T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第　　号		学位申請者氏名	肥沼　宏次	
論文審査 審 査 員		氏　名	職　名	氏　名	職　名
	主査	田中　浩士	准教授	桑田　繁樹	准教授
	審査員	三上　幸一	教授	大森　建	准教授
		山中　一郎	教授		
		伊藤　繁和	准教授		

論文審査の要旨（2000 字程度）

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，ジア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，(2*S*,3*S*)-β-メチルフェニルアラニンの β 位立体化学が異なる(2*S*,3*R*)-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，(2*S*,3*R*)-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.