

Piperidamycin F の全合成研究

Synthetic Study of Piperidamycin F

関岡直樹¹⁾、吉田将人¹⁾、高木基樹²⁾、新家一男³⁾、土井隆行¹⁾
(¹ 東北大院薬、² JBIC、³ 産総研)

Piperidamycin類は、放線菌の遺伝子変異株から単離された、18員環環状デブシペプチドである。3つのピペラジン酸と1つの γ -ヒドロキシピペラジン酸が連続して繋がった非常に珍しい構造を有しているが、現在これら構造単位の絶対配置は決定されていない。Piperidamycin類は、*in vitro*でグラム陰性菌や嫌気性グラム陰性桿菌に対して強い抗菌活性を示すことが明らかになっている。近年、多剤耐性菌が問題となっている抗生物質開発において、新たなリード化合物として期待され、その活性発現に必要な構造の解明に興味を持たれる。そこで、平面構造が明らかになっているPiperidamycin類の中で最も多くの不斉点を持つPiperidamycin F(1) (Figure 1)に着目し、その絶対配置の決定を目的とした全合成を検討した。

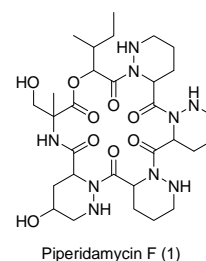
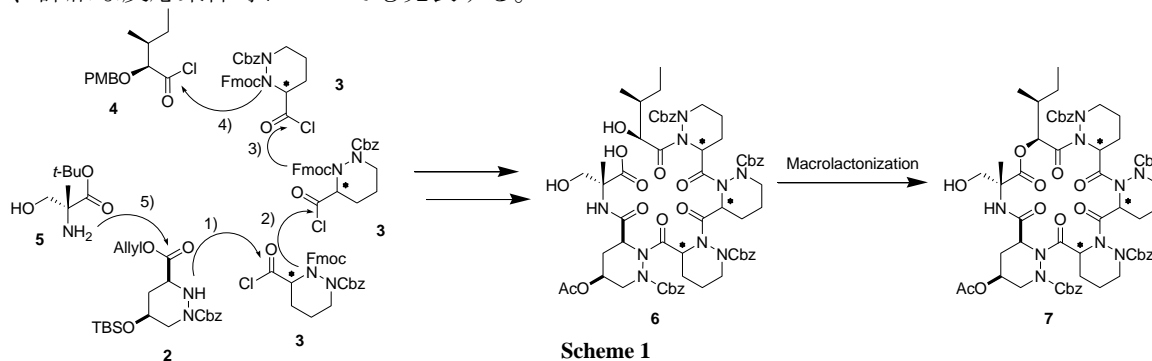


Figure 1

必要なフラグメントを別途合成し、それらを用いてペプチド鎖の伸長を行った。まず、アミン2と別途調製した酸クロリド3との縮合をシアン化銀を用いて行った。この際、3の α 位のエピ化が観測されたが、2つのジアステレオマーは分離可能であり、望むジペプチドを単一の化合物として得た。次に、Fmoc基を除去した後に、酸クロリド3との縮合をNaHCO₃水溶液と塩化メチレンの混合溶媒中にて行うことでトリペプチドを合成した。同様に、酸クロリド3および4を順次縮合することでペンタペプチドへと導いた。続いて、 γ -ヒドロキシピペラジン酸の2級水酸基の保護基をAc基へとかけかえた後に、パラジウム触媒によるアリルエステルの除去、続く α -メチルセリン誘導体5との縮合を行うことでヘキサペプチドを良好な収率で得た。さらに、ヘキサペプチドのPMB基および*t*-Bu基を酸性条件下除去することで環化前駆体6へ誘導した。得られた6をマクロラクトン化条件に付すことで、現在までにマクロラクトン7の生成を確認している(Scheme 1)。本発表では、詳細な反応条件等についても発表する。



<参考文献>

- 1) Hosaka, T.; Kameyama, M.; Muramatsu, H.; Murakami, K.; Tsurumi, Y.; Kodani, S.; Yoshida, M.; Fujie, A.; Ochi, H. *Nat. Biotechnol.* **2009**, *27*, 462-464.

発表者紹介

氏名 関岡 直樹 (せきおか なおき)
所属 東北大学 大学院薬学研究科
学年 D1
研究室 反応制御化学分野 土井研究室

