可见光促进的组氨酸碳氢键烷基化反应

占贝贝 史炳锋*

(浙江大学化学系 杭州 310027)

Visible-Light-Promoted Histidine-Specific Peptide C—H Alkylation

Zhan, Beibei Shi, Bingfeng*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

多肽是一类非常重要的生物分子,作为蛋白质的基本单元和候选药物,已在生物化学和制药领域引起了广泛关注^[1].与自然界存在的多肽相比,非天然肽在某些方面显示出更好的生物活性和药代动力学特性^[2].通过化学修饰的方法在多肽的氨基酸残基上进行位置选择性地修饰,可以简化合成步骤,从而更加高效合成具有生物活性的多肽类似物.然而现有多肽的修饰方法主要局限于半胱氨酸^[3]和赖氨酸^[4]等亲核性基团,突破该类反应的局限性,将极大地扩展多肽选择性官能团化的方法.组氨酸带有独特的咪唑侧链,在多肽和蛋白质中起着不可替代的作用.目前组氨酸的位置选择性修饰策略主要依赖于咪唑基团弱亲核性进行N取代反应,但是该反应常受到半胱氨酸巯基和赖氨酸氨基的干扰.因此如何在更为广泛的反应类型或底物上对组氨酸进行修饰,仍是该领域研究的巨大挑战.

近年来,碳氢键的直接官能团化为多肽的修饰提供了一种全新的策略^[5].然而多肽后期碳氢键的直接官能团化与各类官能团的兼容性在一定程度上限制了该领

域的进一步发展,除了来自亲核基团的干扰之外,还要避免半胱氨酸、蛋氨酸、组氨酸和酪氨酸的氧化.组氨酸(His)带有独特的缺电子咪唑侧链,可以在生理条件下使咪唑的氮原子质子化,以使咪唑环的C(2)位置在肽侧链和主链上具有独特的缺电性.上海交通大学化学化工学院王平课题组和南开大学化学学院陈弓课题组认为,可以通过 Minisci 型自由基介导的碳氢键烷基化反应结合咪唑环的缺电性,对组氨酸进行化学选择性修饰.

近日,该研究团队利用汉斯酯类化合物(DHP-R)作为烷基自由基前体,在可见光的促进下实现了对复杂多肽序列中组氨酸咪唑环的C(2)位烷基化反应,从而构建了一系列重要的多肽药物库^[6].

该方法反应条件温和,化学选择性高,对不同的汉斯酯都有很好的兼容性.值得一提的是,该方法能够对血管紧张素 II (Angiotensin II)、亮丙瑞林(Leuporelin)、戈那瑞林(Gonadorelin)甚至含有更长肽链的促皮质激素(Cosyntropin)、肠促胰液素(Secretin)、艾塞那肽(Exenatide)、利西拉肽(Lixisenatide)和泛素(Ubiquitin)

图1 多肽和蛋白质中常见的氨基酸残基

Figure 1 Representative proteinogenic amino acid residues of peptides and proteins

* Corresponding author. E-mail: bfishi@zju.edu.cn. published online December 18, 2019.

图2 可见光促进组氨酸咪唑环 C(2)位的烷基化反应

Figure 2 Visible-light-promoted C(2) C—H alkylation of histidine

等多肽类药物进行后期修饰。为了进一步体现该方法的应用价值, 研究人员还尝试将该反应应用到复杂非天然多肽药物的后期衍生化中。布美诺泰(Bremelanotide, 用于治疗女性功能障碍的环状肽)与汉斯酯反应, 能以较好的收率得到相应的烷基化产物 **1-a**。博来霉素(Bleomycin A2)是一种广谱糖肽抗生素及抗肿瘤药物, 其结构包含许多潜在的干扰基团, 例如联噻唑、嘧啶、硫正离子和对酸敏感的二糖部分。合成化学家 Boger^[7]与 Hecht^[8]曾经对其进行化学合成以及结构改造, 需要几十步线性路线。研究团队发现博来霉素与金刚烷基自由基前体反应几乎能够以定量的收率得到产物 **2-g**, 从而实现对其组氨酸的高效修饰。

机理研究表明, 该反应很可能遵循缺电子杂芳基-自由基介导的 Minisci 型碳氢键官能化的机理。反应通过亲核烷基自由基进攻咪唑的缺电子 C(2)位置, 然后经过氢转移(HAT)或单电子转移/质子转移(SET/H⁺), 在 DHP-R 的氧化作用下脱氢芳构化得到目标产物。反应体系中的汉斯酯同时起到自由基前体以及温和氧化剂的双重作用。王平和陈弓团队基于经典的 Minisci 反应, 发展了对多肽或蛋白质序列中组氨酸咪唑环的 C(2)位高选择性烷基化反应。该方法成功实现了对多肽或蛋白质的修饰和改性, 并且有望在药物化学研究和生物标记等领域发挥重要作用。

图3 可见光促进复杂多肽药物的后期修饰

Figure 3 Visible-light-promoted late stage modification of complex peptides
Isolated yields were provided in square brackets

References

- [1] Albericio, F.; Kruger, H. G. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 1527.
- [2] Rémond, E.; Martin, C.; Martinez, J.; Cavelier, F. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 11654.
- [3] Zhang, C.; Vinogradova, E. V.; Spokoyny, A. M.; Buchwald, S. L.; Pentelute, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4810.
- [4] Amamoto, Y.; Aoi, Y.; Nagashima, N.; Suto, H.; Yoshidome, D.; Arimura, Y.; Osakabe, A.; Kato, D.; Kurumizaka, H.; Kawashima, S. A.; Yamatsugu, K.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7568.
- [5] Wang, W.; Lorion, M.; Shah, J.; Kapdi, A. R.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 14700.
- [6] Chen, X. P.; Ye, F. R.; Luo, X. S.; Liu, X. Y.; Zhao, J.; Wang, S. Y.; Zhou, Q. Q.; Chen, G.; Wang, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18230.
- [7] Boger, D. L.; Honda, T.; Menezes, R. F.; Colletti, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5631.
- [8] Hecht, S. M. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 383.

(Cheng, F.)