

## マイクロフローリアクター内での環状ペプチド合成法の開発

(名大院創薬科学<sup>1</sup>・東工大生命理工<sup>2</sup>・東工大化生研<sup>3</sup>) ○社本 乙華<sup>1</sup>・小室 敬史<sup>2</sup>・杉澤 直斗<sup>1</sup>・中村 浩之<sup>3</sup>・布施新一郎<sup>1</sup>

Development of an Efficient Synthetic Approach for Cyclic Peptides Using a Micro-flow Reactor

(<sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, <sup>2</sup>School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, <sup>3</sup>Laboratory for Chemistry and Life Science, Tokyo Institute of Technology)

○Otoka Shamoto,<sup>1</sup> Keiji Komuro,<sup>2</sup> Naoto Sugisawa,<sup>1</sup> Hiroyuki Nakamura,<sup>3</sup> Shinichiro Fuse<sup>1</sup>

Cyclic peptides are important as drugs and drug candidates. However, in the most common head-to-tail approach, for cyclic peptide synthesis, expensive and wasteful condensation agents have been widely used. In this study, we aimed to develop a new synthetic approach with low cost and less wasteful agents using a micro-flow reactor. The combination of a proper amine and highly electrophilic agent allowed the selective activation of C-terminal that led to high-yielding peptide cyclization.

**Keywords :** *micro-flow; cyclic peptide; macrolactamization; condensation; cyclic peptide; head-to-tail*

医薬品として重要な環状ペプチドの一般的合成法である head-to-tail 法では高価かつ廃棄物の多い縮合剤が多用されてきた<sup>1)</sup>。これは、その穏やかな求電子性から N 末端とは反応せずに、C 末端のみを活性化可能なためである (図 1a)。我々は安価かつ廃棄物の少ない環化手法の確立を目指し、高反応性求電子剤の利用を検討してきた (図 1b)<sup>2)</sup>。高反応性求電子剤を用いると、その求電子性の高さから、N 末端との副反応を起こしやすい (図 1c)、これまで、環状ペプチド合成においては利用が忌避されてきた。本研究では、マイクロフロー合成法の得意とする精密な反応時間・温度制御による副反応回避を期待した。検討の結果、C 末端選択的な活性化手法を見出し、高収率でのペプチド環化に成功したので反応機構の考察と併せて報告する。

1) F. Albericio, *et al. Org. Process Res. Dev.*, 22, 760, (2018). 2) S. Fuse *et al. Chem. Eur. J.*, 27, 7525, (2021).

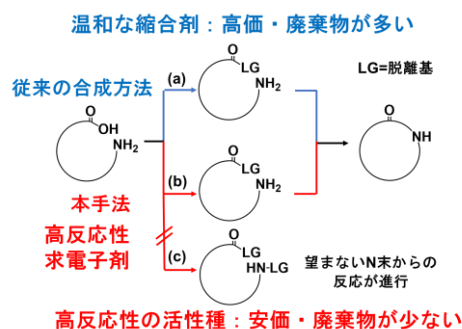


図 1. 環状ペプチドの構築法