

【目的】 ペプチドは中分子創薬における一大モダリティとして近年大きな注目を集めており、ペプチド化合物の多彩な誘導体を供給できる化学合成法の実現は重要な研究課題である。その中でも、構築済みのペプチド鎖に対する直接的な化学変換が実現されれば、既に手元にある親化合物を基に迅速な誘導体供給が可能となるため、比較的制御しやすい高反応性官能基を有するアミノ酸側鎖の変換を中心に最近精力的に取り組まれてきた。一方で、脂肪鎖で構成される疎水性ペプチド側鎖は反応のための足掛かりに乏しく、そのような側鎖を標的とする化学修飾法は未だ限られているのが現状である。このような背景の下、筆者らはアミノ酸残基の種類に依らないペプチド化合物の化学修飾法の実現を目指して研究に着手し、ペプチドの *N*-クロロ化を経由する手法を考案した。第二級アミドはペプチド化合物において主鎖を構成する主要な官能基と言えるが、その低い反応性のために、これまで有力な反応点としてはあまりみなされていなかった。一方で筆者らは、ペプチド主鎖を構成するアミドでも温和な条件下円滑に反応する触媒的 *N*-クロロ化条件を新たに見出しており、生じた *N*-クロロペプチドの高い反応性を利用した側鎖 C-H 官能基化法の実現を目指し、研究に着手した。

【方法】 *N*-クロロ化されたペプチドを用いて、銅触媒を用いた反応条件を中心に種々検討し、ペプチド側鎖 C-H 結合が円滑にクロロ化される条件を探索した。また、様々なアミノ酸残基を有するジペプチドに対する反応を検討し、本 C-H クロロ化の適用範囲を調査した。加えて、本法で合成された側鎖クロロ化ペプチドの誘導体化を行い、ペプチド化合物合成におけるビルディングブロックとしての有用性を検証した。

【結果】 簡便に調製可能な *N*-クロロペプチドを触媒量のヨウ化銅と 4,7-ジフェニル-1,10-フェナントロリン、1 当量のアスコルビン酸ナトリウム存在下、1,2-ジクロロエタン中室温で攪拌することで、 γ 位もしくは δ 位が位置特異的にクロロ化されたペプチド 2 が高収率で得られることを見出した。本法は第一級、第二級、第三級を問わず、様々なペプチド側鎖の C (sp^3) -H 結合のクロロ化に利用可能で、極性官能基や電子豊富な芳香環を含むペプチドでも円滑に反応が進行した。また、得られた側鎖クロロ化ペプチドは N 末端、C 末端ともに脱保護可能で、C-Cl 結合を損なうことなくペプチド伸長が可能であった。一方で、適切な反応条件に付すことで C-Cl 結合の求核置換反応は良好に進行し、様々な有用置換基に変換可能であることも示された。

N-クロロペプチドを経由するペプチド側鎖の γ 、 δ 位選択的 C-H クロロ化

