

【目的】 ペプチドに対して蛍光分子などの機能性分子を導入する手法は、生命科学研究において有用であるため精力的に研究が行われている。一方で、通常、ペプチドにはリシンの ϵ -アミノ基や水素結合など、反応点や相互作用が多いため、選択的に分子を結合させて均質な生成物を得ることは容易ではない。これに対して近年、ペプチド内において1カ所しか存在せず、分子が新たに結合した場合にも立体構造に影響を与え難いN末端に対して、選択的に分子を導入する手法が注目を集めている。一方で、これらの手法には、反応が平衡的であるため生成物が一部解離してしまう点などの課題が残されていた。このような背景から、強固な結合を形成し、生成物の平衡的な解離を伴わない手法の開発が求められている。

【方法】 上記の課題に対して、今回我々は、1,3-双極子であるアゾメチンイリドの構造的な発生要件に着目した、ペプチドN末端修飾法を着想した。すなわち、アゾメチンイリドが発生するためには、無保護のアミノ基の同一炭素上にカルボニル基などの電子求引基が存在する必要があるため、要件を満たすN末端ではアゾメチンイリドが発生するのに対して、リシンの ϵ -アミノ基や内部ペプチドからはアゾメチンイリドが発生しないため、N末端のみで分子連結が行えるのではないかと考えた。このような考えのもとで、ペプチドのN末端で発生させたアゾメチンイリドとマレイミドを用いる1,3-双極子環化付加反応の検討を行った。

【結果】 検討の結果、銅触媒を用いることで、ペプチドのN末端での1,3-双極子環化付加反応が、高収率かつ完全なジアステレオ選択性で進行することが明らかとなった。本反応は、目論見通り、リシン側鎖のアミノ基が共存する場合にもN末端選択的に進行することも明らかとなった。また、幅広い構造のイミノペプチドやマレイミド誘導体に利用できるのみならず、様々なケミカルバイオロジーツールの存在下でも利用できたことから、様々な機能性分子の導入に利用できるかと期待される。加えて、イミン形成および1,3-双極子環化付加反応をワンポットで行う手法の確立にも成功した。本手法により、不安定で単離精製に課題のあるイミンを事前に合成・精製することなく、簡便かつ迅速に修飾することが可能となった。また、ワンポット反応により、2つの機能性部位をペプチドに対して一挙に導入することが可能となった。本手法は、オリゴペプチドを利用した場合にも、簡便かつ高い収率で、2官能基化された目的物を与えた。

N末端選択的な1,3-双極子環化付加反応

