

イリジウム触媒を用いた三級アミド選択的なペプチド主鎖修飾法

(慶大理工) ○中原一成・小川博栄・高橋芳人・森達哉・吉井梨紗・千田憲孝・岡村俊孝・佐藤隆章

Iridium-Catalyzed Tertiary Amides-Selective Carbonyl Modification of Peptides (*Keio Univ.*)

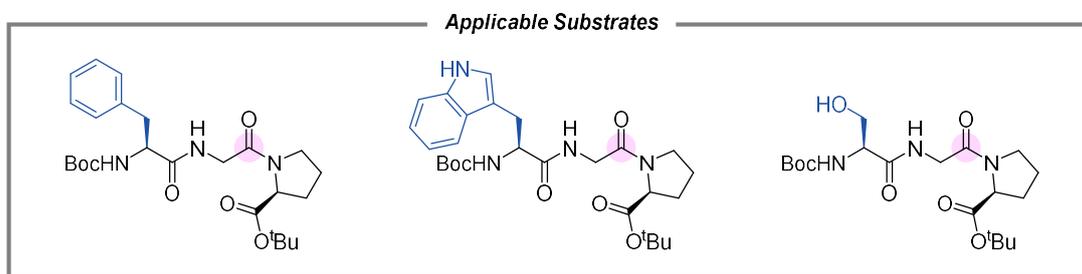
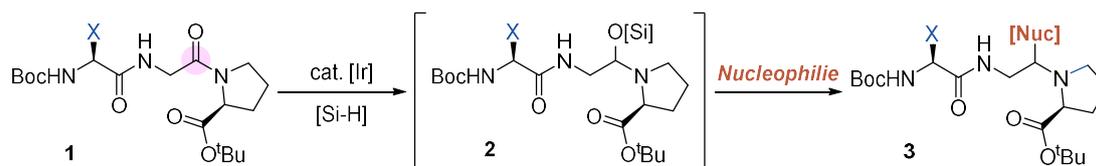
○Kazunari Nakahara, Hiroshige Ogawa, Yoshito Takahashi, Tatsuya Mori, Risa Yoshii, Noritaka Chida, Toshitaka Okamura, Takaaki Sato,

Our research group has been exploring amide carbonyl functionalization of biologically active peptides. In this talk, we report an Ir-catalyzed reductive nucleophilic addition to tertiary amides to peptide functionalization¹⁾. The proline amide in tripeptides **1** is selectively modified under the developed conditions in the presence of various amino acids.

Keywords :cyclic peptide; chemoselectivity; nucleophilic addition; iridium

ペプチド医薬品は、標的特異性が高く、有力な創薬モダリティーとして期待されている。一方で、経口投与が難しく、細胞膜透過性や代謝安定性に課題がある。これらの課題解決を指向し、ペプチド主鎖のカルボニル修飾に着目した。ポリペプチド中の特定のカルボニル修飾は、生体内安定性の向上や、機能性分子の導入による多機能化など様々な利点を有する。一方で、本修飾反応の開発には、ペプチド中の類似したアミド構造の区別化が課題となる。

そこで私たちは、Ir触媒を用いた三級アミドカルボニル基の還元反応に着目した¹⁾。本反応をトリペプチド**1**に適用すると、二級アミド基共存下、三級アミド選択的な還元反応が進行し、*N,O*-アセタール**2**が生成する。続く *One-pot* 反応での求核付加反応にて、多置換アミン**3**を与える。本発表では、トリペプチド**1**の持つ側鎖(X)に対する官能基許容性と、各種求核剤を探索したので、これを報告する。



- 1) (a) Sato, T.; Chida, N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 50, 18386. (b) Sato, T.; Chida, N. *et al. Org. Lett.* **2018**, *20*, 5705. (c) Sato, T.; Chida, N. *et al. Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1138