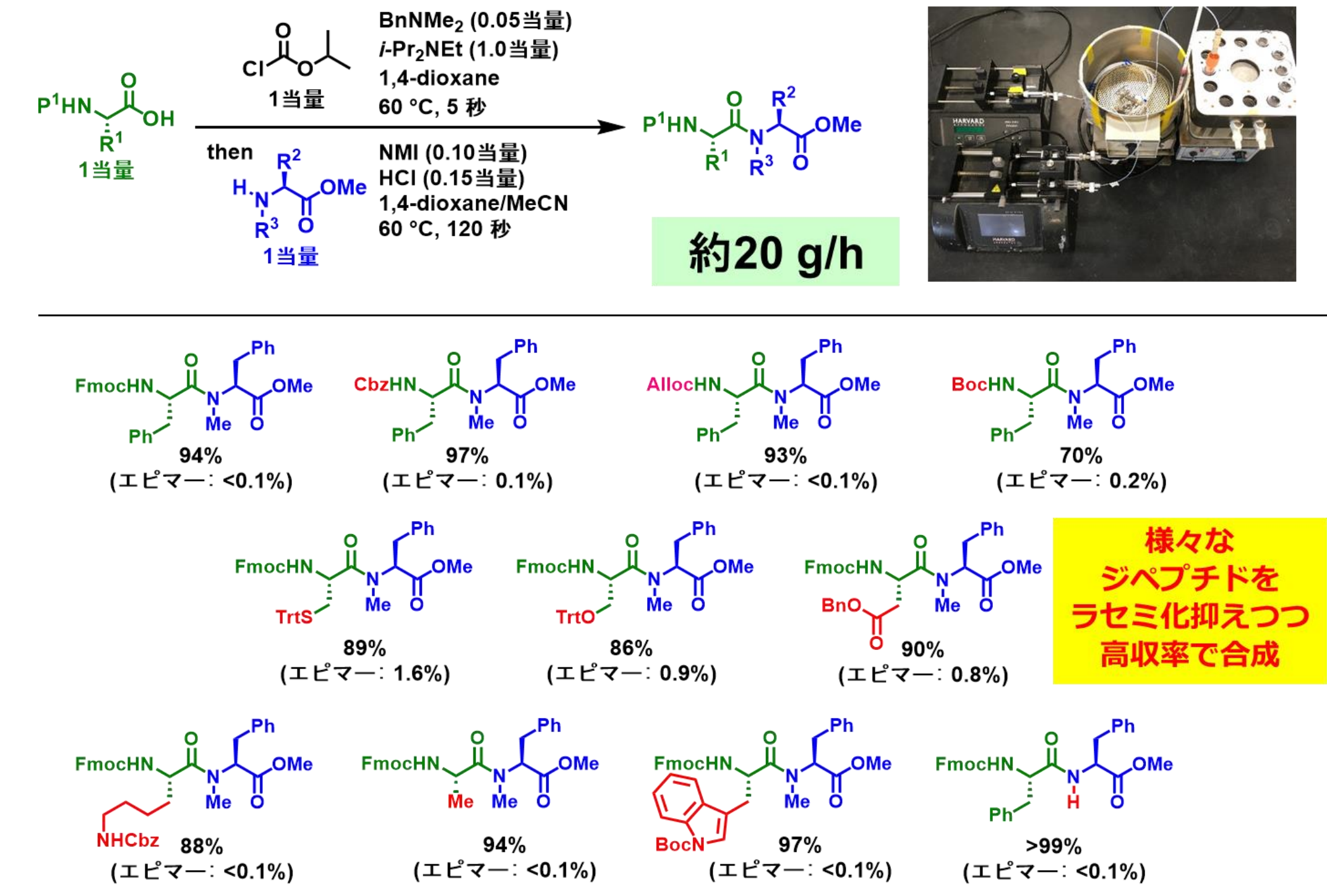
| entry | X | プレステッド酸 (当量) | 収率 (%) |
|-------|-----------------------|---|-------------|
| 1 | Cl | - | 59 |
| 2 | OCO ₂ t-Pr | - | 24 |
| 3 | OCO ₂ t-Pr | HCl (0.1) | 90 ← 収率劇的向上 |
| 4 | OCO ₂ t-Pr | HCl (0.2) | 88 |
| 5 | OCO ₂ t-Pr | CF ₃ CO ₂ H (0.1) | 51 |
| 6 | OCO ₂ t-Pr | AcOH (0.1) | 21 |

