



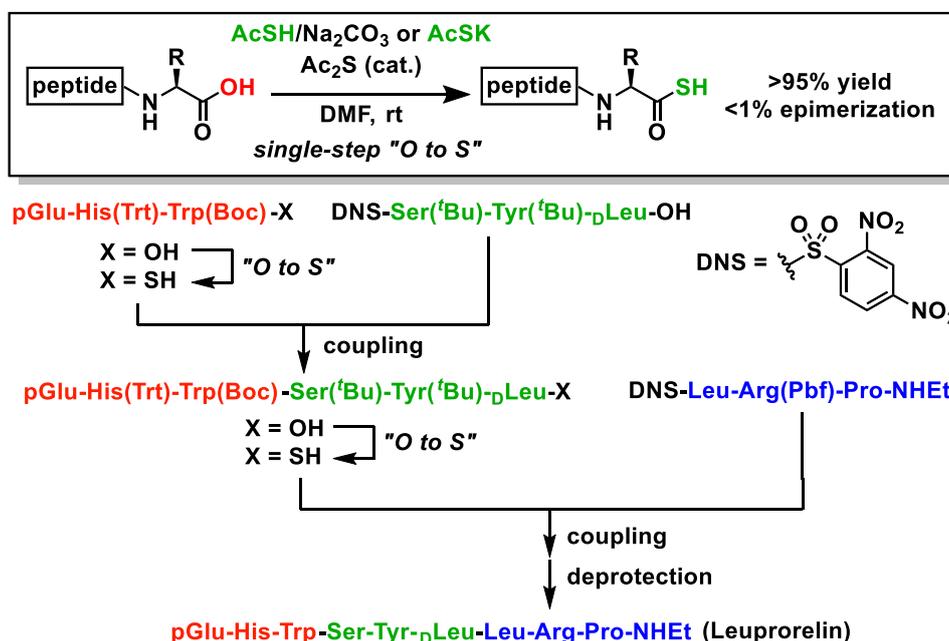
## 触媒的ペプチドチオ酸合成法の開発と連続的ペプチドカップリングへの応用

### Catalytic Synthesis of Peptide Thioacids and Application to Sequential Peptide Coupling

生長 幸之助、松本 拓也、平野 遼、金井 求（東大院薬）

創薬分野においてペプチドは、小分子薬と生物製剤の利点を併せ持つ化合物群として注目を集めている。フラグメントカップリング戦略に基づく長鎖ペプチド合成法は、合成経路の収束性を高め、工程数・総収率などの面で改善をもたらす。ペプチドC末端がチオカルボキシル基となった化合物（ペプチドチオ酸）は、種々のフラグメントカップリング法へと応用可能である。しかしながら既存のペプチドチオ酸合成法は、1) 当量の縮合剤を用いるC末カルボン酸のチオエステル基への変換 2) 脱保護によるチオ酸の露出 という原子効率の低い複数工程を経る必要があった。またペプチドチオ酸合成法自体が煩雑なため、後続のフラグメントカップリング法の実用性が低く、連続的カップリングへの展開も困難となっていた。

我々はペプチドC末端を直截的にチオ酸化する触媒的方法論の開発によって、この問題が解決出来ると考えた。チオ酢酸またはその塩を硫黄源として用い条件検討を行ったところ、触媒量のジアセチルスルフィドが酸素-硫黄交換反応を加速させることが明らかとなり、室温下DMF溶媒中での単工程変換によってペプチドチオ酸がほぼ定量的に得られる条件を見いだした。単離したジペプチドチオ酸のエピ化率は検出限界以下であることも確認している。この新規触媒法によって簡便に得られるペプチドチオ酸を、Crichらのチオ酸-DNSカップリング法<sup>1)</sup>に用いることで、9残基から成るペプチド医薬・リュープロレリンの収束的全合成を達成した<sup>2)</sup>。



#### <参考文献>

1) (a) Crich, D.; Sana, K.; Guo, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4423. (b) Crich, D.; Sharma, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7591.

2) Matsumoto, T.; Hirano, R.; Oisaki, K.; Kanai, M. *manuscript in preparation*.

#### 発表者紹介

氏名 生長 幸之助（おいさき こうのすけ）  
 所属 東京大学大学院薬学系研究科・講師  
 研究室 有機合成化学教室（金井求 研究室）

