

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32658

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07418

研究課題名(和文) 薬剤耐性菌克服を指向した有用テトラミン酸類の革新的合成法の開発と化学生物学的研究

研究課題名(英文) Synthetic studies and chemical biology of biologically active natural tetramic acids

研究代表者

矢島 新 (Yajima, Arata)

東京農業大学・生命科学部・准教授

研究者番号：30328546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒスチジンキナーゼWalK阻害活性を有するシグナーマイシンBの合成について検討した。分子内ディールスアルダー反応の基質を設計し、デカリン環の構築の検討を進めることができた。次に、開発した広範な天然テトラミン酸誘導体を合成する手法を実証すべく、1型マトリックスペプチナーゼ阻害活性を有するアンコリノシド類の合成について検討し、アンコリノシドAアグリコンの合成を達成した。合成品と天然物の比較より天然物の絶対立体配置を決定することができた。イリシコリン類の合成においては、大量合成したピリドン環形成反応前駆体について酸化的反応条件による環形成を検討した。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of Signermycin B with histidine kinase WalK inhibitory activity was investigated. We could design the substrate for intramolecular Diels-Alder reaction and investigate the construction of the decaline ring system. Next, we synthesized ancolinoside A aglycone having type 1 Matrix proteinase inhibitory activity. On the basis of the comparison of synthetic products and natural products, we were able to determine the absolute configuration of natural products. Regarding the synthesis of ilicicolins, ring formation by oxidative reaction conditions was examined for the pyridone ring-forming reaction.

研究分野：農芸化学

キーワード：天然物化学 有機合成化学

1. 研究開始当初の背景

(1) テトラミン酸の部分構造をもつ天然有機化合物の代表的な合成法には様々な制約があった。そこで、不安定な化合物や、複雑な骨格をもつテトラミン酸類を合成するためには、穏和な反応条件でテトラミン酸部位構築可能な新規合成法の開発が必要であると考へた。

(2) テトラミン酸類から生合成されるピリドン類も広義のテトラミン酸類としてとらえ、ピリドン誘導体を合成するための新しい方法論の開発が必要であると考へた。

2. 研究の目的

(1) 耐性菌の発生しにくい特異な抗菌剤となる可能性を秘めたテトラミン酸類であるシグナーマイシン類およびイリシコリン類を合成するためのテトラミン酸類新規合成法を開発する。

(2) 開発した合成法を応用して網羅的に多数の誘導体を合成し、構造活性相関を明らかにする。

(3) 構造活性相関に関する知見を基にして化学プローブ分子を設計し、シグナーマイシン類およびイリシコリン類の抗菌活性発現機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) シグナーマイシン B

3つの不斉反応を組み合わせることで様々な立体化学を有する合成中間体をつくりわける。分子内ディールス・アルダー反応によりデカリン環を構築したあと、新規テトラミン酸骨格合成法を適用することでシグナーマイシン B を合成する。立体異性体を含め各種類縁体を合成する。

(2) イリシコリン H

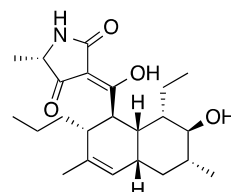
構造を単純化したモデル基質を用いてピリドン環形成反応の酸化剤や反応条件について詳細に検討した後、容易に入手できる光学活性なシトロネロールを原料として用いることで、イリシコリン H を合成する。

(3) 上述の合成法に従うことにより、デカリン部位の立体異性体や、置換基の異なる類縁体などを合成する。合成した類縁体を用いて構造活性相関を明らかにし、分子のなかで化学プローブ分子を合成するための修飾をほどこすことができる部位を明らかにする。合成した化学プローブ分子を用いて酵素をラベル化する。ラベル化部位を特定することにより、酵素の阻害活性発現機構を明らかにする。ユニークな酵素の阻害機構を解明し、耐性菌の発現しにくい抗生物質開発につなげる。

4. 研究成果

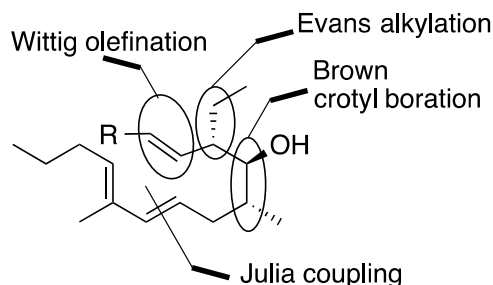
(1) 生物活性を有する広範な天然テトラミン酸誘導体を合成する手法の開発を検討した。不斉ニトロマンニヒ反応を鍵段階として基本的な反応条件を見いだすことができた。この手法を用いてラッカリンの合成に成功した。

(2) ヒスチジンキナーゼ WalK 阻害活性を有するシグナーマイシン B の合成について検討した。

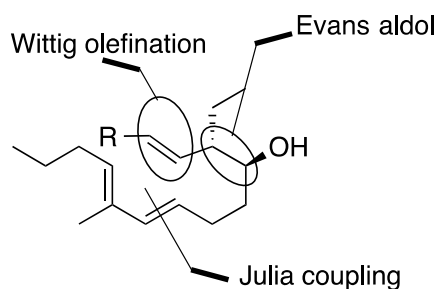


Signermycin B

エバンス不斉アルキル化反応、ジュリアカップリング反応、ブラウン不斉クロチル化反応を鍵段階として、シグナーマイシン B の二環性骨格部位の合成について検討した。その結果、エバンス不斉アルキル化反応によって導入した不斉中心をもとにして、順次分子内ディールス・アルダー反応前駆体にいたるまで基本となる骨格を構築することに成功した。