過去に報告のないプレステッド酸添加による劇的な反応加速効果を発見

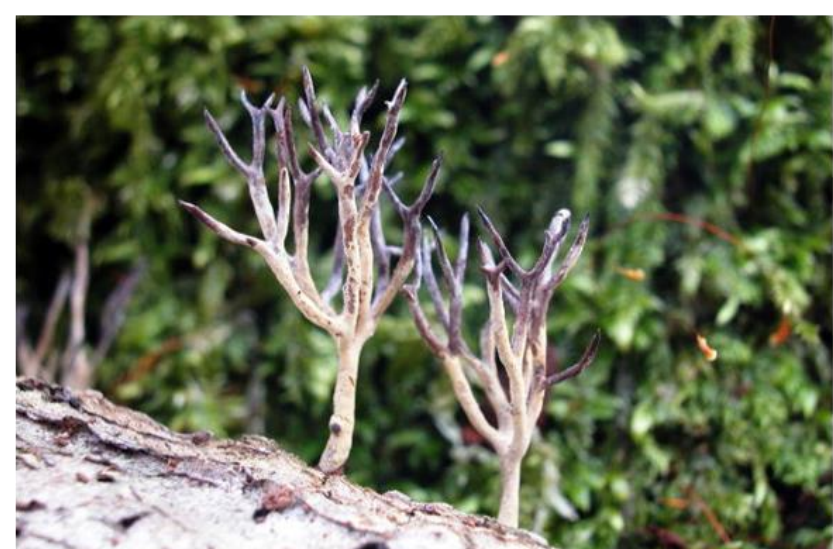
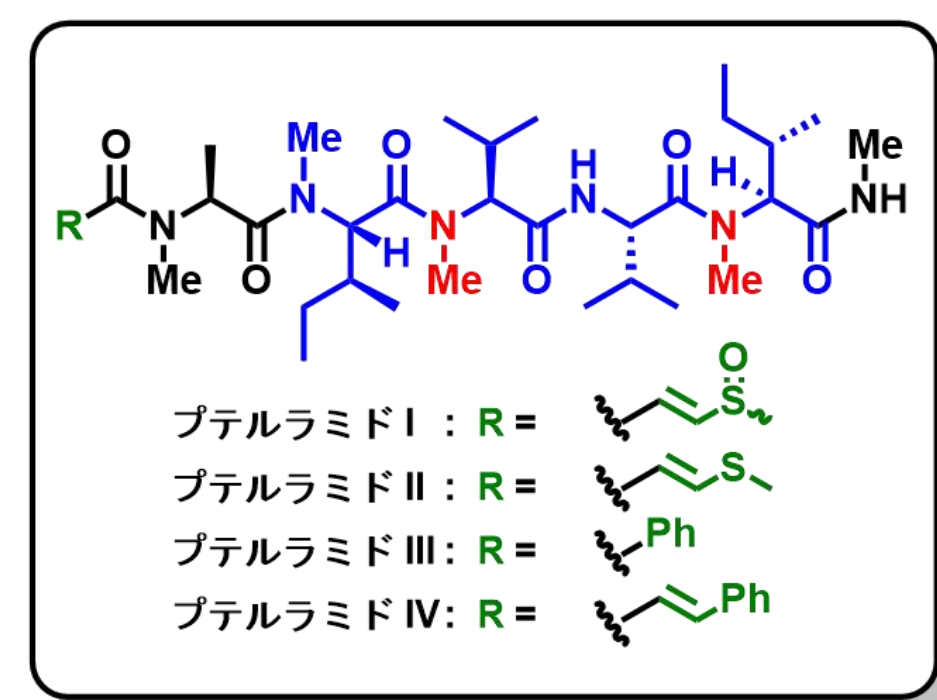
プレステッド酸添加による反応加速原因



