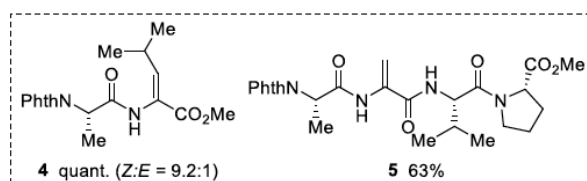
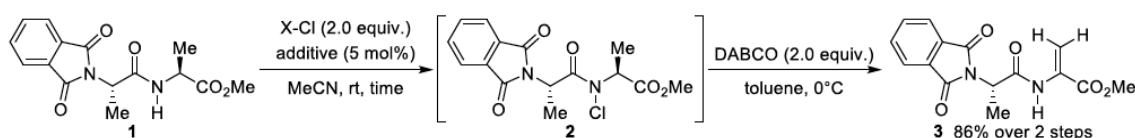


【目的】 α, β -デヒドロアミノ酸 (Δ AA) は天然にも広く見られる非タンパク質構成アミノ酸の一種である。その剛直な構造がペプチド鎖に安定性や活性の変化をもたらすだけでなく、 Δ AA を足掛かりにしたペプチドの化学修飾法も数多く報告されているため、そのペプチド鎖への Δ AA の効率的な導入法の開発は重要な研究課題である。 Δ AA が連結部位となるペプチド縮合はその低反応性と基質の分解が問題となるため、ペプチド鎖の構築後に Δ AA 部位を構築するのが一般的であるが、 Δ AA に簡便に変換可能なアミノ酸残基をあらかじめ導入しておく必要がある。また、近年では Δ AA の構築を伴うペプチドカップリングによる多置換 Δ AA の立体選択的合成等も報告されているが、いずれも特殊なアミノ酸・ペプチドユニットを調製する必要があり、ペプチド中の単純なアミノ酸残基を利用できる Δ AA の構築法はこれまで皆無であった。

【方法】 そこで、筆者らはペプチド鎖中の単純なアミノ酸残基を変換できる手法の開発に着手し、その中でペプチド鎖に普遍的に存在する第二級アミド構造に着目した。すなわち、ペプチド主鎖のアミドに対して *N*-クロロ化を行い、その後適切な塩基を作用させることで、単純なアミノ酸残基を利用できる一般性の高いペプチド鎖への Δ AA 導入法となるのではないかと考えた。

【結果】 単純な基質のアミド *N*-クロロ化で良好な結果を与えることが報告されている TCCA や t BuOCl は、ペプチドに適用するには反応活性が不十分で、低変換率に留まった (下図 entries 1 and 2)。そこで種々検討した結果、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、極めて短時間かつ高収率でペプチド主鎖アミドも *N*-クロロ化できることを新たに見出した (entry 4)。なお、得られた *N*-クロロペプチドはカラム精製や長期保存に耐える程度に安定であった。さらに *N*-クロロ化体に対して適切な塩基を作用させることで、対応する Δ AA 含有ペプチドを高収率で得ることも成功した。本反応は温和かつ短時間で進行し、種々の官能基を含む幅広いペプチドに適用可能であり、ペプチド内の任意の側鎖を Δ AA に変換できた (4, 5)。さらに本法により大環状構造を有する生物活性ペプチドや医薬品ペプチドへの Δ AA 導入にも成功した。

N-クロロ化を経由したデヒドロアミノ酸 (Δ AA) モチーフの合成



entry	X-Cl	additive	time (h)	yield of 2 (%) ^a	rsm (%) ^a
1	TCCA	-	3	15	81
2	t BuOCl	-	3	0	97
3	t BuOCl	pyridine	1	20	81
4	t BuOCl	quinuclidine	1	92	0

^aNMR yield.