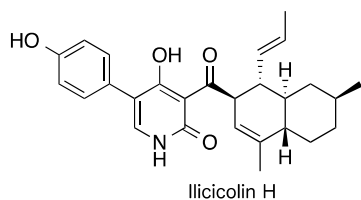
まず最初に基質としてエステル基を有する分子内ディールス・アルダー反応前駆体を用いて環化反応を検討したところ、閉環体は得られるものの、厳しい反応条件が必要であり、分解反応が副反応として進行してしまい、得られた生成物はごく少量にとどまった。さらに、少量ではあるが得られた生成物の立体化学について解析した結果、望みの立体化学ではないことが明らかとなった。



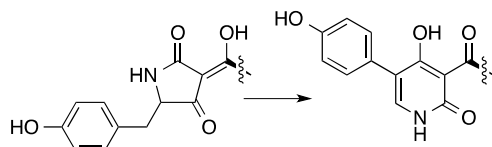
そこで、反応前駆体の基質のデザインの見直しを行った。まず、立体障害の元となると考へられたメチル基をもたない基質を設計しその合成を検討した。ジュリアカップリング反応を鍵段階とすることで、基本骨格を備えた基質を合成することができた。次に分子内ディールス・アルダー反応について検討し、デカリン骨格を有する合成中間体を得ることができた。

(2) イリシコリン類のピリドン環形成反応開発のため、ピリドン形成反応前駆体となる

基質の合成について検討した。

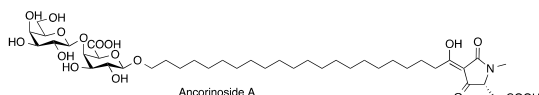


L-チロシンを出発原料として、テトラミン酸誘導体を合成し、3位をアシル化することで反応前駆体の合成に成功した。開発した手法は大量合成に適した方法であった。



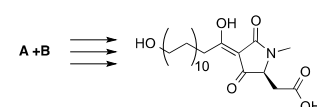
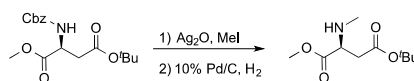
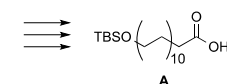
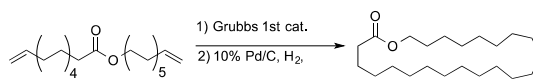
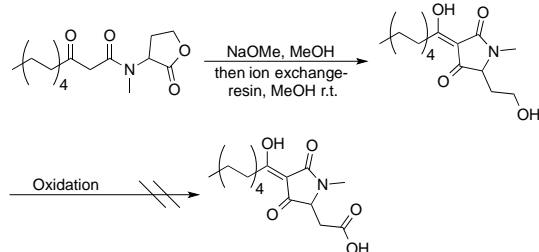
大量合成したピリドン環形成反応前駆体について酸化的反応条件による環形成を検討したが、望む化合物を高収率で得る条件を見いだすことが困難であった。

(3) 次に、開発した広範な天然テトラミン酸誘導体を合成する手法を実証すべく、1型マトリックスポロテイナーゼ阻害活性を有するアンコリノシド類の合成について検討した。



まず生合成を模倣した合成法、すなわちホモセリンラクトン部位を有する中間体を経るレーシー・ディークマン環化を用いたの合成法について検討したが、アンコリノシド類のテトラミン酸側鎖のカルボキシ基部位を構築することが困難であった。すなわち、テトラミン酸部を構築した後に、様々な参加条件について検討したが、ヒドロキシ基の酸化よりも先に、3-アシルテトラミン酸部位が分解してしまうことから、望む生成物を得ることはできなかった。これはアルコールをアルデヒドにする試みでも同じ現象が観察されたことから、この手法はアンコリノシド類の合成には適用できないことが明らかになった。天然のアンコリノシド類はこのような経路では生合成されていないことを示唆しているのかもしれない。

そこで次にレーシー・ディークマン環化の基質として、エステル基を有する中間体を設計し、グラブス触媒を用いた閉環メタセシス反応を鍵段階として側鎖部位を合成し、アスパラギン酸誘導体から調整したユニットとの縮合を経る合成法へと変換した結果、アン



コリノシド A アグリコンの合成を達成した。合成品と天然物の比旋光度、CD スペクトルの比較より天然のアンコリノシド類のテトラミン酸部位の絶対立体配置を決定することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Katsuta, R.; Ichijo, H.; Oouchi, G.; Yajima, A.; Ishigami, K.; Nukada, T. Nitro-Mannich reaction and intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition route to acylpyrrolidinones: Synthesis of a tetramic acid and (+)-laccarin. Tetrahedron Letters 59, 2352-2355 (2018). DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.05.014 査読有り

〔学会発表〕(計 2 件)

大木 千明, 矢島 新, 勝田 亮, 額田 恭郎

Ancorinoside 類の合成研究
日本農芸化学会関東支部 2016 年度大会

大木 千明, 矢島 新, 勝田 亮, 額田 恭郎

Ancorinoside 類の合成研究
日本農芸化学会 2017 年度大会

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢島 新 (YAJIMA, Arata)
東京農業大学・生命科学部・准教授
研究者番号：30328546

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

大木 千明 (Ohki, Chiaki)