

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2007-2008

課題番号：19890046

研究課題名(和文) 非平面アミド構造を持つ新規アミノ酸オリゴマーの高次構造とその制御

研究課題名(英文) Structural investigation of amino acid oligomers with nonplanar amide bonds

研究代表者

尾谷 優子 (OTANI YUKO)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：60451853

研究成果の概要：

タンパク質やポリペプチドの2次構造の構築においてアミド結合の平面性と水素結合が重要であるという認識があるが、本研究者らはそのアミド誘導体が顕著に非平面化した構造を持つ二環性の7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンアミド骨格を用いて、非平面チオアミドを創製した。またこのアミノ酸誘導体のチオペプチドが規則構造を取ることを示した。また二環性アミノ酸オリゴマーの構造固定化を目的として、本骨格の4位に置換基を持つキラルなアミノ酸誘導体の合成に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,320,000	0	1,320,000
2008年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,670,000	405,000	3,075,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：非平面アミド、非天然アミノ酸、チオアミド、オリゴマー、高次構造、計算化学、合成化学、シストランス異性化

1. 研究開始当初の背景

タンパク質やポリペプチドの2次構造の構築においてアミド結合の平面性と水素結合が重要であるという認識がある。しかし非平面アミド結合をもつペプチドが規則構造を取りうるかという研究は今までなされず、新規構造単位として興味を持たれてい

た。また一般的にチオアミド結合はアミド結合よりも平面構造を強く指向することが知られており、その非平面化に関する研究は少ない。よって非平面チオアミド構造をもつ分子を創製することは構造学的に非常に重要であった。

2. 研究の目的

(1) 二環性の7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を含む アミノ酸誘導体を合成し、そのホモオリゴマーの構造を調査すること、および(2) 本骨格を用いて非平面チオアミドを創製し、そのアミノ酸チオペプチドを合成し、構造を調査することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) については、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの4位にアルキル基などを持つ アミノ酸誘導体を合成し、光学分割によるキラルなアミノ酸合成を検討した。また(2) については、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの種々のチオアロイル誘導体を合成し、X線結晶構造解析、温度可変NMR および計算化学の手法を用いてチオアミド結合の非平面化を調査した。また二環性アミノ酸をアミド結合で連結後、ローソン試薬を用いてチオアミド結合に変換してチオペプチドを合成し、X線結晶構造解析、NMRや円二色性スペクトル(CD)による溶液構造解析を行った。

4. 研究成果

(1) 二環性アミノ酸オリゴマーの構造固定化研究(4位置換誘導体)
橋頭位(4位)にメチル基を持つ7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンアミド化合物を合成し、これがシス体優先的に存在することおよび非平面アミド構造を有していることを結晶中および溶液中で確認した(図)。次に、橋頭位にアルキル基やエステル基など様々な置換基を持つキラルな二環性アミノ酸に成功した。本アミノ酸は α -プロリンの橋掛け誘導体でもあり、シスアミド構造を有すると予想される。プロリンのシス-トランス異性化はタンパク質の大きな構造変化を生む重要な現象である。 α -プロリンのシス型固定化誘導体はほとんど報告例がなく、シス型で活性を発現するプロリン含有タンパク質のプロリン模倣体となりうる。ホモオリゴマーの合成と構造解析は今後の課題である。

QuickTime
TIFF (LZW) 圧縮
C:\Program Files\Apple Computer\QuickTime\QTFrame.ppt

図 二環性アミノ酸の結晶構造(シス型優先性)

(2) チオアミド結合を用いた非平面チオアミドオリゴマーの高次構造の制御
一般的にチオアミド結合はアミド結合よりも平面構造を強く指向することが知られており、その非平面化に関する研究は少ない。本研究者は7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を持つ二環性チオアミド化合物、および単環性・非環性チオアミド化合物の結晶構造・溶液構造について詳細な調査を行い、二環性チオアミド化合物のチオアミド基が他のチオアミド化合物と比較して顕著に非平面化することを示した(図)。さらに、その平面性がチオアロイル基のベンゼン環上の置換基の電子効果によって制御可能であることを明らかにした。また、本骨格を有するアミノ酸のチオペプチドが結晶構造および溶液構造においてトランス体優先性を持つことを明らかにし、規則構造の存在を示唆した(図)。一方、構造の一部が対応する単環性のプロリンのチオペプチドは規則構造を取らなかった。これらの結果はチオアミド結合で代替したペプチドの溶液構造に重要な示唆を与えると期待される。

