

チオエステル化における CPE ペプチドの立体的要因

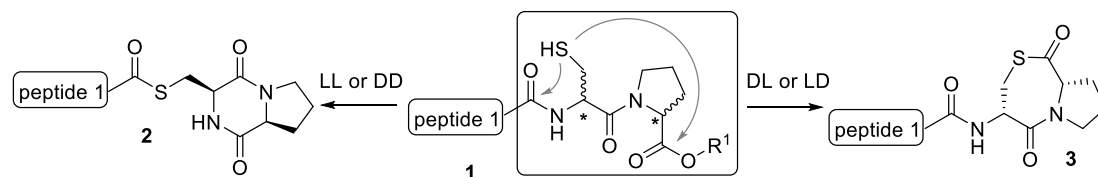
(阪大蛋白研) ○川上 徹・笹倉 瑛里・宮ノ入 洋平・北條 裕信

Stereochemistry of CPE Peptide for Thioester Formation (*Institute for Protein Research, Osaka University*) ○Toru Kawakami, Eri Sasakura, Yohei Miyanoiri, Hironobu Hojo

A peptide thioester is a key building block for protein synthesis by chemical ligation. We have reported that a peptide containing a cysteinyl prolyl ester (CPE) moiety at the C-terminus (CPE peptide **1**) is transformed into a diketopiperazine (DKP) thioester **2** via an intramolecular *N-S* acyl shift reaction, followed by DKP formation, which is ligated with a Cys-peptide in a one-pot procedure. We also reported that the reaction rate of thioester formation is enhanced when the Pro residue is replaced by the *N*-substituted Gly residue and also when a bulky amino acid residue is attached at the C-terminus of the CPE peptide. It is also known that D-Val-L-Pro is more likely to form a DKP structure than L-Val-L-Pro. In this study the difference in reactivity of CPE peptide stereoisomers in the Cys-Pro moiety is investigated. As a result, we found that the thioesterification occurs at the Pro residue, forming a thiolactone **3**, when the CPE peptide with D-Cys-L-Pro or L-Cys-D-Pro is reacted.

Keywords : CPE Peptide; Peptide Thioester; Ligation; Cyclic Peptide; *S-N* Acyl Shift

ペプチドチオエステルは長鎖ペプチド、蛋白質合成におけるカギとなる合成ブロックである。これまでに、C 末端に Cys-Pro エステル配列を持つペプチド **1** は分子内反応によってジケトピペラジン (DKP) チオエステル **2** に変換され、Cys ペプチドを共存させるとライゲーション反応が進行することを報告している¹⁻³⁾。一方で、D-Val-L-Pro エステルが L-Val-L-Pro エステルよりも DKP を形成しやすいとの報告がある⁴⁾。本研究では、Cys-Pro の絶対配置の組合せによる反応性を検討した。その結果、組合せが同じ場合 (LL あるいは DD)、DKP チオエステル **2** が生成し、異なる場合 (DL あるいは LD)、Cys 残基が C 末端のエステルと反応してチオラクトン **3** が生成することがわかった。また、この反応を利用した環状ペプチド合成例についても報告する。



- 1) Peptide ligation using a building block having a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit at the carboxy terminus. T. Kawakami, S. Aimoto, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 76.
- 2) The use of a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit in peptide ligation reactions. T. Kawakami, S. Aimoto, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3871.
- 3) Enhancement in the rate of conversion of peptide Cys-Pro esters to peptide thioesters by structural modification. T. Kawakami, A. Kamauchi, E. Harada, S. Aimoto, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 79.
- 4) Carboxyl-catalyzed intramolecular aminolysis. A side reaction in solid-phase peptide synthesis. B. F. Gisin, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3102.