

N-メチルペプチドの効率的な固相合成

(東理大薬¹) ○佐藤 一樹¹・関口 敬子¹・鈴木 彩香¹・和田 猛¹

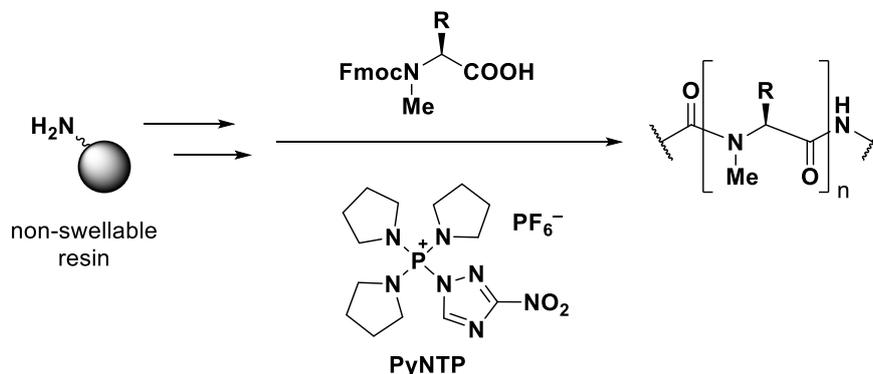
Solid-phase synthesis of *N*-methylated oligopeptides (¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science) ○Kazuki Sato¹, Keiko Sekiguchi¹, Suzuki Ayaka¹, Takeshi Wada¹

N-Methylated oligopeptides are attractive pharmaceutical candidates due to their high bioavailability, cell membrane permeability, and resistance to degrading enzymes. An effective method to synthesize *N*-methylated oligopeptides on nonswellable resin using a phosphonium type condensing reagent was developed in this study. Notably, there was no sign of racemization of the product.

Keywords : *N*-methyl peptide, nonswellable solid phase, phosphonium type condensing reagent

ペプチドのアミド基の窒素原子がメチル化された *N*-メチルペプチド誘導体は、経口投与時の生物学的利用能、細胞膜透過性、酵素耐性など、薬剤として求められる性質を向上可能であることが報告されている。しかし、*N*-メチル化アミノ酸をモノマーユニットとしてオリゴマーを合成すると、反応効率が低いことが問題となっている。一方で当研究室ではこれまでに、核酸化学の分野で培った知見を活かして、難易度が高いオリゴペプチドの合成について検討を行ってきた。例えば、使用する溶媒を選ばない非膨潤性の固相担体と、当研究室で開発した 3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl-tris(pyrrolidin-1-yl)-phosphonium hexafluorophosphate (PyNTP) を縮合剤として用いてペプチド合成を行ったところ、 α 位に 2 つのメチル基を有する立体障害の大きな 2-aminoisobutyric acid (Aib) を効率的にオリゴペプチドへ導入可能であることを見出している¹⁾。

そこで本研究では、本手法を *N*-メチル化ペプチドの合成に応用し、種々検討を行ったところ、ラセミ化することなく *N*-メチル化ペプチドを効率的に合成することに成功したため、その詳細について報告する。



1) R. I. Hara, Y. Mitsuhashi, K. Saito, Y. Maeda, T. Wada, *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20*, 132.