Copyright ©
TIF AZIBICICLOHEPTA
CIRCOLENE BICICLO[2.2.1]HEPTANO

Copyright ©
TIF AZIBICICLOHEPTA
CIRCOLENE BICICLO[2.2.1]HEPTANO

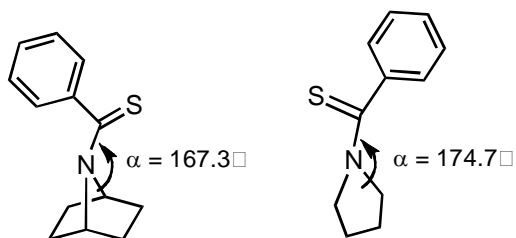
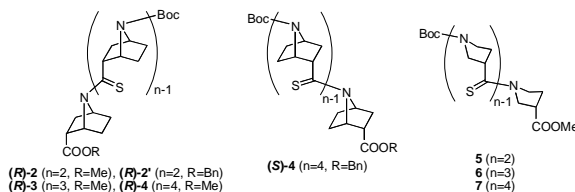
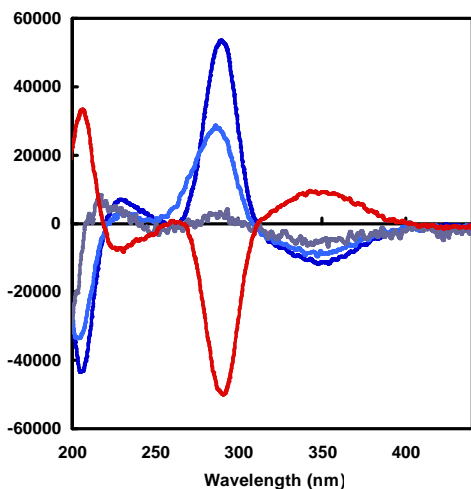


図 二環性および単環性チオアミドの結晶構造（二環性チオアミドが顕著に非平面化している）



(図) 二環性アミノ酸チオペプチドの円二色

性スペクトル。灰色：(R) -2, 水色：(R) -3, 青：(R) -4, 赤：(S) -4。これらの結果は、二環性アミノ酸チオペプチドが鎖長が伸びるに従って規則構造を生成していることを強く示唆する。また、単環性の γ -プロリンチオペプチド (5、6、7) ではこのようなシグナルの増大は見られず、規則構造を持たなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

(1) 堀徹治、尾谷優子、川幡正俊、山口健太郎、大和田智彦、Nonplanar Structures of Thioamides Derived from 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Electronically Tunable Planarity of Thioamides, Journal of Organic Chemistry, 73, 9102-9108, 2008, 査読あり

〔学会発表〕(計5件)

(1) 尾谷優子、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を用いた非平面チオアミドの創製とオリゴチオペプチドの構造解析、日本薬学会第129年会、2009年3月27日、京都府京都市

(2) 細谷昌弘、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造を有する非平面アミドの合成：橋頭位の置換基効果によるシーストランス平衡の制御、日本薬学会第129年会、2009年3月28日、京都府京都市

(3) 細谷昌弘、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造を有する非平面アミドの合成：橋頭位の置換基効果によるシーストランス平衡の制御、第38回複素環化学討論会、2008年11月22日、広島県福山市

(4) 堀徹治、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を用いた非平面チオアミドの創製とオリゴチオペプチドの構造解析、第19回基礎有機化学討論会、2008年10月5日、大阪府吹田市

(5) 堀徹治、チオアミド構造を有する7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン誘導体の構造と新規構造単位としての応用、日本薬学会第128年会、2008年3月26日、横浜

6 . 研究組織

(1)研究代表者

尾谷 優子 (OTANI YUKO)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：60451853

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし