

## トリプトファン環化体による三級アミド平衡とペプチド局所構造の制御

## Control of Tertiary Amide Equilibrium and Peptide Conformation by Cyclized Tryptophan

○笠原 彰友<sup>1</sup>、尾谷 優子<sup>1</sup>、大和田 智彦<sup>1</sup>○Akitomo Kasahara<sup>1</sup>, Yuko Otani<sup>1</sup>, Tomohiko Ohwada<sup>1</sup>

1. 東大院薬

1. Grad. Sch. Pharm. Sci., The Univ. of Tokyo

【背景・目的】アミド結合の立体配座には*cis*型と*trans*型があり、それらは溶液中で平衡状態にある(アミド*cis-trans*平衡)。ペプチドにおいて多くの天然 $\alpha$ -アミノ酸は二級アミドを形成し*trans*型のみをとる一方、 $\alpha$ -プロリンは三級アミドを形成し*cis*型と*trans*型の両方が存在する。さらに、 $\alpha$ -プロリンにはピロリジン環のパッカーリングが存在するので、特定のペプチド局所構造を誘起するために、アミドの*cis*型と*trans*型の制御とピロリジン環のパッカーリング構造の制御は重要な課題である。そのため、アミド*cis-trans*平衡とピロリジン環パッカーリング構造を制御するために種々のプロリン誘導体がデザイン・合成されてきたが、それらの構造制御能力は未だ完全ではない。本研究ではトリプトファンの分子内環化反応によって生じるトリプトファン環化体(c-Trp)がプロリン型の三級アミドを形成する点に着目し、アミド*cis-trans*平衡の制御とピロリジン環のパッカーリング構造の制御を目指してc-Trp誘導体の合成を行った。

【方法・結果】c-Trpには $\alpha$ -プロリンにはみられない三環式構造に由来する2つのジアステレオマーであるexo環化体とendo環化体が存在するため、それぞれを含むモデルペプチドを合成し、コンフォメーションをNMR、DFT計算および分子動力学計算によって解析した。その結果、c-Trpのexo環化体が*trans*型選択的である一方、endo環化体が*cis*型選択的であることに加えて、N8位への適切な置換基R<sup>1</sup>の導入により、プロリン型三級アミドの*cis-trans*平衡を制御しうることを見出した。さらに、c-Trpはピロリジン環のコンフォメーションが固定されていることによって近傍アミノ酸の二面角を制御する効果を有しており、exo環化体とendo環化体のそれぞれがPPII-ヘリックス構造や $\beta$ -ターン構造などの生理活性に重要なペプチド局所構造を選択的に誘起しうることを見出した。

