

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 220 号	氏 名	清水 達彦
学位論文題目	<i>N</i> -Sulfanylethylanilide ペプチドを利用したペプチドチオカルボン酸合成法の開発およびペプチド <i>N</i> -アルキルアミド調製への展開		
<p>内容要旨</p> <p>チオカルボン酸は種々の化学選択的な反応に関与しており、低分子のみならずペプチド・タンパク質化学における有用な合成素子となっている。例えば、チオカルボン酸とペプチド中の側鎖官能基間の酸性度および求核性の差を利用した酸性条件下チオカルボン酸選択的 <i>S</i>-アルキル化を経由したペプチドチオエステル合成とそれに続く <i>N</i>末端システインとの化学選択的アミド結合形成反応である Native Chemical Ligation 法に展開されており、ペプチド・タンパク質合成化学における有用性が認められている。</p> <p>しかし、ペプチドチオカルボン酸の実用的合成法は少なく、その大半は Boc 固相合成法を利用している。現在ペプチド固相合成法の主流は Fmoc 法であり、Fmoc 法を基盤としたペプチドチオカルボン酸合成法の確立が求められている。</p> <p>著者の所属する研究室では、<i>N</i>-Sulfanylethylanilide (SEAlide) を利用した手法を開発してきた。本手法では、ペプチドチオエステル前駆体である SEAlide ペプチドを酸性条件下で <i>N</i>-<i>S</i> アシル基転移反応とそれに続くヒドロチオリシス反応を用いペプチドチオカルボン酸を調製しているが、この合成法では酸性条件下での <i>N</i>-<i>S</i> アシル基転移反応時に <i>C</i>末端アミノ酸のエピメリ化の併発が問題となった。より実用的方法論の開発には、エピメリ化を抑制することが課題となっていた。</p> <p>このペプチドチオカルボン酸合成法において課題となったエピメリ化を抑制できる新たなペプチドチオカルボン酸合成法を著者は開発した。具体的には、リン酸ナトリウム緩衝液を利用した中性条件下 SEAlide ペプチドの <i>N</i>-<i>S</i> アシル基転移反応とそれに続くヒドロチオリシス反応を行うことで、酸性条件下 <i>N</i>-<i>S</i> アシル基転移反応を行った系に比べエピメリ化が抑制された。</p> <p>得られたペプチドチオカルボン酸をラジカル的脱硫反応条件に付すことで、<i>C</i> 末端ペプチド <i>N</i>-アルキルアミドが生成されることを偶然にも発見した。このラジカル的脱チオ炭酸反応を用いた <i>C</i> 末端ペプチド <i>N</i>-アルキルアミド調製へ展開できることを明らかとした。また、<i>C</i> 末端にエチルアミドを有する抗がん剤候補化合物である ABT-510 合成に本手法を適用することでその有用性を確認した。</p> 			