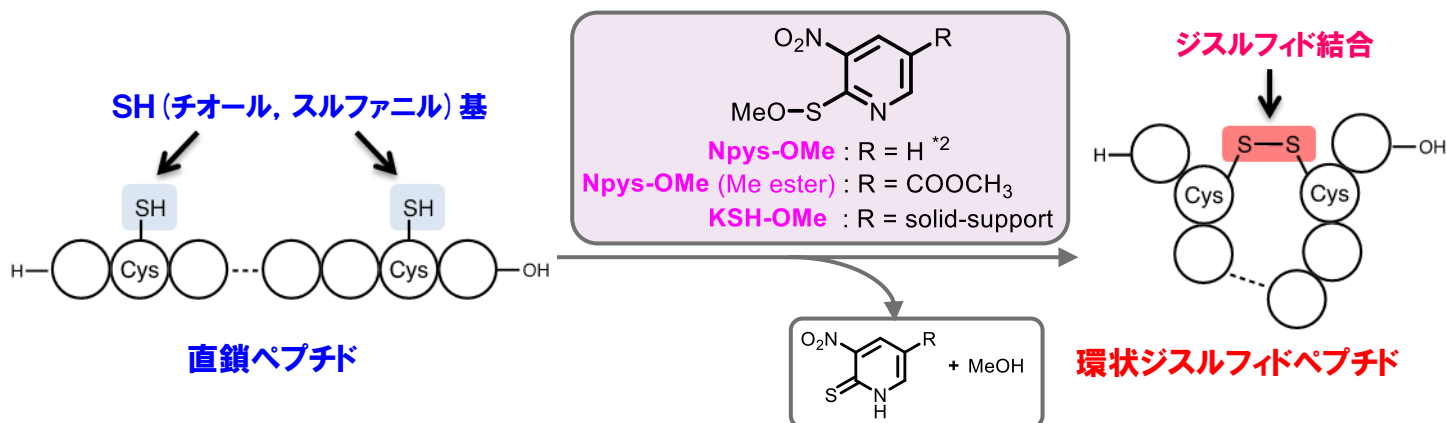


fylladio

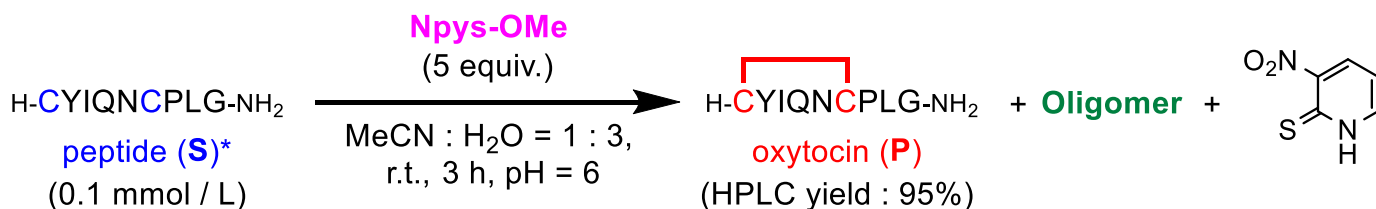
「fylladio: フィラディオ」はギリシャ語で「小冊子」を意味します。

東京薬科大学薬品化学教室(林 良雄教授)と国産化学では、“Npys-OMe (Me ester)”や、その類縁体が2つのSH基間でのジスルフィド結合形成に有効であることを明らかにしました*1。

従来法の空気酸化より『高濃度』かつ『迅速』に、ヨウ素酸化より『穏和な条件』で、弱酸性のpH条件下でも反応します。更に固相担持型試薬“KSH-OMe”を用いた場合、反応終了後に濾過のみで不要物の除去が可能です。



