

スピロシクロプロパン型 α -ヘリックス/ β ストランドミメティクスの設計と合成

Design and synthesis of spiro-cyclopropane type α -helix/ β -strand mimimetics

桑原 智希¹、水野 彰¹、福田 隼¹、渡邊 瑞貴¹、神田 敦宏²、石田 晋²、周東 智¹
 (¹北大院薬、²北大院医)

タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interactions: PPIs) は細胞内情報伝達を担う生体内における鍵原理であり、創薬標的として最近注目されている。論理的な PPIs 阻害剤の創製法として結合表面の二次構造、特に α -ヘリックスや β ストランドの模倣は有力な方法である。我々はシクロプロパンの構造的特徴を活用し、これらの配座を効果的に模倣できる新規ペプチドミメティクス骨格の創出を計画した。

既に、シクロプロパンの構造的特徴を活用して、ペプチドの多様な配座を模倣可能な骨格 **1** を設計し、メラノコルチン受容体リガンドの創製に成功している¹⁾。本研究では先に設計したミメティクス骨格 **1** の、 α -ヘリックスや β ストランドに特化した骨格への改変を目的とし、スピロシクロプロパン骨格 **2** を設計した (Figure 1)。 α -ヘリックス及び β ストランドミメティクスの創製において同一方向に配向する側鎖官能基 (α -ヘリックスではアミノ酸配列の i 番目と $i+4$ 番目、 β ストランドでは i 番目と $i+2$ 番目) を適切な距離・配向に制御することが鍵となるが、本ミメティクス骨格は剛直なスピロ骨格を導入することでそれら側鎖官能基部位に相当する R^1 , R^3 部位を効果的に制御可能であることが、計算化学に基づく安定配座の解析により示唆された。

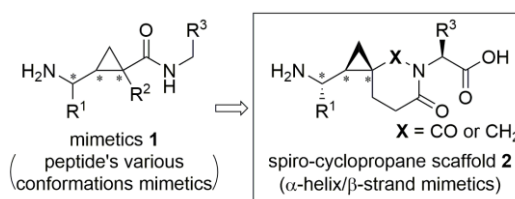
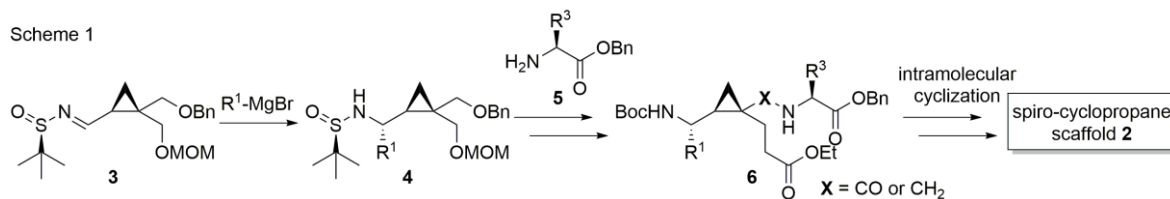


Figure 1. Design of the spiro-cyclopropane scaffold

R^1 部位の不斉炭素は Elleman の不斉補助基を利用したジアステレオ選択的な Grignard 反応を利用して構築し、 R^3 部位の不斉炭素は L-アミノ酸誘導体を利用して導入した。さらに分子内環化反応によりスピロ環構造を構築し、スピロシクロプロパン骨格 **2** の合成を達成した。

本発表では本ミメティクス骨格の合成、及びその PPIs 阻害剤としての生物活性について述べる。



<参考文献>

1) Mizuno, A.; Miura, S.; Watanabe, M.; Ito, Y.; Yamada, Y.; Odagami, T.; Kogami, Y.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1686-1689.

発表者紹介

氏名 桑原 智希 (くわはら ともき)

所属 北海道大学大学院薬学研究院

学年 博士後期課程 1 年

研究室 創薬有機化学研究室