アシルイミダゾリウムカチオンを用いるアミド化反応



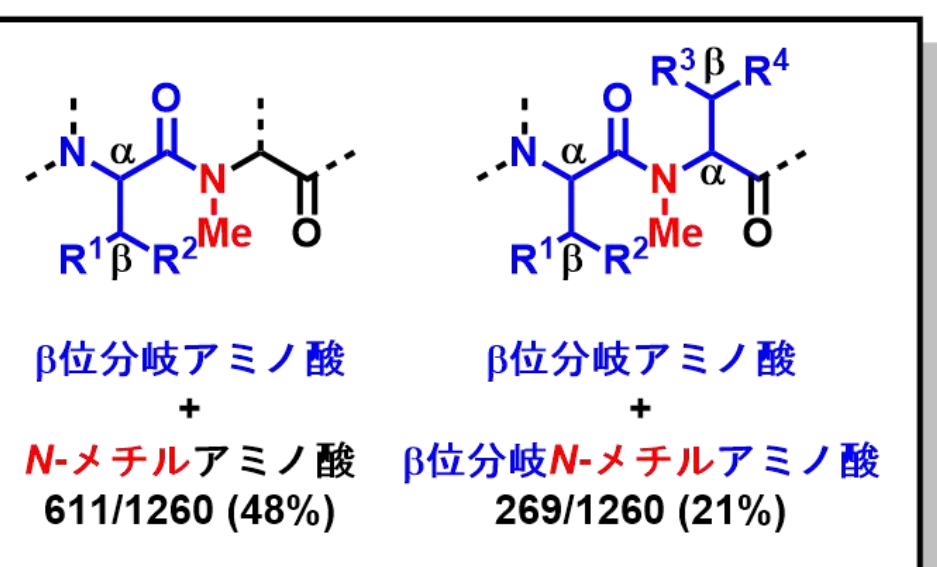
ペテルラミド



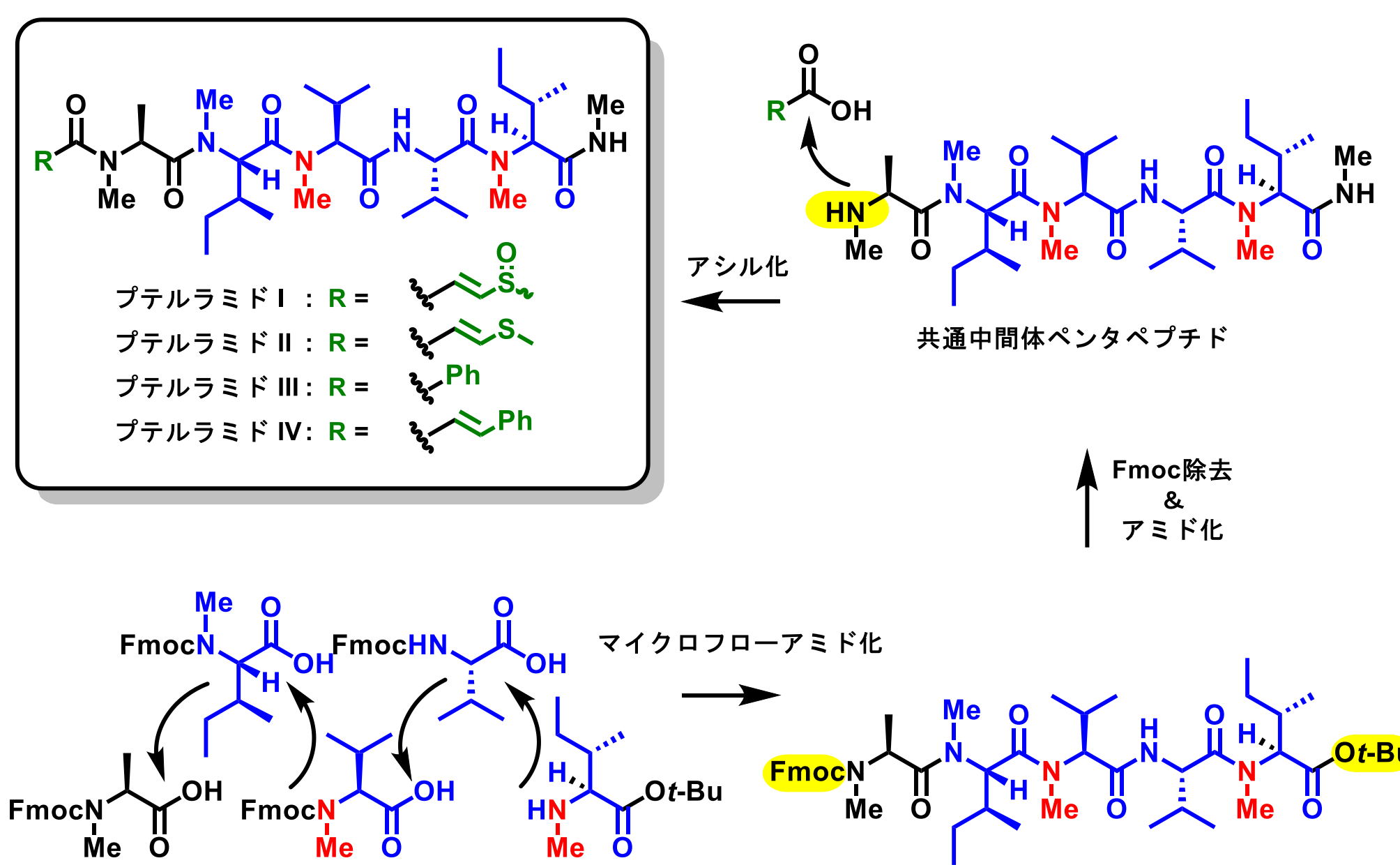
単離・構造決定:
G. Lang, M. I. Mitova, A. L. J. Cole, L. B. Din, S. Vikineswary, N. Abdullah, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *J. Nat. Prod.* 69, 1389, (2006).

生物活性:
マウス白血病細胞P388に対する毒性
pterulamide I: IC₅₀ = 0.79 μM
pterulamide IV: IC₅₀ = 1.33 μM

