

Pargamicin A 誘導体の合成と生物活性

(筑波大院数理物質¹・微化研²) ○稲葉哲也¹・渋谷優子²・五十嵐雅之²・吉田将人¹・木越英夫¹

Synthesis and Biological Activity of Pargamicin A Analogues (¹*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*, ²*Institute of Microbial Chemistry*) ○Tetsuya Inaba,¹ Yuko Shibuya,² Masayuki Igarashi,² Masahito Yoshida,¹ Hideo Kigoshi¹

Pargamicin A (**1**), isolated from the actinomycete *Ammycolatopsis* sp. ML-1-hf4, is an 18-membered cyclopeptide containing piperazic acid derivatives¹⁾. The natural product exhibits potent antibacterial activity against vancomycin-resistant enterococci. We have achieved the total synthesis of the natural product and the determination of the unassigned absolute configuration of *N*-hydroxy isoleucine residue. Based on the total synthesis, we next investigated the synthesis of pargamicin A analogs for elucidation of the structure-activity relationships. At first, the analog **2** possessing *D*-allo-*N*-hydroxy isoleucine residue was designed. **2** could be synthesized by macrolactamization and deprotection of the cyclization precursor **3** obtained through the coupling of tripeptides **4** and **5**. In this presentation, details of the synthetic study and biological evaluation of pargamicin A analogs will be presented.

Keywords : Natural product; Cyclopeptide; Piperazic acid; Antibacterial activity

Pargamicin A (**1**)は、放線菌 *Ammycolatopsis* sp. ML-1-hf4 から単離・構造決定された 18 員環のピペラジン酸含有環状ペプチドであり、バンコマイシンなどの抗生物質が効かない多剤耐性菌に強力な抗菌活性を示す。我々は、これまでに **1** の全合成を達成し、不明であった *N*-ヒドロキシイソロイシン残基の絶対立体配置を明らかにしている。そこで、確立した合成経路を基に、構造活性相関研究に向けた天然物の誘導体合成を検討した。まず、*D*-allo-*N*-ヒドロキシイソロイシン残基を含む誘導体 **2** を設計した。この **2** は、トリペプチド **4** と **5** のカップリングにより得られる環化前駆体 **3** のマクロラクタム化、続く脱保護により合成できると考えた (図 1)。本発表では、天然物誘導体の合成および抗菌活性試験の詳細について報告する。

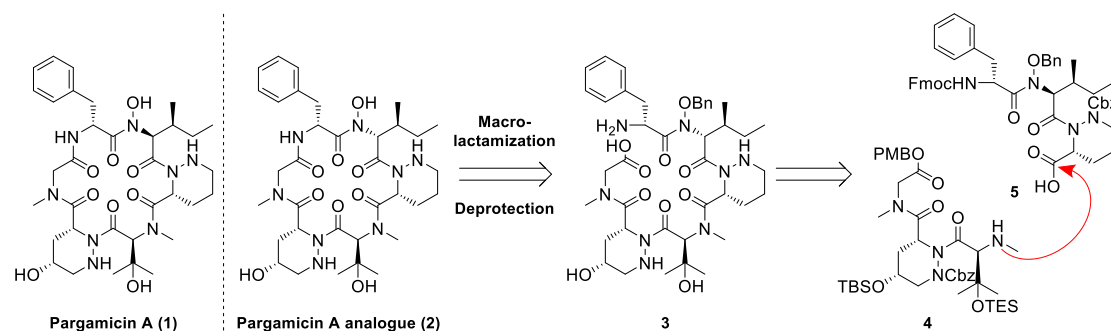


図 1 Pargamicin A 誘導体の合成計画

Reference : Igarashi, M.; Sawa, R.; Kinoshita, N.; Hashizume, H.; Nakagawa, N.; Homma, Y.; Nishimura, Y.; Akamatsu, Y. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 387–393.