

ピリジニウム架橋部位を有する環状ペプチドの合成

(東工大化生研¹・JST さきがけ²) ○船倉健史¹・青木達哉¹・吉沢道人¹・澤田知久^{1,2}

Synthesis of cyclic peptides with cross-linked pyridinium units

(¹Lab. for Chem. & Life Sci., Tokyo Tech, ²JST PRESTO) ○Takeshi Funakura,¹ Tatsuya Aoki,¹ Michito Yoshizawa,¹ Tomohisa Sawada^{1,2}

A synthetic β -barrel composed of dimeric rings of octapeptide **1** is formed via folding and assembly of **1** and ZnI_2 (Fig. a, *JACS* **2018**, *140*, 8644). Here we report the synthesis of new peptide rings via the pyridinium cross-linking of **1** (Fig. b). First, the reaction of **1** with diiodomethane was found to be inefficient due to the low reactivity. Next, when one equiv. of 1,3-bis(bromomethyl)benzene was added to **1**, intramolecular cyclized product **3** was mainly generated instead of cyclic dimer **2** (Fig. c). We thus examined a sequential reaction, in which both termini of **1** were converted to the *m*-xylyl bromide form by the reaction of **1** with 30 equiv. of 1,3-bis(bromomethyl)benzene and then followed by the further reaction with **1**. As a result, the molecular ion peak derived from **2** in ESI-TOF-MS measurement of the reaction mixture was successfully confirmed (Fig. d).

Keywords: cyclic peptide, β -sheet, cross-linking, pyridinium

オクタペプチド **1** と ZnI_2 のフォールディング集合により、**1** の二量体リングをユニットとする β バレル構造を構築できる (図 a, *JACS* **2018**, *140*, 8644)。本研究では、この部分構造から発想を得て、金属架橋をピリジニウム架橋に変更することで、新規なペプチドリリング構造の構築を目指した (図 b)。まず、**1** とジヨードメタンの反応を検討したものの、反応性が低く **1** の架橋には適さないことがわかった。次に、**1** に対し 1 当量の 1,3-ビス(ブロモメチル)ベンゼンを反応させたところ、架橋反応が進行したものの、目的の環状二量体 **2** ではなく、分子内環化体 **3** が主に生成した (図 c)。そこで、**1** に対し 30 当量の 1,3-ビス(ブロモメチル)ベンゼンを反応させ、**1** の両末端をまず *m*-キシリルブロミド化させたのちに、**1** と反応させる逐次合成を検討した。その結果、反応後の溶液の ESI-TOF-MS 測定により、**2** に由来する分子イオンピークが確認できた (図 d)。

