東ソー・環境エネルギー賞

布施 新一郎氏（名古屋大学大学院創薬科学研究科・教授）
Shinichiro Fuse

（業績）「低環境負荷・省エネルギー型のフローペプチド合成技術の開発」

Innovative Flow Peptide Synthesis for Reduced Environmental Impact and Energy Consumption

米国化学会グリーンケミストリー研究所は，廃棄物を多量に排出するアミド化を有機合成化学における最も改善が必要な反応に選出し，グリーンなペプチド合成法開発を未踏最重要課題に定めている。*N*-アルキル化ペプチドや環状ペプチドの合成では，その有用性の高さと裏腹に長時間，高温，高希釈条件等を要するため，問題はさらに深刻である。解決策として布施氏は比較的単純な構造の高反応性中間体・反応剤を用いるプロセスに着目した。単純な構造のため廃棄物削減とコスト圧縮が期待でき，高い反応性から反応時間短縮，高温条件回避が期待できるためであるが，高反応性化合物を利用するプロセスでは副反応の競合が問題となる。これに対し，同氏は微小流路を反応場とするフロー合成法を駆使した副反応回避を実証してきた。以下，研究業績の概要を示す。

1. アシル *N*-メチルイミダゾリウムを利用する *N*-メチル化ペプチドのフロー合成法開発

N-メチル化ペプチドは代謝安定性の高さから医薬品としての需要が高まっているが，嵩高い側鎖をもつ *N*-メチルアミノ酸は反応性が低く，過剰量の縮合剤を用い，長時間，高温で反応させることが多いため環境負荷が高い。この解決のため，同氏は混合炭酸無水物を経由して生成させたアシル *N*-メチルイミダゾリウムを利用するフローアミド化法を開発した。本活性種は入手容易で安価，廃棄物の少ない反応剤から調製でき，求電子性の高さから数分以内でラセミ化を回避しつつ高収率で目的ペプチドを与える。また，Brønsted 酸の添加により活性種の生成が劇的に加速される新規な効果を発見した。さらに，開発法が既知法と比べ，はるかに短時間かつ高収率で目的物を与えることを実証し，嵩高い *N*-メチルアミノ酸残基の連続構造をもつプテルラミド類の世界初の全合成も達成した。

2. 混合炭酸無水物を利用する環状 *N*-アルキル化ペプチドのフロー合成法開発

環状 *N*-アルキル化ペプチドは代謝安定性や標的選択性に加え，細胞膜透過性を高める場合もあるため，医薬品としての重要性が高い。しかし，ペプチド環化は高価で廃棄物の多い縮合剤，高温・長時間・高希釈条件の利用，エピマーや二量体の生成が問題となっている。同氏は，鎖状ペプチドのN末との望まない反応の起こりやすさから忌避されてきた高求電子性反応剤を利用したフローペプチド環化法を開発した。すなわち，入手容易，安価，廃棄物も少なくて除きやすい反応剤から調製したアシルアンモニウムとC，N末遊離の鎖状ペプチドを反応させて混合炭酸無水物へ誘導し，環化を数十秒以内で進行させることに成功した。従来困難と考えられてきた，高求電子性のアシルアンモニウムが望むペプチドC末と優先的に反応を起こすことを初めて見出し，イオン性の相互作用が鍵となっていることを提唱した。開発法を中員環の歪みのために難度が高い4−5残基ペプチドの環化に適用し，エピマーや二量体の生成回避に有効であることを実証した。

3. 脱保護工程を省いたフローペプチド鎖伸長法開発

汎用ペプチド合成法は，全工程の約半数を脱保護工程が占め，工程数や合成時間，廃棄物の増大を招いている。脱保護工程を省いて複数残基を一挙に伸長できれば問題解決につながる。同氏は，重合の起こしやすさから近年ほとんど利用されていなかったアミノ酸 *N*-カルボン酸無水物（NCA）を用いるワンフロー三成分連結法を考案した。すなわち，NCA をまず酸塩化物と連結し，得られたジペプチド等価体をN末遊離アミノ酸と連結して1分以内でトリペプチドを得ることに成功した。開発法は容易に再現性よくグラムスケール合成へ適用でき，簡便な分液・再結晶操作のみで高純度ペプチドを得ることも可能であったため，8残基ペプチド天然物の全合成では，カラム精製を最終盤での1回のみに抑えられた。また，NCA のフロー系内調製にも成功し，入手容易かつ安価な3種の市販アミノ酸からのトリペプチドの一挙合成を達成した。

以上のように布施氏は，高反応性化学種とフロー合成法を組み合わせることによる，廃棄物の削減とコスト圧縮，反応時間の短縮と高温条件の回避をペプチド合成の分野で世界に先駆けて実証してきた。これらの独創的かつ優れた研究成果は，環境調和型ペプチド合成の実現に寄与するものとして高く評価できる。よって同氏の研究業績は，有機合成化学協会東ソー・環境エネルギー賞に値するものと認め，ここに選定した次第である。