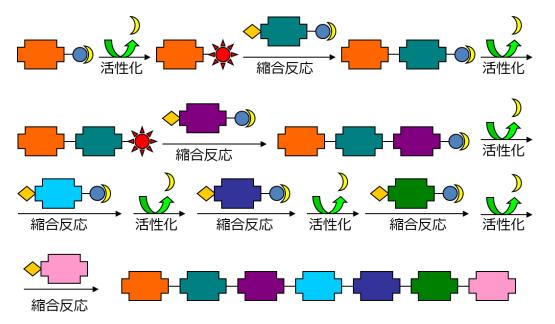
創薬研究のための化合物自動合成システム (1)

繰り返し連結法によって有機小分子を自動合成できる装置に関する情報がインターネットに紹介されています。ハイペップ研究所ではそこに紹介された装置の世界2台目を我が国では初めて納品しました。

有機合成の経験を全く持たない者でも当該システムで2日間待つだけでcrocarcin C を全合成したといいます。この装置が秘める破格のポテンシャルが示された例でしょう。MIDAボロネートを組み込んだビルディングブロックを多数用意し、繰り返し型鈴木カップリングが適用できれば、簡単な操作でどんどん炭素鎖を繋げられるといいます。Burke教授の研究から、市販されるMIDAボロネートが今や200種類以上あります。この方法で市販品を3つ連結するだけで、200³=800万種類もの化合物ライブラリーができることになりなります。



化合物の自動組立=自動合成!

統合システムは以下のURLをぜひご覧ください(http://www.chem-station.com/chemist-db/2015/03/burke.html YouTube 装置動画 https://youtu.be/JB9tJ6pT_hk モジュール型で脱保護モジュール(D)、カップリングモジュール(C)、精製モジュール(P)から構成されて、これらをPCで制御する送液ポンプのシーケンスに従って作動することで各工程が行われます。つまり、システムの中枢はポンプとそれを制御するPCです。リアクターや試薬カートリッジ、精製カラムカートリッジなどはディスポーザブルですので多段階反応に適しています。このシステムは自動合成の観点から、あくまでも製造用ではなく研究用です。コンピューター支援ソフトを用いる標的の構造設計、反応経路設計、毒性予測などのコンピュータ支援医薬品設計(Computer-Aided Drug Design, CADD)と当該自動合成システムは次世代創薬の柱になるでしょう。

高効率精製

ペプチドや核酸の固相合成のように「繰り返し型合成」は自動的に 行なうと「誰でも出来る合成」になるのですが、手動条件をそのま ま機械化するのは簡単ではありません。とりわけ合成物の精製が ネックになります。固相合成法では途中の段階の化合物を生成せず、 過剰試薬は洗浄によって除去してます。しかし、一般に有機化合物 では、固相への固定化の官能基が不可欠です。

MIDAボロネート法では、生成物にMIDAボロネート部位が常時存在しています。MIDAボロネートは、特定の展開溶媒(1.5% MeOH in $\mathrm{Et_2O}$)ではほとんど原点に留まり、他の溶媒(THF)では展開 = 移動するため、この特性を考慮してうまく展開溶媒を選んでやれば、シリカゲルカラムに目的物だけを保持させて他の試薬を洗流した後、別の展開溶媒で生成物だけを得ることが可能です。この方法、Catch-&-Release法で精製の自動化も可能としました。この目的にはハイペップ研究所のLibraTube®が使えます。

今後解決すべき項目は以下です。

- 1. 最終物は手動精製が必要
- 2. 反応は鈴木クロスカップリングに限定
- 3. 自動合成できるステップ数は限定
- 4. 手動で行うッ作業もまだある

少量多種品目合成の利点は活性物を比較的迅速に発見でき、構造特許を広く 抑えることができる点ですが、これら はコンビケムの原点です



創薬研究のための化合物自動合成システム (2)

複雑な化合物を自動的に合成可能するための主要装置

概要 ボロン酸N-メチルイミノ二酢酸(MIDA)エステル誘導体化合物は、多様な化学条件に安定なボロ ン酸の保護基として有用である。特に、フリーのボロン酸存在下での鈴木カップリング反応では、 MIDAボロネートは反応しないため、選択的な反応が可能である。Bukeらは、MIDA保護ボロン酸誘導 体ビルディングブロックを多数合成し、それぞれ鈴木カップリング反応とMIDA基の脱保護とを繰り返 して連結させていくことで、複雑な化合物ライブラリーが簡便に合成できる方法論を確立した。本方法 論の鍵となる要素の一つである自動制御された送液ポンプは、送液ポンプの数だけ多段階反応を行うこ とが可能である。基本反応に関する参考論文 Burke et. al., J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6941. **自動有機合成に関する参考論文** Burke et. al., Science 2015, 347, 1221.

