

側鎖無保護ペプチドを用いた環状デプシペプチド簡便合成法の開発

Convenient synthesis of cyclic depsipeptides using peptide thioesters

○左東 大輝¹、常松 保乃加¹、上田 智子¹、小宮 千明¹、傳田 将也¹、重永 章²、大高 章¹○Daiki Sato¹, Honoka Tsunematsu¹, Tomoko Ueda¹, Chiaki Komiya¹, Masaya Denda¹, Akira Shigenaga², Akira Otaka¹

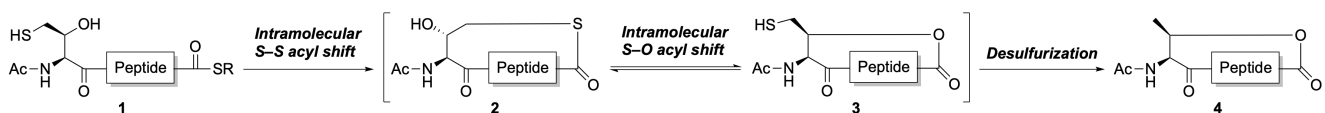
1. 徳島大学大学院薬科学教育部機能分子合成薬学分野、2. 福山大学薬学部薬学科

1. Grad. Sch. Pharm. Sci., Tokushima Univ., 2. Fac. Pharmacy Pharm. Sci., Fukuyama Univ.

目的：エステル結合を有する環状デプシペプチドは、創薬シードペプチドの一つとして注目を集めている。従来、構造的特徴であるエステル結合の形成段階では、反応に関与しない官能基の保護が必要とされ、これが合成上の煩雑さを招いていた。¹⁾この点の改善を目指し、Native Chemical Ligation (NCL) 法²⁾を、1,2-hydroxythiol構造含有チオエステル 1 に適用した新規環状デプシペプチド合成法の開発を行った。

方法：直鎖ペプチド 1 をNCL法の第一段階であるS-Sアシル転移条件に付すことで、まず、チオラクトン体 2 が生成し、これは分子内S-Oアシル転移によりラクトン体 3 との平衡混合物になると予想した。続いて、脱流反応に付すことで所望の環状デプシ体 4 が得られると考えた。

結果：二度のアシル転移は問題なく進行したが、従来から用いられてきた脱硫条件では環状デプシ体 4 の生成比は低かった。そこで、脱流条件の最適化を行い、環状デプシ体 4 を効率的に得る条件の検討を行った。本発表ではその詳細な検討結果を報告する。

文献：1) *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9093. 2) *Science* **1994**, *266*, 776.

Scheme 1 Protection-free protocol for the synthesis of lactone peptides