

水溶性Npys誘導体を用いた環状ジスルフィドペプチドのワンポット合成

One-pot synthesis of cyclic disulfide peptide with water-soluble Npys derivative

○坂田 萌¹、田口 晃弘¹、倉石 彩恵香¹、今野 翔¹、高山 健太郎^{1,2}、谷口 敦彦¹、林 良雄¹
○Megumi Sakata¹, Akihiro Taguchi¹, Saeka Kuraishi¹, Sho Konno¹, Kentaro Takayama^{1,2},
Atsuhiko Taniguchi¹, Yoshio Hayashi¹

1. 東京薬大薬、2. 京都薬大

1. School of pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 2. Kyoto Pharmaceutical University

【目的】我々は、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェン酸メチルエステル (Npys-OMe) が、温和な酸化剤として機能することを見出した¹⁾。本化合物を用いることで、弱酸性条件下、チオール基を有する直鎖ペプチドの効率的な分子内環化が可能になった。しかし、Npys-OMeは水溶性に乏しいため、反応は有機溶媒/水の混合溶液中で行う必要があり、有機溶媒中で不安定な生体分子への適用は困難である。当該誘導体の水溶性を改善すべく、最近、水溶性Npys誘導体の創製を行った。その結果、イオン性基を導入した誘導体は、Npys-OMeと比較し、水溶性が大幅に向上した。この成果に基づき、本研究では水溶性Npys誘導体の有用性を示すため、環状中分子ペプチドであるアドレノメジュリン (AM, 52残基) のワンポット合成を検討した。即ち、2つのフラグメントからNative Chemical Ligation (NCL) によりペプチドAMの還元体の構築後、水溶性Npys誘導体を用いる酸化反応により環状ペプチドを同一系内にて合成するものである。

【方法・結果】我々はNCLを行うべく、C末端にN-メチルベンズイミダゾリノンリンカー²⁾を有する15残基のフラグメント1およびN末端にシステインを含む37残基のフラグメント2を合成した。次いで、フラグメント1および2をチオール無添加条件におけるNCL³⁾に付すことで、還元型ペプチドを合成した。その後、緩衝液中での水溶性Npys誘導体による酸化反応により、AMをワンポットで得た。この結果から、水溶性Npys誘導体は有機溶媒を含まない水系溶媒においても、中分子ペプチドの効率的な分子内環化が可能であることが示された。本発表では、AMの合成の詳細について報告する。

(1) A. Taguchi, *et al*, *Chem. Eur. J.*, 2017, 23, 8262-8267

(2) Blanco-Canosa JB, *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 6851-6855

(3) K Sakamoto, *et al*, *Chem. Commun.*, 2017, 53, 12236-12239