Prof. Bukeが自ら手法を紹介する動画サイトのQRコード

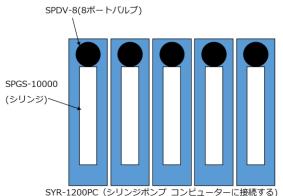


A Molecule-Making Machine from the University of Illinois at **Urbana-Champaign**

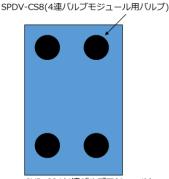


Making Medicine with **Chemical Building Blocks**

装置 組立例







SYR-CS4(4連バルブモジュール)

シリンジポンプ(SYR-1200PC)は、 Science論文に記載のあったWet pump, primary pump, auxiliary pumpで3台が占有される。次の ページにScience論文と同著者によ る2013年に出願された特許から抜 粋したバルブ接続の図を参考まで に添付する。この構成と左図の構 成は多少異なっている。また、実 際の標的化合物の構造や合成法を 考慮して配管設計を行い、プログ ラムを組む必要がある。

ITEM #	必要なパーツリスト	個数
SYR-1200-PC	Single Position Syringe Pump and KEM-Pump software · Input: 120 Vac	5
SPGS-10000	10 mL glass syringe with Teflon plunger · Catalog# SPGS-10000	5
SPDV-8	Teflon Distribution Valve · 8-port distribution valve · Catalog# SPDV-8	5
Syr-CS4	Quad stack KEM-Select distribution valve module.	1
SPDV-CS8	Eight port distribution valve for KEM-Select distribution valve module.	4
SP-SK6	Syringe pump start-up kit	1
FMF-1/16	Flush mount fittings for 1/16" OD tubing.	5
Code	Copy of the original source code fro KEM-Pump software written in Microsoft's Visual Studio, 2008.	1
VB	Copy of Microsoft's Visual Studio 2008, the development software for KEM-Pump.	1
	Installation manuals with Video	1
	Preparation of foreign documents special handling	1
その他	ステンレス架台(ポンプや反応機材、リアクター等を収納) ; ヒートブロック(アルミ製) ; 加熱撹拌機 (PC 制御) ; 消耗品(リアクター ; カラム)コネクター ; チュービング	

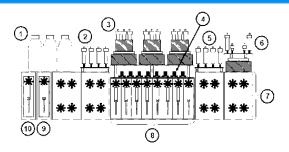
創薬研究のための化合物自動合成システム (3)

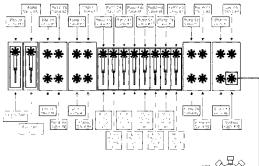
論文中の機器類の配置 (模式図)

FIG. right depicts (top) a design schematic of one embodiment of an automated small molecule synthesizer and (bottom) an example of the connectivity of the various pumps, valves, ports and tubes

- solvent reservoirs;
- (2) drying and degassing table
- (3) heating block and stir-plate
- solenoid valves and gas manifolds **(4)**
- (5) deprotection table
- **(6)** purification table
- (7) valve module
- (8) main syringe pumps
- (9) syringe pump for purification
- syringe pump for aqueous reactions

Burke教授の特許(US 2013/0243670 A1)から転載 Science論文では多少改変されている







自動合成実験の詳細報告 (Ballmer et al., Science 2015, 347, 1221)

Deprotection

原料のMIDAボロネートとNaOHが入った脱保護カートリッジにTHFと水(4:1)を加える。この反応溶液はアルゴンガスバ ブリングで室温で20分間攪拌する。攪拌後、リン酸カルシウムバッファーとエーテルを加える。飽和食塩水を加えて攪拌し、 水層を廃棄する。生成物を含む有機層は前乾燥カートリッジと乾燥カートリッジを通して乾燥させる。各カートリッジを20 周巡回させる。濃縮/脱酸素カートリッジへ洗いこむ。アルゴン気流で有機溶媒を脱酸素および濃縮し(エーテルがほとん ど揮発する) する。9 mLの脱酸素した濃縮液をカップリングカートリッジに流す。

Coupling

2官能基MIDAボロネート、触媒、リン酸カルシウムを入れた最初の反応カートリッジを、55℃に加熱してアルゴンガスを 流して酸素を除去する。THFを入れて攪拌し、Deprotection工程を経た溶液を4時間かけて滴下する(0.0375 mL/min)。 滴下後、12時間攪拌する。

Purification

Crude 反応溶液とヘキサンを沈殿させるカートリッジへ導入し、生成物を沈殿させる。沈殿はCeliteとシリカゲルに吸着し た状態となっているので、溶液を除去する。1.5%MeOHエーテルで不純物を溶出させてから、THFで目的物を溶出させる。 結果として目的物の精製品を得る。

オプション ステンレス架台 ドラフト内に装置を設置する際に便利です。サイズはオーダーメイド可能

