



Title	異常アミノ酸を含む環状オリゴペプチドEchinocandin Dの合成
Author(s)	茅切, 奈津子
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38553">https://hdl.handle.net/11094/38553</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名 茅切 奈津子

博士の専攻分野の名称 博士(薬学)

学位記番号 第10982号

学位授与年月日 平成5年12月3日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

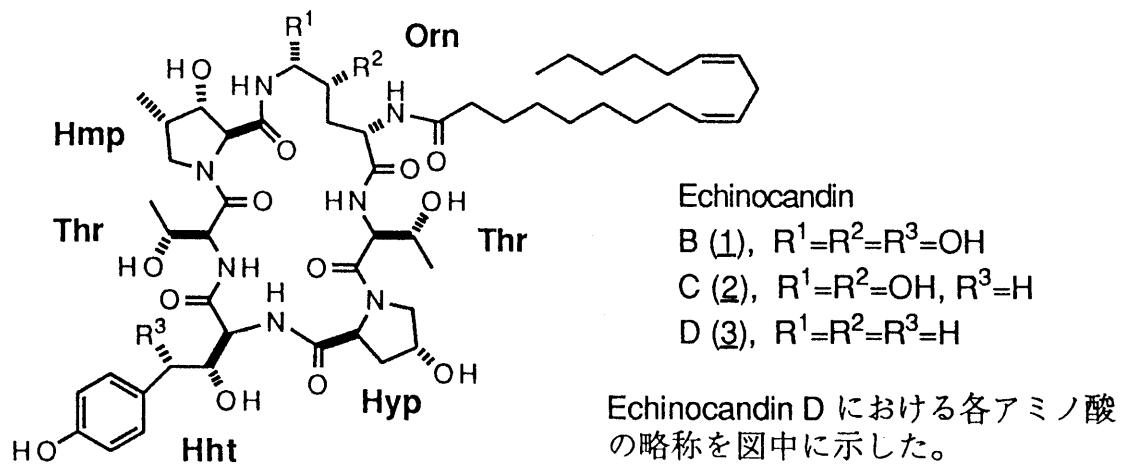
学位論文名 異常アミノ酸を含む環状オリゴペプチド Echinocandin D の合成

論文審査委員 (主査) 教授 北川 勲

(副査) 教授 今西 武 教授 岩田 宙造 教授 北 泰行

### 論文内容の要旨

天然から得られる生理活性物質には、分子内にペプチドを含むものが数多くみられ、その中には、構成アミノ酸中に異常アミノ酸が含まれるものも多い。ペプチド性天然物質の構造研究、それに関連する誘導体合成、また、それらの低分子化による生理活性の追求のためには、異常アミノ酸類やそれらを構成成分とするペプチドの合成研究が重要である。著者は、異常アミノ酸及びそれを含むペプチドの合成研究を目的として、echinocandin D を対象化合物に選び本研究に着手した。*Aspergillus* 属より単離された環状オリゴペプチド echinocandin 類は、抗真菌活性を有し、種々の類縁体が存在する。これらの化合物群は、有望な抗真菌剤として盛んに誘導体研究が行なわれている。このうち echinocandin B, C, D の化学構造は、図のように決定されている。



Echinocandin 類は、その構造の特徴として分子中に水酸基を持つアミノ酸を多く含んでいるため、その合成には  $\beta$ -及び  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid の有用な合成法が必要である。著者は、echinocandin D の構成アミノ酸の合成を通じて、これらのアミノ酸の有用な合成法を開発した。次いで、異常アミノ酸を構成アミノ酸として含むペプチ

ドの合成のために、より温和な条件で可能なペプチド結合形成反応の検討を行なった。さらに、その結果をもとに、echinocandin 類の基本骨格である echinocandin D の合成を行なった。

まず、構成アミノ酸のうち、2種類の  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid を、2種類の方法で合成した。Erythro 型の  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid である ( $3S, 4S$ )-3-hydroxy-4-methyl-L-proline (Hmp) を、アリルアルコール誘導体から立体選択的に得られる  $\alpha$ ,  $\beta$ -エポキシカルボン酸の、アンモニアによる位置選択的開環を鍵段階として合成した。一方、threo 型の  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid である ( $3R$ )-hydroxy-L-homotyrosine (Hht) を、vinylglycine 等価体である 2-amino-3-butenol 誘導体の *m*CPBA 酸化による立体選択的エポキシ化と、cuprate を用いたエポキシ環の位置選択的開環による炭素鎖導入を鍵段階として合成した。上記の2種類の方法は、種々の erythro 型または threo 型の  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid を、各々選択的に合成する方法として有用なものである。

次に、共に 1, 3-syn の  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid である、( $4R$ )-hydroxy-L-proline (Hyp) と、echinocandin B, C の構成アミノ酸である ( $4R, 5R$ )-dihydroxy-L-ornithine の等価体とを、共通の出発物質 allylglycine 誘導体のハロラクトン化による  $\gamma$  位への立体選択的水酸基導入を鍵段階として合成した。N-Boc-allylglycine の NBS 酸化によって高選択的に得られる cis- $\gamma$ -ブチロラクトンからは、1, 3-anti の  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid が得られる。また、cis- $\gamma$ -ブチロラクトンより2工程で誘導した trans- $\gamma$ -ブチロラクトンからは、1, 3-syn の  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid が得られる。この方法は、1, 3-syn 及び 1, 3-anti の種々の  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid の合成に有用である。

アミノ酸間のペプチド結合形成反応を行なう場合、echinocandin 類のように、構成アミノ酸が高度に置換されているものでは、温和な条件が必要となる。著者は、副反応を避け、合成の工程を短縮するために、カルボン酸無保護のアミノ酸をアミン成分として使用し、活性エステルとして 2-ピリジルチオエステルを用いたペプチド結合形成反応を検討した。アミノ酸を、DMF 中で 1-(trimethylsilyl)imidazole と処理して *N*, *O*-ビストリメチルシリル体として可溶化した後、*N*-保護アミノ酸の 2-ピリジルチオエステルと反応させる事により、カルボン酸無保護のジペプチドが、ラセミ化することなく one-pot で収率良く得られる事を見出だした。また、イミノ酸と 2-ピリジルチオエステルの反応が、触媒量の 3 級アミンによって進行することを見出だし、イミノ酸からもカルボン酸無保護のジペプチドをラセミ化することなく one-pot で得ることができた。

さらに、上記のペプチド結合形成反応を、Thr と Hht 間、及び、Thr と Hyp 間のジペプチドのカップリングに応用し、高度に置換された異常アミノ酸を構成成分とする環状ペプチド echinocandin D を簡便に合成することに成功した。本合成は、有望な抗真菌剤である echinocandin 類の誘導体合成にも、有用なものであると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

異常アミノ酸は、種々の天然生理活性ペプチドの構成成分として多くの例が知られ、生理活性発現に重要な役割を担っている場合が多い。本論文では、抗真菌活性ペプチド echinocandin 類を合成研究の対象に選び、先ず、構成異常アミノ酸類の一般性の高い合成法を開発し、ついで、新たに開発した温和な条件下のペプチド結合形成反応を応用して、それらの異常アミノ酸をペプチド結合させることによって echinocandin D の合成に成功している。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文として充分価値あるものと認められる。