

27P-am163

側鎖対応置換基をもつヒドロキシエチルアミン骨格の合成とペプチド配列への導入

○出口 綾香¹, 今野 博行¹, 野坂 和人¹, 赤路 健一¹(¹京都府立医大院)

【目的】アスパルティックプロテアーゼ (AP) は活性中心に存在する 2 つの Asp が協同してペプチド結合を切断する酵素群である。AP は生体機能維持に重要であるばかりでなく、HIV、HTLV-1、アルツハイマー病などに代表される重篤疾患関連プロテアーゼでもあり、格好の創薬ターゲットとなっている。近年、基質遷移状態概念に基づいた阻害剤創製研究が盛んに行われているものの、本来の切断配列に対応した置換基を用いた例は意外に少ない。そこで、本研究では切断部位ジペプチドをミミックするアミノ酸側鎖を持つヒドロキシエチルアミン骨格の合成を検討することにした。

【方法と結果】中心骨格として切断部位である Leu-AA をミミックしたヒドロキシエチルアミン **4** を設計し、様々な置換基 (R_1 , R_2) を導入したペプチド **1** の合成を計画した。アミノ酸誘導体を出発原料として炭素鎖を増炭し、アミノ置換基 ($NH-R_1$) 及び置換基 R_2 の導入経路を検討した。その結果、ロイシンを出発物質とし、増炭反応等により **2** とした後イミン **3** に変換し、マンニッヒ反応により末端アミン部分やアミノ酸配列などに多様性を持った **4** へと導く経路を開発した。さらに、得られた誘導体 **4** を保護ペプチドとのフラグメントカップリングによりペプチド誘導体 **1** へ導くことができた。

