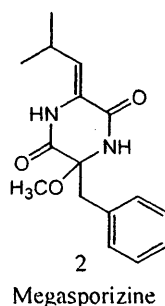
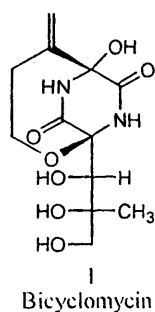


氏 名 (本 國 籍)	野 原 聡 (岐阜県)
学 位 の 種 類	博士 (農学)
学 位 記 番 号	農博甲第 351 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 9 月 10 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合農学研究科 生物資源科学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学 位 論 文 題 目	酸化型ジケトピペラジン類の化学的研究
審 査 委 員 会	主査 岐阜大学 教授 中 塚 進 一 副査 岐阜大学 教授 篠 田 善 彦 副査 信州大学 教授 茅 原 紘 副査 静岡大学 助教授 河 合 真 吾

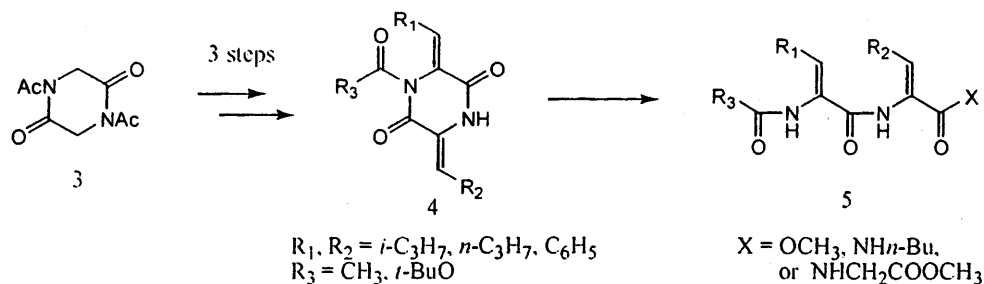
論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的) 天然には、抗生物質ビシクロマイシン (1) やメガスポリジン (2) をはじめとした酸化型ジケトピペラジン系天然物が数多く存在し、アミノ酸 α 位がデヒドロ型になったり、酸素官能基等を持つなどの特徴的な酸化型構造を有している。ところがこれらの酸化型ジケトピペラジン類は、特にアミド窒素が未保護の場合には不安定で取り扱いが難しくその合成も困難とされている。また、天然より得られる生理活性ペプチドには、その構成アミノ酸がデヒドロアミノ酸構造の天然物が多く知られている。そこで今回、このような酸化型ジケトピペラジン類、デヒドロアミノ酸類の化学的性質を検討し理解することで、これら天然物の新規合成法の開発とビシクロマイシン等の新規全合成の検討を行った。

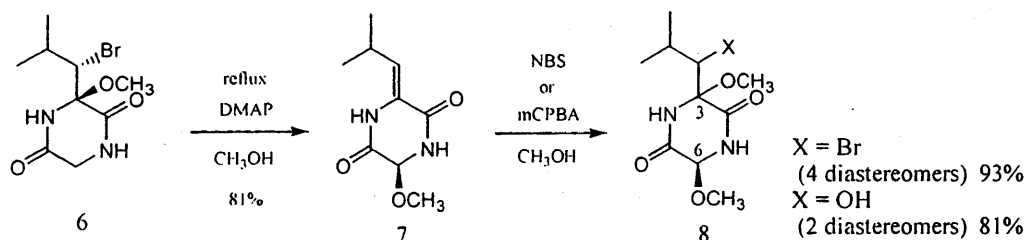


(結果) デヒドロ型側鎖を有するジケトピペラジンにおいては、既知の合成法において収率等の改良を行うことができた。このことから、両端に様々なデヒドロ型側鎖を有するジケトピペラジン (4) を合成することができ、特にこれまで低収率でしか合成できなかったジアルキリデン型側鎖を有するジケトピペラジンを高収率で合成した。さらに (4) を

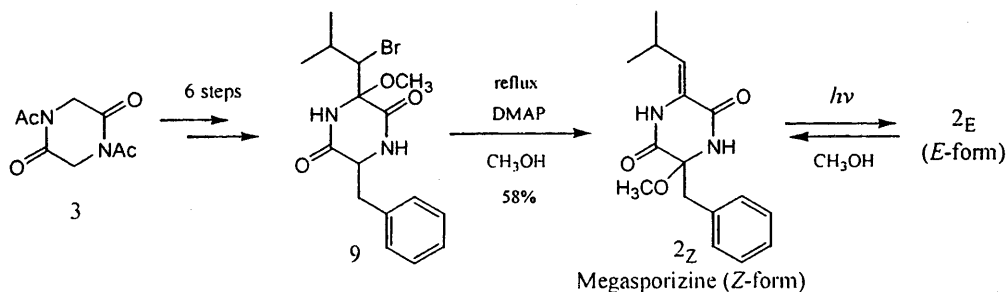
選択的に開環することに成功し、デヒドロアミノ酸含有ジペプチド及びトリペプチドの保護体 (5) の効率的合成法を開発することができた。



