

ペプチドケト酸を用いた新規脱炭酸型フラグメント縮合法の開発

Decarboxylative Fragment Coupling Using Peptide Ketoacids

南條 毅¹、○吉川 広祐¹、徳弘 佑介¹、加藤 夏己¹、竹本 佳司¹

Takeshi Nanjo¹, ○Kosuke Yoshikawa¹, Yusuke Tokuhiro¹, Natsuki Kato¹, Yoshiji Takemoto¹

1. 京大院薬

1. Grad. Sch. Pharm., Kyoto Univ.

【目的】近年、様々な生物活性を示すペプチドが従来の低分子化合物に替わり創薬の現場で注目を集めており、それらのペプチド化合物を効率的に供給し得る手法の開発は重要な研究課題である。合成化学的手法を用いる場合は縮合剤による脱水縮合が汎用されるが、アズラクトンを経由するエピメリ化を回避するためアミノ酸を一残基ずつ伸長するのが一般的であり、効率面において依然改善の余地がある。そのような背景の下、複数のアミノ酸残基からなるペプチド鎖同士のフラグメント縮合に利用し得るアミド化反応の開発が近年精力的に行われており、当研究室でもTBHPを用いた α -ケト酸とアミンの脱炭酸型縮合を最近報告している¹⁾。本反応は様々な官能基存在下でも室温中円滑に進行し、副生物も少なく精製作業は非常に容易である。一方で、単量体アミノ酸由来の α -ケト酸を用いることでジペプチドが合成できることは確認していたものの、原料合成が煩雑なこともありペプチドケト酸を用いた検討は未だ不十分であった。今回筆者らは、当研究室で見出した不斉マンニヒ反応²⁾を基盤としたペプチドケト酸の合成法を確立するとともに、上記の脱炭酸型アミド化をより長いペプチド鎖同士のフラグメント縮合へと応用すべく、種々検討を行った。

【方法・結果】種々検討の結果、ペプチドケト酸**2**はマンニヒ付加体**1**から簡便に誘導可能であった。そこで、合成したペプチドケト酸**2**とペプチド**3**をTBHP存在下DMF中室温で撹拌したところ、対応するテトラペプチド**4**を収率86%で得ることに成功した。なおこの際、単量体同士の脱炭酸縮合でしばしば問題となっていたエピメリ化は観測されず、ほぼ単一のジアステレオマーとして目的物を与えた。本発表ではペプチドケト酸の合成と縮合反応の一般性、エピメリ化等の検討を中心に、その詳細を報告する。

References

1) Nanjo, T.; Kato, N.; Zhang, X.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15504.

2) Nanjo, T.; Zhang, X.; Tokuhiro, Y.; Takemoto, Y. *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 10087.