◆ “Npys-OMe” を用いた分子内環化の反応例



(S)* = H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂ • TFA salt

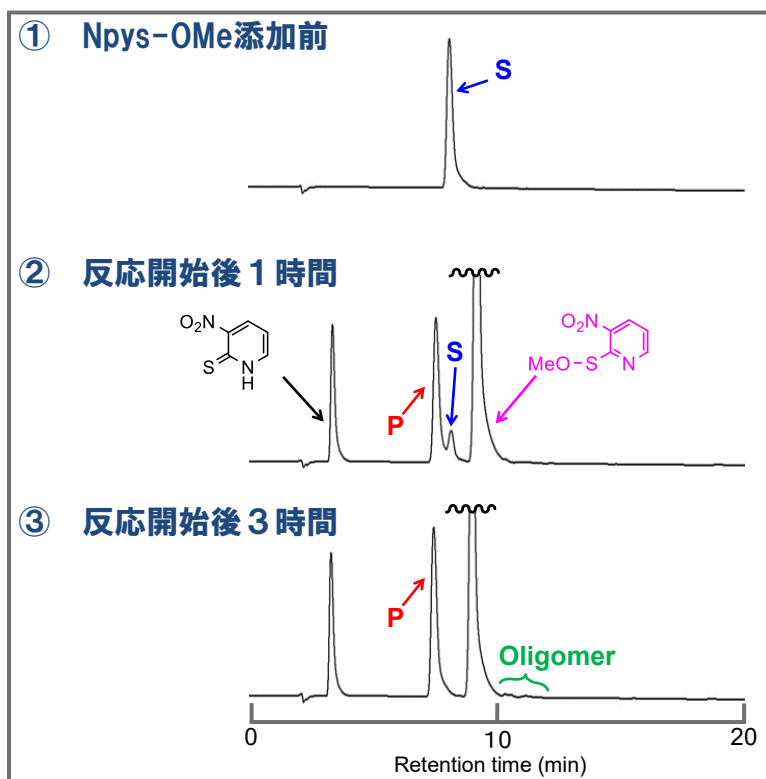
- ◎ “Npys-OMe”を環状ジスルフィドを持つペプチドホルモン『オキシトシン*3』の合成に適用しました。
- ⇒ 9残基のペプチド(S)に、5当量の“Npys-OMe”を加え、弱酸性(pH=6) 0.1 mmol/Lの条件下において反応の様子をHPLCで追跡しました。
- ⇒ 3時間後に反応が完結し、オキシトシン*3(P)が高い収率(HPLC収率95%)で得られました。
- ⇒ 分子間反応の進行は僅かでした。

参考文献：

*1: A., Taguchi, Y., Hayashi, et. al., *Chem. Eur. J.*, **23**, 8262 (2017). *2: (Npys-OMe 構造初出) R. Matsueda, E. T. Kaiser, *Heterocycles*, **15**, 1089 (1981). *3: V., du Vigneaud, P., G., Katsoyannis, et. al., *JACS*, **76**, 3115 (1954).

右図：反応溶液のHPLC分析チャート

HPLC conditions: 0.1%TFAaq. : MeCN = 85 : 15 to 65 : 35 (20 min) flow rate : 1.0 mL/min, λ = 230 nm.



◆ “Npys-OMe (Me ester)” の還元ピーク電位測定

Reduction peak potential	E_{pc} (V)
ヨウ素 (I_2)	+ 0.437
N-クロロこはく酸イミド	- 0.175
Npys-OMe (Me ester)	- 0.541
酸化型グルタチオン(-S-S-)	- 1.550

Npys-OMe (Me ester) の酸化能を計るため、サイクリックボルタンメトリーを行いました。Npys-OMe (Me ester) の還元ピーク電位は、ジスルフィド(酸化型グルタチオン)より高い値を示した一方で、ヨウ素やN-クロロこはく酸イミド(N-クロロスクシンイミド)よりも低いことから、従来法よりも穏和な条件でのジスルフィド化が可能であることを示唆しています。

Reduction peak potential (E_{pc}) versus Ag/AgCl was measured by cyclic voltammetry in MeCN and 20 mmol / L phosphate buffer (pH 6.0, 1:3, v/v) containing 0.1 mol / L KCl as an electrolyte solution .