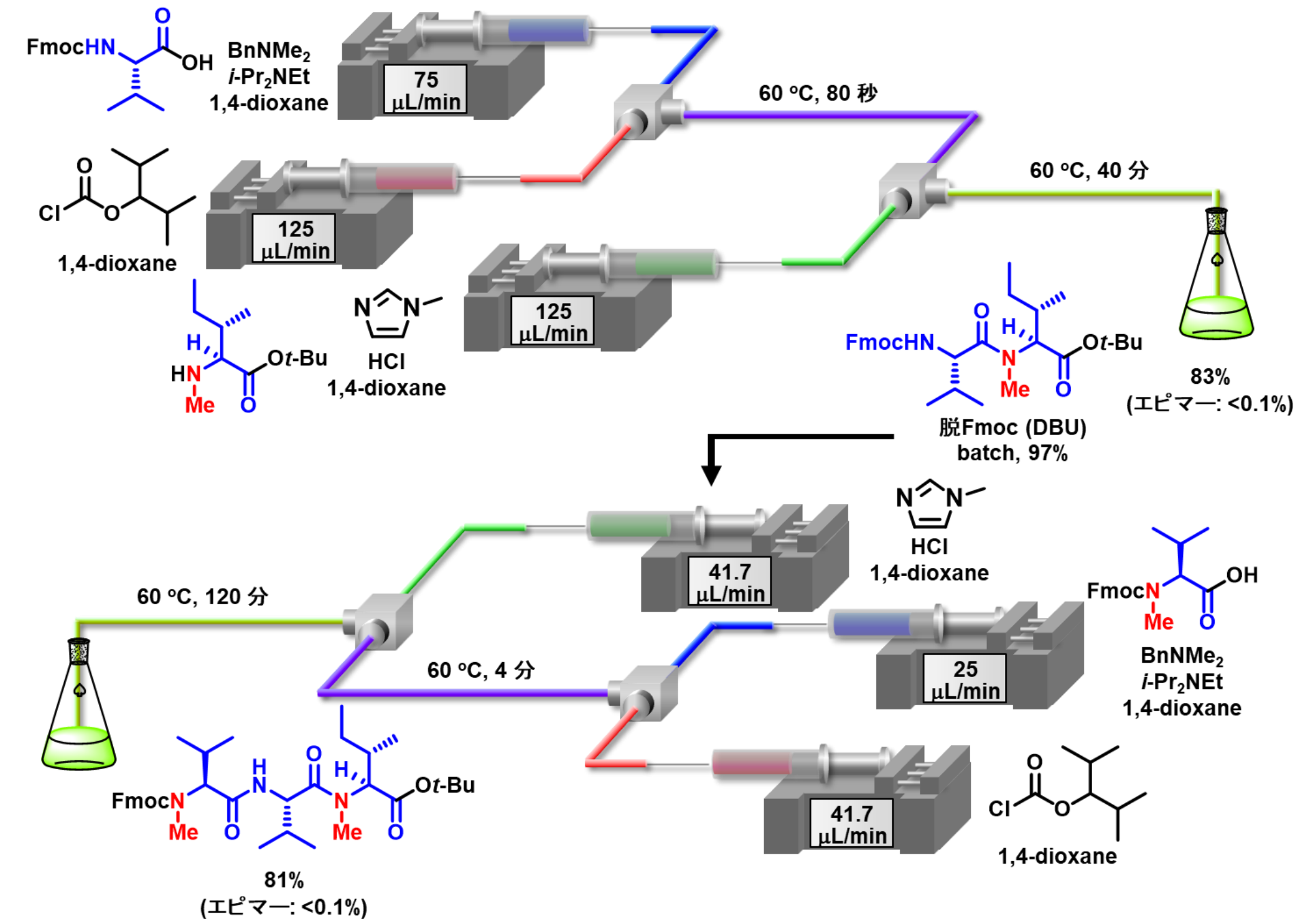
合成上の課題:
高反応性低いβ位に分岐側鎖をもつN-メチルアミノ酸をいかに連結するか



