



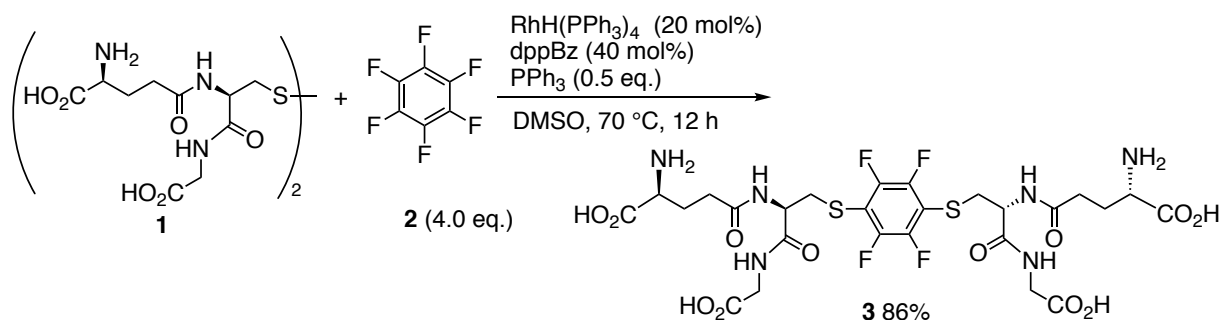
## 無保護ペプチドジスルフィドへのロジウム触媒アリール基挿入反応 Rhodium-catalyzed Aryl Insertion into Unprotected Peptide Disulfides

矢崎雅菜、福本昂平、山田直隆、有澤美枝子（九大院農）

タンパク質やペプチドの特定の官能基を化学的に修飾して、活性や反応性などの機能を付与することは有用である。本研究では、生体高分子の三次元構造の構築のために重要なシスチンジスルフィド S-S 結合の化学修飾に着目した。特に、シスチンジスルフィド S-S 結合間に官能基を挿入する化学修飾法は、生体分子の立体構造を損なうことなく多様な機能を付与できる点で近年注目されている。しかし、従来の挿入反応は、ペプチドジスルフィドを還元剤によりチオールに変換した後、チオールの高い求核性を利用して行う二段階反応である。二段階反応では、立体構造の維持が困難であったり、適用できる化学反応が限定されるなどの問題がある。そのため、チオールの生成を経由せず、シスチンジスルフィド S-S 結合間に有機官能基を挿入する新しい方法が必要である。

ところで、医農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汎用される。我々は、ジスルフィド結合選択的に反応させる目的で、遷移金属触媒を活用することにした。これまでに、ロジウム触媒を用いて有機ジスルフィド化合物 S-S 結合間にアリール基を挿入する反応<sup>1)</sup>を開発した。ここでは、ポリフルオロベンゼンから、1,4-二置換生成物を選択的に与えることを示した。この 1,4-位選択的な置換反応は昨今多くのシステインチオールのアリール化に利用されているが、シスチンジスルフィド S-S 結合にチオールの生成を経ずにアリール基を挿入した例はない。今回私は、ロジウム触媒法を用いて無保護ペプチドジスルフィド S-S 結合間に直接アリール基を挿入する化学修飾法を開発した。

RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 触媒 (20 mol%)、1,2-ビスジフェニルホスフィノベンゼン (dppBz, 40 mol%)、トリフェニルホスフィン (0.5 eq.) 存在下、酸化型グルタチオン **1** とパーフルオロベンゼン **2** (4 eq.) を DMSO 中 70 °C で 12 時間反応させると、酸化型グルタチオン S-S 結合間にアリール基が 1,4-位選択的に挿入した生成物 **3** が収率 86% で得られた。本反応系ではシステインチオールは生成しないことを確認した。また、DMSO-水混合溶媒系でも効率よく反応した。本法は様々なアミノ酸残基を有する無保護ペプチドジスルフィド<sup>2)</sup>に適用可能であり、アリール化剤としてデカフルオロロビフェニルも利用できた。本法はペプチドジスルフィド S-S 結合間に直接アリール基を挿入した初めての例である。



### <参考文献>

- 1) Arisawa, M.; Suzuki, T.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12214.
- 2) Arisawa, M.; Fukumoto, K.; Yamaguchi, M. *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 15060.

### 発表者紹介

氏名 矢崎 雅菜 (やざき まさな)  
所属 九州大学大学院生物資源環境科学府  
生物機能科学専攻  
学年 博士前期課程 2年  
研究室 農業薬剤化学研究室

