



ペプチドジスルフィド結合の化学修飾のためのロジウム触媒反応の開発 Rhodium-catalyzed Modification of Peptide Disulfides

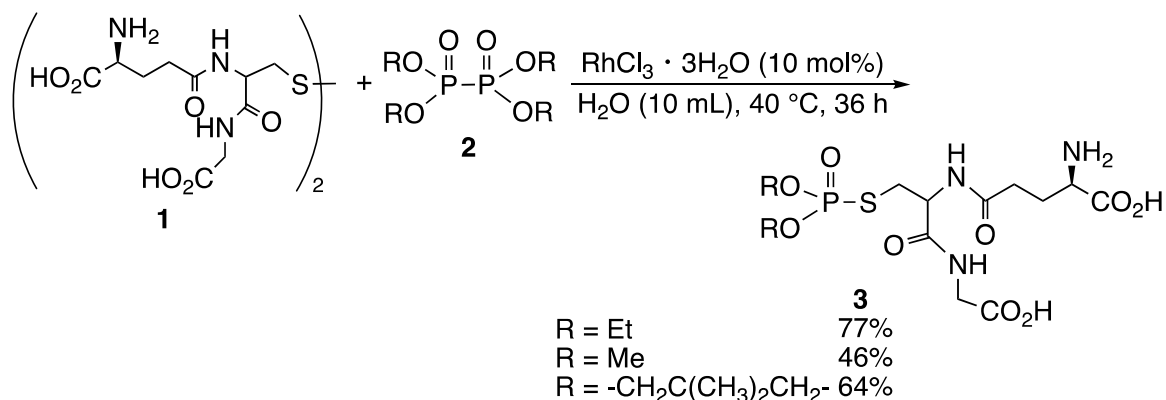
福本 昂平、有澤 美枝子、山口 雅彦（東北大院薬）

生物は可逆的なタンパク質の修飾によって多様な機能を発現している。タンパク質中のアミノ酸側鎖の可逆的な化学修飾は、物質や情報の伝達機能や on-off スイッチ機能などの機能発現のために重要である。例えば、細胞内シグナル伝達は、タンパク質を酵素で可逆的にリン酸化して行われる。ところで、タンパク質は、特定の一次配列を持つペプチドが複雑に折りたたまれた構造を有し、これが機能を生み出している。この三次元構造を形成するに当たって、可逆的なシスチンジスルフィド形成が大きな役割を担う。従って、ジスルフィドを化学修飾したタンパク質の生物活性に興味を持たれ、新しい方法論が求められている。

ところで、医薬品および機能性材料の合成において、遷移金属触媒反応は官能基・位置・立体選択的な結合切断および生成を行えるため繁用されている。従来有機溶媒中で行われてきた遷移金属触媒反応を水中均一系で利用できれば、ペプチドや抗体や酵素等のタンパク質の位置選択的で多様な化学修飾が可能になると考えた。

先に当研究室では、塩化ロジウムを用いるインスリンの水中均一系ジスルフィド S-S 結合交換反応を見出した。¹⁾ 今回私は、ロジウム触媒存在下、無保護のグルタチオンと水溶性ジホスフィン誘導体を反応させると、水中均一系でジスルフィド結合をチオリン酸エステル化できることを示した。RhCl₃・3H₂O 触媒 (10 mol%) 存在下、無保護の酸化型グルタチオン **1** とテトラエチルハイポホスフェート **2** (R=Et, 1 equiv) を水 (10 mL) 中 40 °C で 36 時間反応させたところ、グルタチオンリン酸エステル化体 **3** が収率 77% で得られた。本反応は RhCl₃・3H₂O 触媒の添加が必須である。様々な置換基を有するハイポホスフェート **2** を利用することができた。本法は、ロジウム触媒を用いて、水中均一系でチオリン酸エステル化を行った初めての例であり、水溶性ジホスフィン誘導体を利用できる特徴がある。

この研究の過程で、無保護ペプチドチオールをロジウム触媒的酸素酸化反応による無保護ペプチドジスルフィドの合成と、無保護ペプチドジスルフィド S-S 結合へのロジウム触媒的アリール基挿入反応を開発した。本研究によって、無保護ペプチドのジスルフィド結合をロジウム触媒的に官能基化できることが分かった。



<参考文献>

1) Arisawa, M.; Kuwazima, M.; Suwa, S; Yamaguchi, M. *Heterocycles.*, **2010**, 80, 1289.

発表者紹介

氏名 福本 昂平（ふくもと こうへい）

所属 東北大学大学院 薬学研究科

分子薬科学専攻

学年 博士課程前期 2 年

研究室 分子設計化学分野

