

抗菌活性環状ペプチド Pargamicin A の合成研究

(筑波大院数理物質¹) ○稲葉 哲也¹・吉田 将人¹・木越 英夫¹

Synthetic Study of Antibiotic Cyclopeptide Pargamicin A (¹*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Tetsuya Inaba,¹ Masahito Yoshida,¹ Hideo Kigoshi¹

Pargamicin A (**1**), isolated from *Amycolatopsis* sp. ML-1-hf4, is an 18-membered cyclopeptide consisting of unusual amino acids such as γ -hydroxy piperazic acid, *N*-methyl- β -hydroxy valine, and *N*-hydroxy isoleucine¹. Although the natural product exhibits potent antibacterial activity against vancomycin-resistant enterococci, the absolute configuration of *N*-hydroxy isoleucine has not been determined. Therefore, we planned the total synthesis of **1** for the determination of absolute configuration. The retrosynthetic analysis of pargamicin A (**1**) is shown below. After the solution-phase peptide synthesis of **2** from the sarcosine derivative, macrolactamization and removal of the Bn group would furnish the desired natural product. In this presentation, we will report the details of the synthetic study of pargamicin A (**1**).

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

Pargamicin A (**1**)は、放線菌 *Amycolatopsis* sp. ML-1-hf4 から単離・構造決定された 18 員環の抗菌活性環状ペプチドであり、 γ -ヒドロキシピペラジン酸や *N*-メチル- β -ヒドロキシバリン、*N*-ヒドロキシイソロイシンなど複数の異常アミノ酸を含む¹。 **1** は、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対して強力な抗菌活性を示すが、*N*-ヒドロキシイソロイシン残基の絶対立体配置は決定されていない。そこで、天然物の不明の絶対立体配置の決定を目的として、**1** の全合成を検討した。以下に逆合成を示す (図 1)。すなわち、サルコシン誘導体から液相ペプチド合成により **2** を得た後、マクロラクタム化と続く脱保護により所望の天然物を得ることにした。本発表では、**1** の合成研究についてその詳細を報告する。

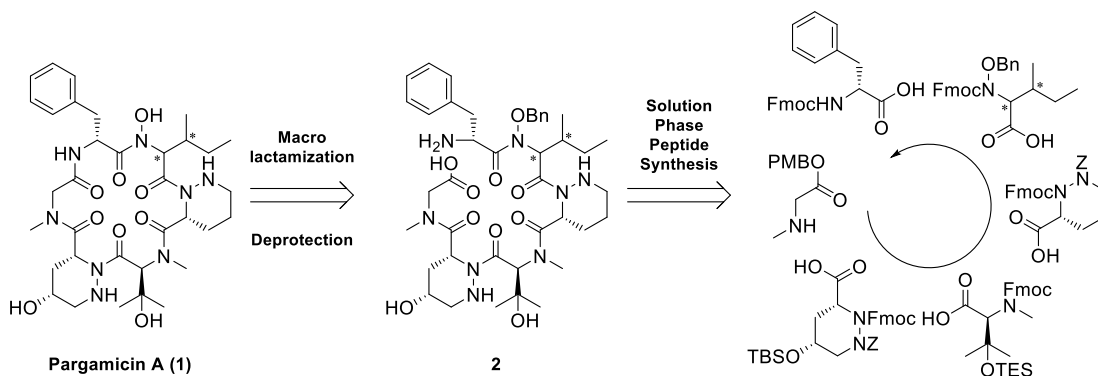


図 1 Pargamicin A (**1**)の逆合成

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