



## 側鎖にキラルなアセタールを有する 4 員環状ジ置換アミノ酸よりなるペプチドのヘリックス二次構造

### Helical secondary structures of peptides composed of a four-membered ring $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid with a chiral acetal moiety

江藤 諒<sup>1</sup>、大庭 誠<sup>1</sup>、上田篤志<sup>1</sup>、土井光暢<sup>2</sup>、出水庸介<sup>3</sup>、栗原正明<sup>4</sup>、田中正一<sup>1</sup>  
(長崎大院医歯薬<sup>1</sup>、大阪薬大<sup>2</sup>、国立衛研<sup>3</sup>、国際医療福祉大<sup>4</sup>)

タンパク質の主要な構造モチーフである $\alpha$ -ヘリックス構造は、構成単位である L- $\alpha$ -アミノ酸の $\alpha$ 位の不斉中心により、右巻きに制御される。それに対して我々は、側鎖上にもみ不斉中心を有するキラルな 5 員環状ジ置換アミノ酸(*S,S*)-Ac<sub>5</sub>c<sup>dOM</sup> よりなるホモペプチドは結晶および溶液状態にて左巻き(*M*)の $\alpha$ -ヘリックス構造を形成することを報告している<sup>1)</sup>。しかし、側鎖不斉中心を用いてヘリックス構造の巻き方を制御することは必ずしも容易ではない。例えば、側鎖にキラルなアセタールを有する 6 員環状ジ置換アミノ酸(*R,R*)-Ac<sub>6</sub>c<sup>4BD</sup> よりなるホモペプチドは溶液中にてわずかに右巻きが優先したヘリックス二次構造が示唆されたが、詳細な構造は不明であった<sup>1)</sup>。これらを踏まえ、(*R,R*)-Ac<sub>6</sub>c<sup>4BD</sup> の側鎖を 4 員環にして側鎖不斉中心とペプチド主鎖との距離を近づけることで、ヘリックス構造の巻き方が片方に制御されると期待し、4 員環状ジ置換アミノ酸(*R,R*)-Ac<sub>4</sub>c<sup>3BD</sup> を設計・合成した(図 1)。

アミノ酸の合成はアセトンを出発原料とし、7 工程・総収率 7%にて達成した。得られたアミノ酸を用い、ホモオクタペプチドまでを液相法にて合成した。ホモペプチドの溶液状態での二次構造について、<sup>1</sup>H NMR/FT-IR/CD を用いて調べた結果、ペプチド鎖の伸長に伴ってヘリックス構造を形成していることが示唆されたが、ヘリックス構造の巻き方はほとんど制御されていなかった。また、X 線構造解析によりホモヘプタペプチドの結晶状態での二次構造を調べた結果、右巻きと左巻きの 3<sub>10</sub>-ヘリックス構造が 1:1 にて存在しており、側鎖上に 14 個もの不斉中心を有するにも関わらず、巻き方が制御されていなかった(図 2)。以上、単に不斉中心とペプチド主鎖との距離を近づけるだけではヘリックス構造の巻き方を制御することは出来ず、側鎖置換基の空間的配置が巻き方制御に重要な役割を果たしていることが示唆された<sup>2)</sup>。

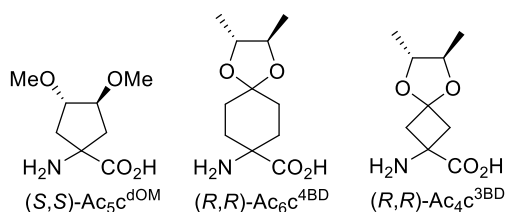


図1. 側鎖上にもみ不斉中心を有するジ置換アミノ酸

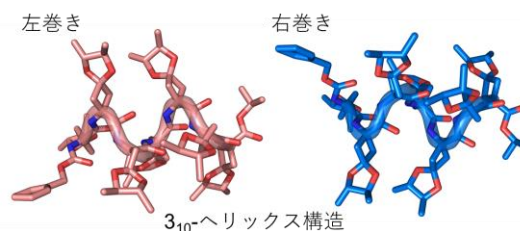


図2. (*R,R*)-Ac<sub>4</sub>c<sup>3BD</sup>ヘプタペプチドの結晶構造

#### <参考文献>

1) (a) Y. Demizu, *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2430. (b) M. Oba, *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7679.

2) R. Eto, M. Oba, A. Ueda, T. Uku, M. Doi, Y. Matsuo, T. Tanaka, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 18120.

#### 発表者紹介

氏名 江藤 諒 (えとう りょう)  
所属 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
生命薬科学専攻  
学年 博士後期課程 3 年  
研究室 薬化学研究室

