

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	マンノペプチマイシンアグリコンの合成法開発と構造訂正
Title(English)	Total Synthesis and Stereochemistry Revision of Mannopeptimycin Aglycone
著者(和文)	肥沼宏次
Author(English)	Hirotsugu Koinuma
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9683号, 授与年月日:2014年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 浩士,三上 幸一,伊藤 繁和,桑田 繁樹,山中 一郎,大森 建
Citation(English)	Degree; Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9683号, Conferred date:2014/12/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	応用化学	専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士（工学） Doctor of
学生氏名： Student's Name	肥沼 宏次		指導教員（主）： Academic Advisor(main)	田中 浩士
			指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	

要旨（和文 2000 字程度）

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「マンノペプチマイシンアグリコンの合成と構造訂正」と題し、マンノペプチマイシンアグリコン部位の世界初の化学的全合成と提唱構造の訂正について述べている。マンノペプチマイシンは特異な作用機序により強力な抗菌活性を示し、創薬候補化合物としても有望であるが、そのアグリコン部位の合成法が未確立であるため、類縁体創出、構造活性相関解明が阻まれている。本論文研究では、この問題を解決するため、マンノペプチマイシンアグリコンの合成法確立を目的として研究に着手している。

第一章「序論」では、まず、ヘテロ官能基が密集した天然物の全合成が、その骨格構築法だけでなく精製・分析法の確立を必要とする困難な課題であることを説明した。また、感染症と人類の歴史について触れ、特に耐性菌の出現が社会的に大きな問題となっていることを述べた。この背景の中で、耐性菌に対しても強力な抗菌活性を保持するマンノペプチマイシンの単離、構造決定、天然物からの誘導体創製、過去の合成研究について概説し、マンノペプチマイシンをリード化合物とした新規抗菌剤の開発が望まれていることを述べた。また、これを実現するには、特徴的な環状グアニジン部位を有する異常アミノ酸 Aiha-A および Aiha-B (Aiha = α -amino- β -[4'-(2'-iminoimidazolidinyl)]- β -hydroxypropionic acid) の合成法の確立、グアニジン含有化合物の反応・精製・分析法の確立が重要であることを述べ、本論文研究の意義と目的を明らかにした。

第二章「Aiha-A および Aiha-B の合成」では、マンノペプチマイシンアグリコンの合成戦略を説明するとともに、アグリコンを構成する高度に官能基化された非天然アミノ酸 Aiha-A, Aiha-B について、保護基の選定、合成経路の立案、合成検討の結果について述べた。第一節「環状グアニジン含有アルデヒドの合成研究」では、Aiha-A, Aiha-B の短工程合成法確立を目指し、分子内に存在する置換基の立体効果を利用したアルドール反応と、不斉有機触媒を用いたニトロアルドール反応の二つの方法により立体化学の制御を目指して検討を行った結果について述べた。第二節「アルドール反応後にグアニジン環を構築する合成手法」では、セリン誘導体とグリシン誘導体を用いた立体選択的なアルドール反応を行い、その後の官能基変換により、グアニジン部位を構築した結果について述べた。今回開発した合成経路により、目的の Aiha-A, Aiha-B をそれぞれ 13 工程 12%、12 工程 15%と良好な収率で合成することに成功した。

第三章「マンノペプチマイシンアグリコン提唱構造の合成」では、第二章で合成法を確立した異常アミノ酸 Aiha-A および Aiha-B を用いてマンノペプチマイシンアグリコンの提唱構造を合成した結果について述べた。すなわち、アミノ酸の縮合、マクロラクタム化、脱保護工程についての検討を実施し、マンノペプチマイシンアグリコン提唱構造の合成を達成した。ここで、得られた化合物の NMR スペクトルデータが文献値と異なったことから、合成した化合物がアミノ酸縮合時にエピメリ化を起こした可能性について精査している。すなわち、Aiha-A および Aiha-B 縮合時のエピメリ化が進行していないことを、ジステレオマーを別途合成して NMR スペクトルデータや LC の保持時間を比較することにより確認した。また、 α 位に置換基をもたないグリシンを除く、セリン、チロシン、 β -メチルフェニルアラニンといった各残基のエピメリ化が進行していないことを、Marfey 法によるペプチドの分解実験を実施して確認した。以上からマンノペプチマイシンの提唱構造に誤りがあるとの結論を導いた。

