

# アミドの触媒的N-クロロ化を利用したデヒドロアミノ酸含有ペプチドの合成

## Dehydrogenation of Peptides through Catalytic N-Chlorination of Amides

南條 毅<sup>1</sup>、○大下 拓真<sup>1</sup>、竹本 佳司<sup>1</sup>

Takeshi Nanjo<sup>1</sup>, ○Takuma Oshita<sup>1</sup>, Yoshiji Takemoto<sup>1</sup>

1. 京大院薬

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

【目的】 $\alpha, \beta$ -デヒドロアミノ酸 ( $\Delta$ AA) はペプチド鎖への導入によりその生体内安定性や生物活性に変化を与えられる非タンパク質構成アミノ酸の一種であり、その効率的導入法の開発は非常に重要な研究課題である。 $\Delta$ AAが連結部位となるペプチド縮合は基質の分解等の問題が発生することも多いため、 $\Delta$ AA含有ペプチドを合成する際には予め導入した特殊なアミノ酸残基をペプチドフラグメント構築後に変換するのが最も一般的である (Scheme 1)。しかし、これらの手法は原料となる特殊アミノ酸の合成も含め多工程を要することが多く、効率面で大きな改善の余地があった。このような背景の下、筆者らはペプチド鎖に普遍的に存在する第二級アミドに着目し、アミドのN-クロロ化、塩基による $\beta$ 脱離を経ることで、特殊なアミノ酸残基の予備導入を必要としない新規 $\Delta$ AA含有ペプチド合成法を実現できると考えた (Scheme 2)。本戦略では $\Delta$ AA含有ペプチドフラグメントの合成効率化のみでなく、従来の手法では達成困難だった合成後期における $\Delta$ AAへの変換も期待される。

【方法・結果】単純な第二級アミドN-クロロ化は強塩基等を必要としない比較的温和な条件で進行することが報告されているが、TCCA<sup>1</sup>といった従来利用されてきた求電子的クロロ化剤では、ペプチド内アミドのN-クロロ化へ適用するには反応活性が不十分で、低変換率に留まった。しかし、種々検討の結果、市販の求電子的クロロ化剤に触媒量のキヌクリジンを追加することでペプチド内アミドも短時間、高収率でN-クロロ化できることを新たに見出した。また、得られたN-クロロペプチドは適切な塩基を作用させることにより、対応する $\Delta$ AA含有ペプチドに容易に変換可能であった。本発表では反応条件、基質一般性の検討について、その詳細を報告する。

【参考文献】

1) Luca, L. D.; Giacomelli, G.; Nieddu, G. *Synlett*, **2005**, 223.

