

## トリアルキルホスフィンを用いたジケトピペラジン類の位置選択的アシル化

(中部大ペプチド研究センター) ○今 利真・山本 尚

Trialkylphosphine-Mediated Site-selective Acylation of Diketopiperazines

(Peptide Research Center, Chubu University) ○Kazumasa Kon, Hisashi Yamamoto

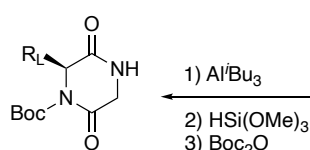
Previously, we reported  $\text{Al}^i\text{Bu}_3$ - and  $\text{HSi}(\text{OMe})_3$ -mediated acylation of diketopiperazines (DKPs). This reaction site-selectively proceeded at a more sterically hindered amido group although DKPs had another sterically less hindered amido group. However, methods site-selectively progressed at sterically less hindered amido groups have not been accomplished. In this work, we developed  $\text{P}^n\text{Bu}_3$ -mediated acylation of DKPs having complementary site-selectivity to  $\text{Al}^i\text{Bu}_3$ - and  $\text{HSi}(\text{OMe})_3$ -mediated acylation. This  $\text{P}^n\text{Bu}_3$ -mediated acylation proceeded at a sterically less hindered amido group to give acylated DKPs in good yield with good site-selectivity. In this presentation, I will report the investigation of the reaction conditions and substrate scope.

**Keywords :** Acylation; Diketopiperazines; Phosphines; Cyclic peptide; Site-selectivity

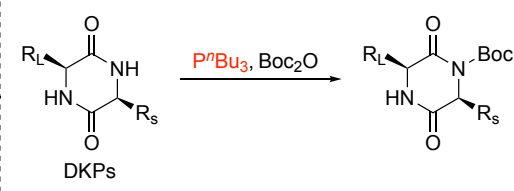
最小の環状ペプチドであるジケトピペラジン類(DKPs)は、種々の生物活性化合物に見られるだけでなく合成中間体としても利用される重要な化合物群である。特に、片方のアミド基のみがアシル化された DKPs は、アミド交換反応によるペプチド伸長や環拡大反応による中員環ペプチド合成に利用されている<sup>1)</sup>。その為、DKPs の位置選択的なアシル化反応が求められているが、その報告例は限られている。当研究室では、 $\text{Al}^i\text{Bu}_3$  及び  $\text{HSi}(\text{OMe})_3$  を用いる DKPs 中のより嵩高いアミド基での位置選択的アシル化を既に達成している<sup>2)</sup>。一方で、より立体障害の少ないアミド基での位置選択的アシル化は報告されていない。

今回、 $\text{PBu}_3$  を求核試薬として用いると DKPs 中のより立体障害の少ないアミド基で位置選択的に

Previous work<sup>2)</sup>



This work



アシル化が進行することを見出した。すなわち、 $\text{PBu}_3$  を用いた本反応は前法と相補的な位置選択性を示した。また、本反応は幅広い基質適用範囲を示し、種々のアルキル基のみならずエーテル、チオエーテル、エステル、アミド、及び保護したアミノ基を側鎖に有する DKPs に対しても良好な位置選択性を示した。

1) (a) Kon, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, e202401319. (b) Muramatsu, W.; Yamamoto, H. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 6309-6315. (c) Tantillo, D. J.; Yudin A. K. *et al. Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13319-13322.

2) Ramakrishna, I.; Hattori, T.; Ishiguro, T.; Yamamoto, H. *Synlett* **2023**, *35*, 1113-1120.