酸素官能基を有するタイプについては、デヒドロ型側鎖を NBS もしくは mCPBA で酸化することで合成し、それらの立体配置の決定や立体選択性に関するいくつかの知見を得ることができた。そしてこれらの検討の中で (6) において、3 位側鎖の酸化段階を 6 位に転位させる新規反応を見出すことができ、3 位に二重結合、6 位に酸素官能基を有する (7) を高収率で合成することに成功した。さらに (7) は再度酸化を行うことで、アミド窒素を保護しないで 3,6 位に酸素官能基を有するジケトピペラジン (8) を合成することができた。

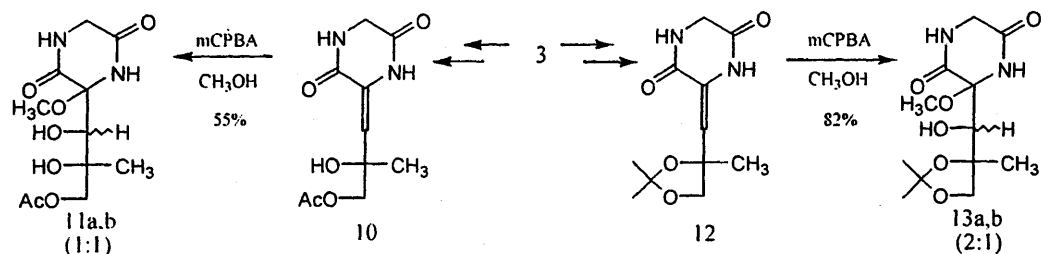


次に、本反応を用いてメガスポリジンとその異性体 (2) の全合成を達成した。その結果、以前報告されていた *E* 型構造が誤りで、*Z* 型が正しい構造であることを証明することに成功した。



ビシクロマイシン (1) の合成研究においては、末端水酸基のみがアセチル基で保護された (10) の効率的合成法を見出し、スピロ体を生成させることなく下側官能基導入を行うことができた。(10) はさらに酸化することでビシクロマイシンと同様の下側部分の官

能基を持つ (11) をアミド窒素未保護で合成することができた。また (12) においても同様の酸化を行うことで、こちらもビシクロマイシンと同様の下側部分の官能基を有する (13) の合成に成功した。



以上、酸化型ジケトピペラジン類の化学的性質に関する多くの有益な知見を得ることができ、このような天然物の一般的合成法、さらにはビシクロマイシンをアミド窒素未保護で全合成できる可能性があることがわかった。

審査結果の要旨

本博士論文は、抗生物質ビシクロマイシンやメガスポリジンをはじめとした酸化型ジケトピペラジン類と呼ばれる一群の天然物の合成法を研究したものである。これらはアミノ酸 α 位がデヒドロ型になり、あるいは酸素官能基等を持つ、などの特徴的な構造を有している。そのために、特にアミド窒素が未保護の場合には不安定で取り扱いが難しく、その合成も困難とされている。また、天然生理活性ペプチドには、その構成アミノ酸がデヒドロアミノ酸構造になった天然物が多く知られている。本論文では、これらの酸化型ジケトピペラジン類やデヒドロアミノ酸類の化学的反応性を詳細に研究して、これら天然物の基本骨格の新規合成反応を開発し、メガスポリジンの全合成を行っている。

共通の鍵中間体であるデヒドロ型側鎖を有するジケトピペラジン類の合成においては、既知の合成法を改良して、両端に各種のデヒドロ型側鎖を有するジケトピペラジン類を高収率で合成することに成功した。ついで、これを選択的に開環することに成功し、デヒドロアミノ酸含有ジペプチド及びトリペプチド保護体の効率的合成法の開発に成功した。

ついで、ジケトピペラジン環状のデヒドロ型側鎖を NBS や mCPBA で酸化的に修飾する反応を検討した。この過程でジケトピペラジン環上の 3 位側鎖の酸化段階を 6 位に転位させる新規合成反応の開発に成功した。これにより、アミド窒素を保護しないでジケトピペラジン環上の 3,6 位に酸素官能基を有するジケトピペラジン類の効率的合成に成功した。

次に、これらの反応を用いて天然物メガスポリジンとその異性体の全合成を達成し、報告されていた *E* 型幾何異性が誤りで、*Z* 型配置であることを証明した。

さらに、抗生物質ビシクロマイシンの合成研究において、アミド窒素を保護しないでビシクロマイシンの合成に必要な炭素鎖導入と酸素官能基導入に成功した。

以上の研究成果により、酸化型ジケトピペラジン類の化学的反応性に関する多くの有益な知見を得ており、関連する天然物の合成法として、天然物合成化学の発展に大きく貢献するものである。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

論文リスト

1. Nohara, S., Yanase, E., and Nakatsuka, S., Synthesis and Structure Revision of (±)-Megasporizine. *ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine*, 5(4), in press (2004).
2. Nohara, S., Sawaki, K., Yanase, E., and Nakatsuka, S., Efficient Synthesis of Di- and Tripeptides Containing Dehydroamino Acids. *ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine*, 5(4), in press (2004).