◆ 固相担持型ジスルフィド結合形成試薬 “KSH-OMe” の反応イメージ

⇒ **KSH-OMe**は**Npys-OMe**がポリエーテルを基材とした樹脂 (ChemMatrix[®]resin) の上に担持されています

1) “SH基を有する化合物” と “KSH-OMe” を溶液中で混合する

- 振とう攪拌やスターラー、攪拌羽等で樹脂を傷めないように混合します。溶媒で膨潤した樹脂が物理的衝撃により破砕すると、反応効率等に影響する可能性があります。(参考文献=1対のSH基に6当量のKSH-OMeを振とう攪拌)
- “SH基を持つ化合物” が溶解する溶媒を選択して下さい。(参考文献=水:MeCN=3:1、濃度0.1 mmol/L)

2) (必要に応じて) 反応溶液を一部採取し、反応の進行を確認する

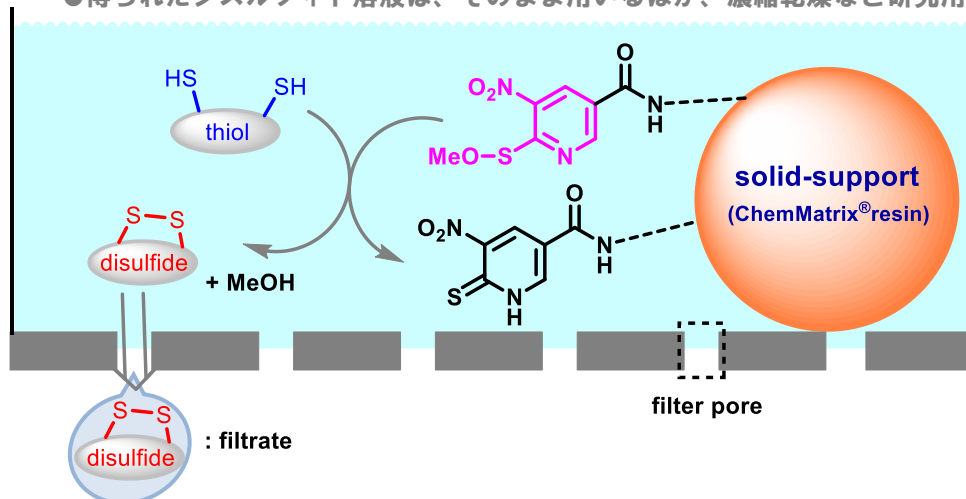
- HPLC、TLC、NMR等により適宜反応時間の調整や試薬の追加を行います。(参考文献=対象のSH基を有するペプチドの消費をHPLCで追跡、反応時間は24時間)

3) 反応が十分進行していれば反応終了、樹脂を濾過する

- 濾過により樹脂と溶液を分離します。このとき、必要に応じて溶媒で樹脂や反応に用いた容器を洗い込んで下さい。(参考文献=PE製フリット(ポアサイズ 20 μ m \approx 635 mesh) 付きのPP製カラムにより濾過、)

4) ジスルフィドを溶液として得る

- 得られたジスルフィド溶液は、そのまま用いるほか、濃縮乾燥など研究用途に合わせて御使用下さい。



Npys-OMe を固相上に担持した “固相担持型試薬KSH-OMe” は、未反応の試薬や反応副生成物がジスルフィド形成反応の前後を通じて樹脂に固定されているため、反応後にろ過をするだけで溶液としてジスルフィドが得られます。

◎ Npys-OMe (Me ester), ◎ KSH-OMe 参考文献: A., Taguchi, Y., Hayashi, et. al., Chem. Eur. J., 23, 8262 (2017).

◎ ChemMatrix[®]resin 参考文献: F., Garsia-Martin, F., Albericio, et. al., Acs Comb. Sci., 8, 213 (2006).

カタログNo.	品名	容量	定価(¥)
2580011	“Npys-OMe” (2-(methoxythio)-3-nitropyridine)	100 mg	20,000
2580021	“KSH-OMe” (Npys-OMe-ChemMatrix [®] resin 0.4~0.6 mmol/g)	200 mg	40,000

国産化学株式会社

http://www.kokusan-chem.co.jp

〒220-0004 神奈川県横浜市西区北幸2-8-29 東武横浜第3ビル 1階

営業部 TEL:0120-81-5930 FAX:0120-11-5930

E-mail: cs@kokusan-chem.co.jp

FY19-AHC-04