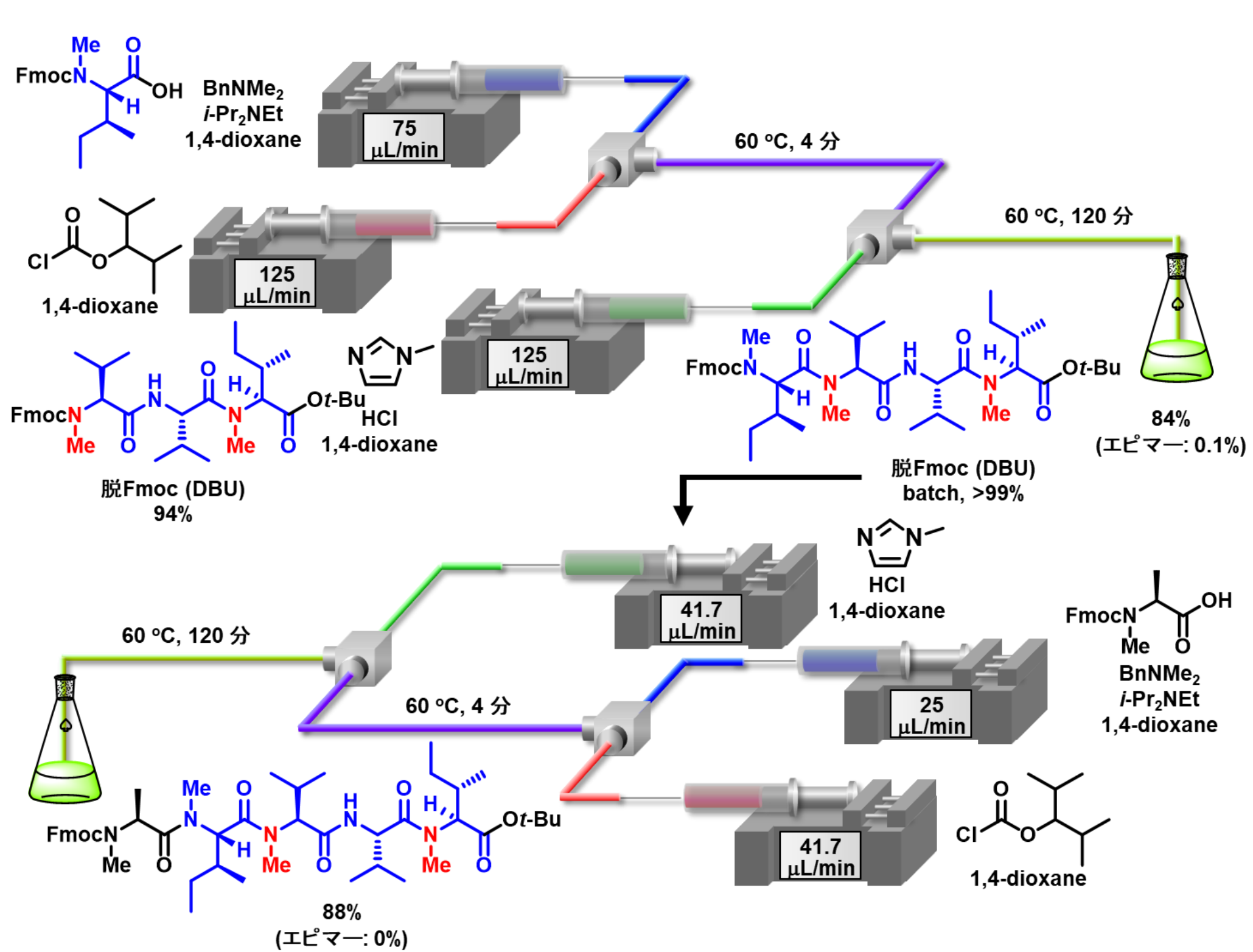
ペテルラミドの合成計画



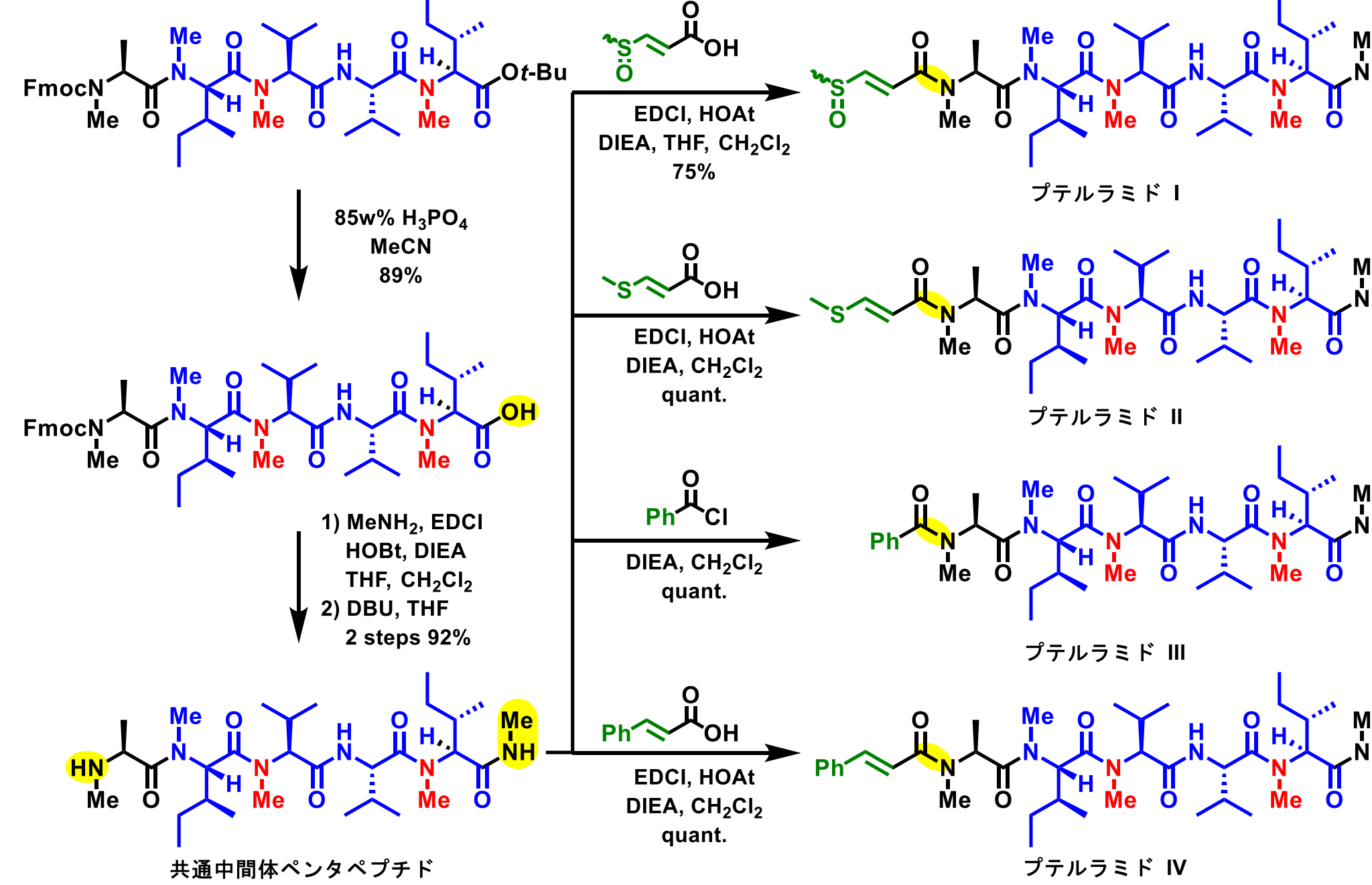
ペプチド鎖の伸長



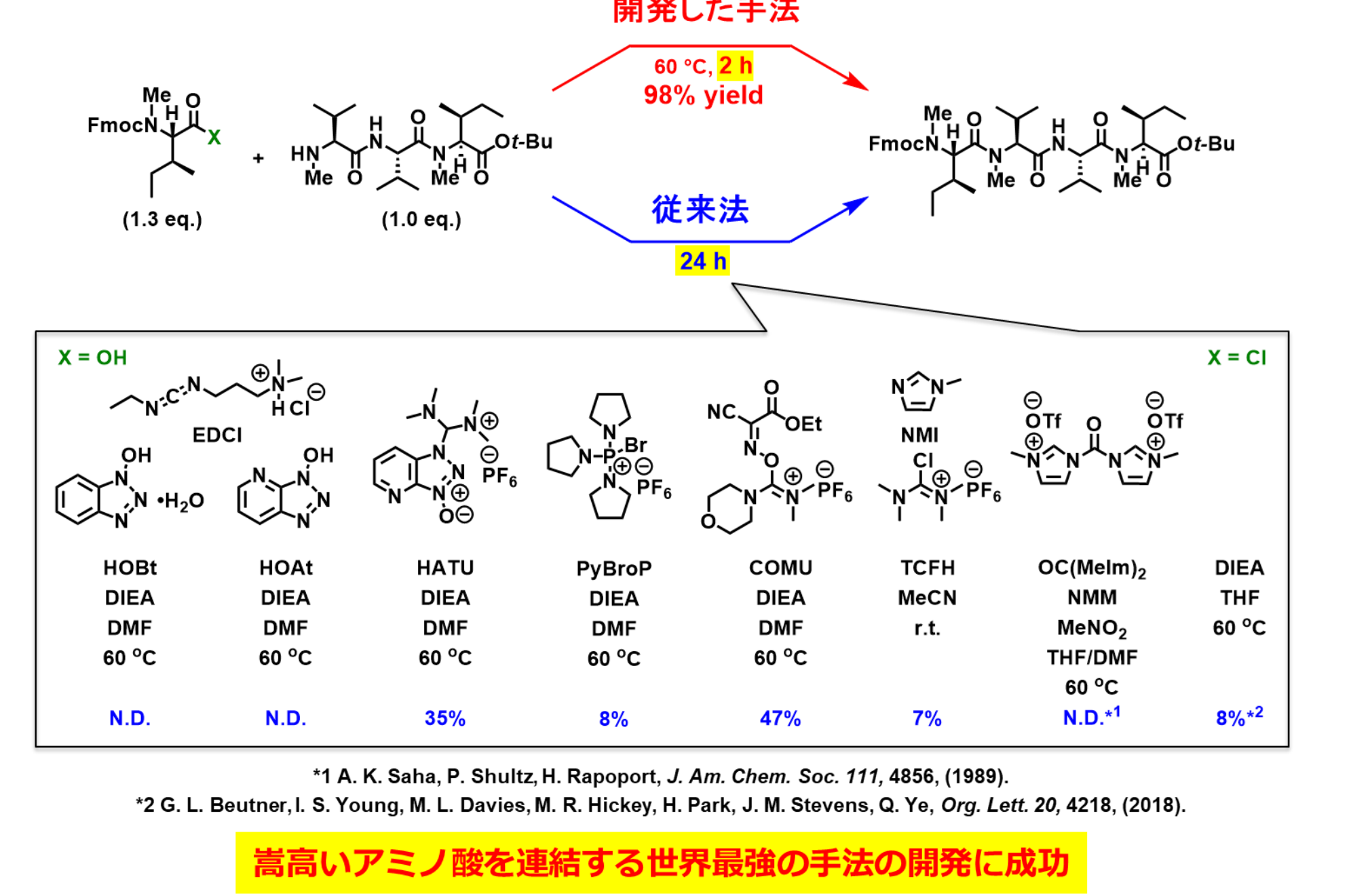
ペプチド鎖の伸長



ペテルラミドI-IVの全合成



縮合剤を用いたアミド化との比較



高いアミノ酸を連結する世界最強の手法の開発に成功

Y. Otake, Y. Shibata, Y. Hayashi, S. Kawauchi, H. Nakamura, S. Fuse, *Angew. Chem. Int. Ed.* 59, 12925, (2020).
Synfact of the Month!に選定
特願2018-241598

謝辞

東京工業大学 科学技術創成研究院
中村 浩之 教授
東京工業大学 物質理工学院
川内 進 准教授
岡山大学大学院 自然科学研究科
菅 誠治 教授
東北大学大学院 薬学研究科
土井 隆行 教授

京都大学大学院 工学研究科
吉田 潤一 名誉教授
永木 愛一郎 准教授
東京工業大学 科学技術創成研究院
小竹 佑磨 博士
林 慶浩 博士
柴田 祐介 修士

¥ H30年度- JST未来社会創造事業「共通基盤領域」
¥ H29-R1年度 AMED創薬基盤推進研究事業
¥ H29年度 旭硝子財団研究助成
¥ H28-R1年度 文部科学省新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略」

