

1,3-双極子環化付加反応を用いるペプチドのN末端選択的分子連結法の開発

(中大院理工¹・中大理工²) ○町田 陽佳¹・金本 和也²・福澤 信一²

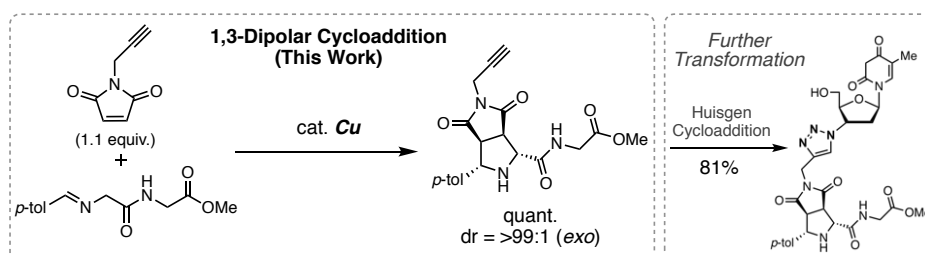
N-Terminal Selective Conjugation of Peptide by 1,3-Dipolar Cycloaddition

(¹Department of Applied Chemistry, Graduate School of Science and Engineering, Chuo University, ²Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University) ○Haruka Machida,¹ Kazuya Kanemoto,² Shin-ichi Fukuzawa²

Peptide modification is crucial for drug conjugation, bioimaging, and material development. However, site selective modification of peptides is still challenging owing to the existence of several reaction sites and interactions. In this study, we describe the copper (I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction of N-terminal of peptide entailing the formation of strong C–C bond. The reaction proceeded efficiently to afford the corresponding pyrrolidine derivatives with excellent diastereoselectivity.

Keywords : *N-Terminal modification; 1,3-Dipolar cycloaddition; Peptide; Copper Catalyst; Azomethine ylide*

近年、ペプチドに機能性分子を導入し、分子標識などに活用する手法が注目を集めている。しかし、ペプチドには反応点や相互作用が多く存在するため、選択的に機能性分子を導入することは容易ではない。¹⁾ これに対して、先駆的な手法として、アルデヒド試薬によるイミン形成を経る環化反応によってペプチドのN末端を選択的に修飾する手法が開発されたが、平衡反応であるため生成物が解離しやすいという課題があった。²⁾



これに対して我々は、他の反応点と区別しながら、ペプチドのN末端で選択的に活性種のアゾメチンイリドを発生させ、これを用いて触媒的1,3-双極子環化付加反応を行うことで、強固なC–C結合形成しながらペプチドのN末端を修飾できる手法の開発に取り組んだ。検討の結果、Cu/Xantphos触媒を用いることでN末端選択的かつ定量的に反応が進行することが明らかになった。本反応は、多彩な官能基の存在下でも効率的に進行することに加え、ジペプチドのみならずより長鎖のペプチドにも利用できた。

1) S. F. Loibl, Z. Harpaz, O. Seitz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 15055.

2) J. I. MacDonald, H. K. Munch, T. Moore, M. B. Francis, *Nat. Chem. Biol.* **2015**, 11, 326.