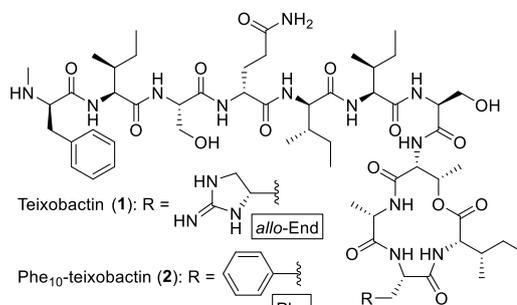




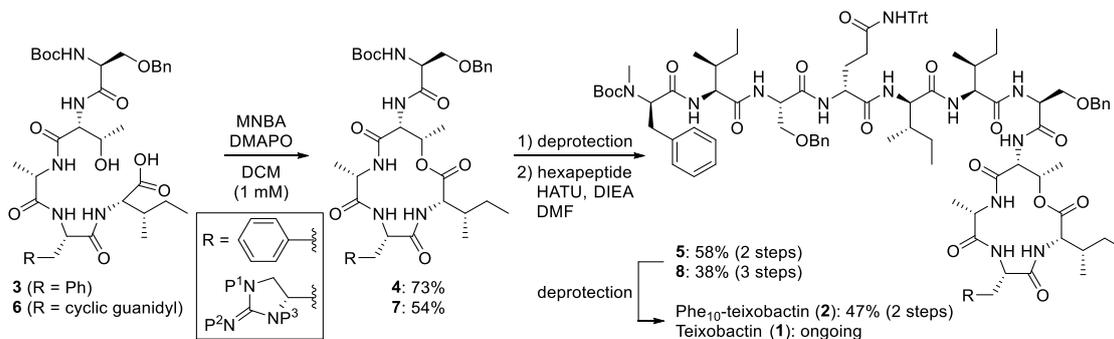
新奇抗菌活性を有する環状デプシペプチド Teixobactin の合成研究 Synthetic Study for Antibacterial Teixobactin

大澤宏祐¹、徳永拓野¹、Carys Thomas²、A. Ganesan²、増田裕一³、土井隆行¹
(¹ 東北大院薬、² University of East Anglia、³ 三重大院生資)

Teixobactin (**1**)は難培養性細菌株 *Eleftheria terrae* より単離・構造決定された13員環デプシペプチドであり¹⁾、環状グアニジン構造をもつ *allo*-Enduracididine (*allo*-End)などの特殊アミノ酸を含む11残基から構成されている。**1**はMRSAやVREを含む幅広いグラム陽性菌に対して、既存薬とは異なる機序で強力な抗菌活性を示し(MIC: 0.005–0.125 μg/mL)、薬剤耐性菌を克服する抗生物質として期待されている。しかし、**1**の構造活性相関研究は、化学合成に必要な *allo*-End を入手容易な塩基性アミノ酸に置き換えた類縁体を基盤に展開されており、抗菌活性そのものの低下が問題となっている。我々は活性発現に重要な *allo*-End を有する類縁体の簡便供給を目的として、直鎖ペプチドに対するマクロラクトン化を鍵とした**1**の全合成を検討した。



まず、*allo*-End を Phe に簡素化した Phe₁₀-teixobactin (**2**)を設定し、5残基ペプチド**3**に対する立体的に混み込んだ位置でのマクロラクトン化を検討した。その結果、高希釈条件下 MNBA/DMAPO²⁾を作用させることで大員環を構築でき、望む**4**を収率73%で得た。別途調製した鎖状6残基ペプチドと HATU を用いて縮合することで11残基ペプチド**5**とした後、全ての保護基を除去し**2**の収束的合成を達成した。次に、確立した合成経路を**1**の全合成に適用したところ、**6**を用いたマクロラクトン化では環状グアニジン部の保護基 P¹-P³の適切な選択が環化体**7**を得るために重要であることが判明し、続く鎖状6残基ペプチドとの縮合により**1**の構成アミノ酸を全て有する**8**の合成に成功した。ジアステレオマーの供給を指向した *allo*-End の量的合成についても併せて発表する。



<参考文献>

- 1) Ling, L. L.; Schneider, T.; Peoples, A. J.; Spoering, A. L.; Engel, I.; Conlon, B. P.; Mueller, A.; Schäberle, T. F.; Hughes, D. E.; Epstein, S.; Jones, M.; Lazarides, L.; Steadman, V. A. Cohen, D. R.; Felix, C. R.; Fetterman, K. A.; Millett, W. P.; Nitti, A. G.; Zullo, A. M.; Chen, C.; Lewis, K. *Nature* **2015**, *517*, 455–459.
- 2) Shiina, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 196–233.

発表者紹介

氏名 大澤 宏祐 (おおさわ こうすけ)
所属 東北大学 大学院薬学研究科
職 助教
研究室 反応制御化学分野(土井研究室)