第四章「マンノペプチマイシンアグリコンの構造訂正」では、マンノペプチマイシンアグリコンの真の構造を明らかにするため類縁体を合成した結果について述べた。合成した化合物と文献で報告されているマンノペプチマイシンアグリコンとの NMR スペクトルデータの比較から、Aiha-A と Aiha-B の結合順序を逆にした化合物と、(2S,3S)- β -メチルフェニルアラニンの β 位立体化学が異なる (2S,3R)- β -メチルフェニルアラニンを構成アミノ酸にもつ化合物が、マンノペプチマイシンであると推測した。実際に各々の化合物を合成し、NMR スペクトルデータを比較することにより、(2S,3R)- β -メチルフェニルアラニンを構成アミノ酸を含むマンノペプチマイシンの化学構造を明らかにした。

第五章「結論」では、本論文を総括した。
以上要するに本論文はマンノペプチマイシンアグリコンの合成と構造訂正に関する研究成果であり、工学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： 応用化学 専攻
Department of
学生氏名： 肥沼 宏次
Student's Name

申請学位(専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員(主)： 田中 浩士
Academic Advisor(main)
指導教員(副)：
Academic Advisor(sub)

要旨(英文 300 語程度)
Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis entitled "total synthesis and stereochemistry revision of mannopeptimycin aglycone" described the first total synthesis of the aglycone of antibiotic mannopeptimycin, and stereochemistry revision of β -methyl-phenylalanine residue.

Mannopectimycin is an attractive drug candidate due to its strong antimicrobial activity based on the unique mode of action. However, detailed elucidation of structure-activity relationship and drug development have been hampered because the chemical synthesis of the densely functionalized aglycone moiety consisting of cyclic hexapeptides was not established. The main purpose of this thesis study was the development of an efficient synthetic methodology for the mannopeptimycin aglycone.

In chapter 1 "introduction," the importance of methodology development for constructing densely functionalized bioactive natural products as well as for purification and analysis of the densely functionalized molecules were pointed out. Isolation, structural determination, previously reported synthesis of mannopeptimycin analogues and antimicrobial activity of mannopeptimycin and its analogues were described. The key point in the synthesis of the aglycone was the construction of densely functionalized unnatural amino acids, Aiha-A and Aiha-B (Aiha = α -amino- β -[4'-(2'-iminoimidazolidinyl)]- β -hydroxypropionic acid). The previously reported synthesis of these amino acids were also described.

In chapter 2 "synthesis of Aiha-A and Aiha-B," two synthetic approaches (reagent control vs substrate control) were examined for the stereo-controlled synthesis of the unnatural amino acids, Aiha-A and Aiha-B. The desired unnatural amino acids were successfully obtained in short step with good yields based on the substrate control approach.

In chapter 3 "synthesis of the proposed structure of mannopeptimycin aglycone," the development of synthetic methodology for the proposed structure of mannopeptimycin aglycone from the Aiha-A and Aiha-B was described. However, observed spectroscopic data of the synthesized aglycone was not consistent with reported data.

In chapter 4 "stereochemistry revision of mannopeptimycin aglycone," two candidate structures of natural mannopeptimycin aglycone were speculated, and they were synthesized based on our originally developed synthetic route. As a result, the stereochemistry of methyl group in the β -methyl-phenylalanine residue was revised.

In chapter 5 "conclusion," the results of this thesis study was summarized.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).