

イリジウム触媒を用いたプロリン選択的なペプチド主鎖修飾法の開発

(慶大理工) ○小川博栄・高橋芳人・森達哉・吉井梨紗・中原一成・大石毅・佐藤隆章・千田憲孝

Iridium-Catalyzed Proline-Selective Carbonyl Modification of Peptides (*Keio Univ.*)

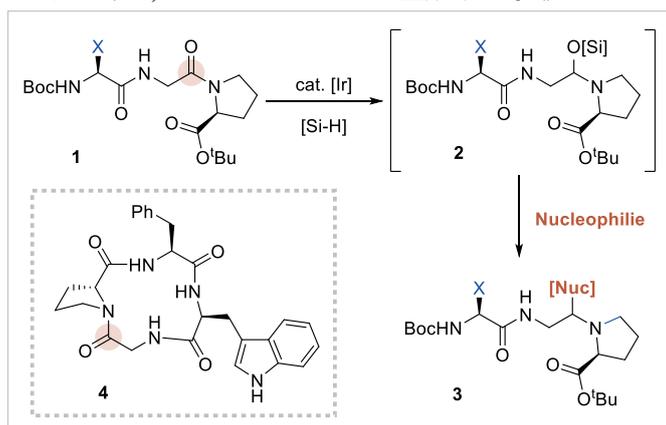
○Hiroshige Ogawa, Yoshito Takahashi, Tatsuya Mori, Risa Yoshii, Kazunari Nakahara, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, Noritaka Chida

Our research group has been exploring the amide carbonyl functionalization of biologically active peptides. In this talk, we report an Ir-catalyzed proline-selective reductive nucleophilic addition.¹⁾ The developed conditions were compatible with a variety of amino acids, and enabled us to use various nucleophiles. The method was successfully applied to direct functionalization of tetracyclic peptide **4**.

Keywords :cyclic peptide; chemoselectivity; nucleophilic addition; click chemistry; iridium

ペプチド医薬品は、低分子医薬品と比較して活性及び基質特異性が高く、抗体医薬品と比べて製造コストが安価なため、有力な創薬モダリティとして期待されている。一方、生体内安定性や細胞膜透過性の面で課題がある。この問題の解決にあたり、ペプチド主鎖のカルボニル修飾に着目した。ポリペプチド中の特定のカルボニル修飾は、上記課題の解決に加え、機能性分子の導入による機能多様化など様々な利点を有する。しかし、本修飾反応は、ペプチドに含まれる類似したアミド構造の差別化が困難であり、大きな課題となっている。

そこで私たちは、Ir 触媒を用いた第三級アミドカルボニル基の還元反応に着目し、研究を進めている¹⁾。本反応をトリペプチド**1**に適用すると、多数のアミド基共存下、プロリン部位選択的に還元反応が進行し、*N,O*-アセタール**2**が生成する。続くワンポット反応による求核付加にて、多置換アミン**3**を与える。本発表では、トリペプチド**1**のアミノ酸側鎖(X)に対する官能基許容性と、利用可能な求核剤(Nuc)の探索、及び鎮痛活性を示す環状テトラペプチド**4**に対するプロリン部位選択的な求核付加反応について報告する。



1) (a) Sato, T.; Chida, N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 50, 18386. (b) Sato, T.; Chida, N. *et al. Org. Lett.* **2018**, *20*, 5705. (c) Sato, T.; Chida, N. *et al. Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1138.