

文献セミナー 質問回答

2022/01/25 M1 及川和輝

○ アルコキシ基を直鎖から分岐構造に変えることで溶解性を上げることができるのはなぜか？

分岐構造のアルキル鎖の方が脂溶性が高くなるという一般論は見つけることができませんでした。文献内の記述では、脂溶性を高めることを目的としてフィチル基を導入している一方で、有機溶媒への溶解性が飛躍的に向上することを完全に予測できていたわけではないことを示唆する記述はあったため、ある程度の脂溶性の増減傾向はあるものの確実ではない程度だと考えられます。

○ 非常に高い純度(副反応の制御)を達成できている秘訣は何か？

HOBt 等の求核触媒によってエピメリ化を抑制しながら、長時間の反応によって確実に縮合が行くようにしているということくらいしか思い当たりませんでした。

N-メチルアミノ酸などの反応性が非常に乏しいような残基を取り入れていない点からも、疎水性タグにより溶解性に心配はなくなったものの既存の縮合剤で導入できないものができるようになるわけではないと考えています。

○ 反応時間はどうなっているか？

AJIPHASE®法では、カップリングに 17 時間、脱保護に 2 時間と、反応自体にはペプチド液相合成にしては非常に長い時間をかけているようです。大スケールで行うことができ、加えて精製にかかる手順・時間が極限まで短縮されていることから、全体としての時間効率は低くならないのかもしれませんが。

○ AJIPHASE®を利用した研究論文はあるか？

研究室の論文については目立ったものは見つけられませんでした。しかし、以下のリンクに示す通り、味の素グループでは AJIPHASE 法を用いたペプチド医薬品の大量合成、またはその研究が行われていると考えられます。

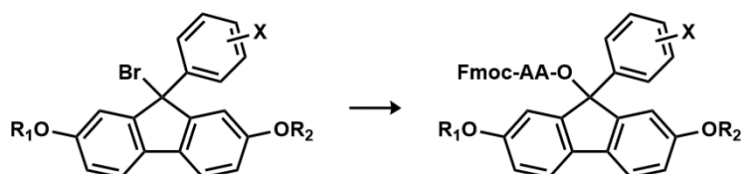
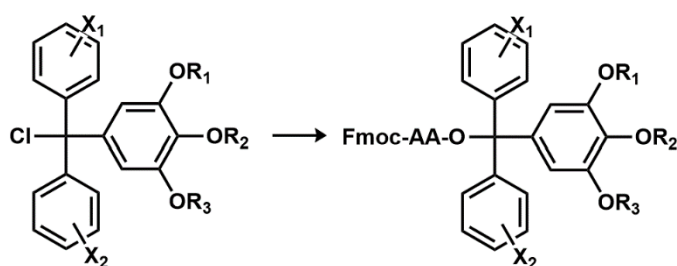
[味の素バイオファーマサービスの AJIPHASE 技術で製造された初の市販医薬品に FDA 認可-PR Newswire APAC \(prnasia.com\)](#)

○ 大スケール合成の最終精製はどのように行っているか？

Icatibant の 100g 以上のスケールでの合成については、逆相 HPLC 精製を行っていました。やはり医薬品・生理活性ペプチドとしての最終生成物は完璧な純度が求められるのではないかと思います。全て行うには途方もないような回数が必要になりそうです。そのためか、AJIPHASE®関連の文献では、あくまでクルードの純度だけをアピールする形となっており、最終精製に関する情報は全く載っていませんでした。ただし、精製を行っているとすれば HPLC 以外の選択肢は難しいのではないかと思います。

○ フルオレンにすることで反応性と安定性を両立できた理由は？

トリチル基を用いた場合、アルコキシ基の存在により、電子の押し出しでアミノ酸が脱離して生成するカチオンが比較的安定となることから、特に酸性条件においては安定性を得ることができなかったと考えられます。また、ハロゲンの種類やアルコキシ基の位置によって電子求引性を高める(または電子供与性を低めると、もともとの立体障害の大きさと相まってClの脱離がうまくいかずローディングの反応性が激減してしまうのではないかと考えられます。



フルオレン構造の場合、トリチルより rigid な分子構造によって立体障害が少し下がり、ローディングの反応性を確保できる可能性があります。さらに、アルコキシ基の位置によって電子の押し出しを起こりにくくすることで分解を抑制することができるのではないかと考えました。

○ Double hit はチオ酸法では起こりうらないか？

チオ酸化とカップリングを一切の精製無しで連続して行った場合には起こる可能性があります。チオ酸化反応後に抽出によってチオ酸化試薬である AcSH と Ac₂S の水層への完全な除去が確認されているため、カップリング後のペプチドが再び活性化(チオ酸化)を引き起こすことはないと考えられます。実際に、Double hit が観測されたことはありません。

