

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22603003

研究課題名（和文） 蛍光性生理活性化合物の創製：（プルラマイシン類をリードとして）

研究課題名（英文） Synthesis of the bioactive fluorescent molecules: (inspired by pluramycins)

研究代表者

安藤 吉勇 (ANDO YOSHIO)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：40532742

研究成果の概要（和文）：

抗腫瘍性天然物であるプルラマイシン類の全合成を目指した。それにあたり、効率的な新規ビス-Cグリコシド合成法とアグリコン合成法を開発した。開発した二つの手法を組み合わせることで、天然物の初の全合成を達成することができた。今後確立した合成ルートを応用することにより誘導體化が可能であり蛍光プローブの開発も可能と考えられ、ケミカルバイオロジー研究へ展開する基盤となる技術を開発することができた。

研究成果の概要（英文）：

Development of synthetic route to the total synthesis of pluramycins, was studied. The efficient ways for the bis-C-glycoside and aglycon synthesis were developed. These methodologies were successfully applied to the total synthesis of the saptomycin B, which is one of the pluramycins. This synthetic route would be expanded as a fundamental technology to the synthesis of pluramycin derivatives and the studies of chemical biology.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			0
年度			0
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：なし・ケミカルバイオロジー

キーワード：有機合成化学、天然物化学

1. 研究開始当初の背景

生体内部の「見える化」は、人間の目では直接観察できない生体内部の化学現象を可視化する技術のことである。可視化することで、生命現象についての動的な情報を得ることが可能となる。そのためには、生体分子を何らかの手法で標識化することが必要とな

る。このとき、選択的に生体の見たい部位と相互作用し、少量でも高い解析能を示す高機能なプローブの開発が要求される。このような分子プローブを開発するためには、生理活性天然物が有望なリード化合物となると考えられる。我々は、そのような天然物としてプルラマイシン類に着目した。

プルマイシン類は抗腫瘍活性を有する天然有機化合物である (Figure 1)。特徴的なビス-C-グリコシド構造を有しており、この部位が DNA の塩基配列を特異的に認識し、DNA を切断して活性を発現することが知られている。そのため、DNA を観察する分子プローブになりうると考えた。さらに、多環性芳香族であるため共役系を改変することで、蛍光分子として機能できると期待した。そこで、プルマイシン類の構造をベースとした蛍光分子プローブを開発することとした。

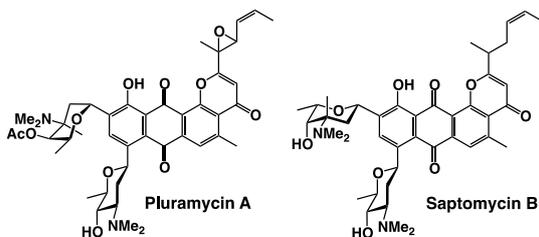


Figure 1

しかしながら、合成研究を始めた時点でプルマイシン類の全合成例は皆無であり、プローブを合成するためには、まず天然物そのものの合成法を確立させる必要があった。

2. 研究の目的

(1) プルマイシン類の合成法の確立

まずは、誘導体の一つであるサプトマイシン B の全合成を目指す。蛍光分子化を見据え、他の誘導体合成まで視野にいたした柔軟な合成法を確立する。

(2) プルマイシン類の構造をベースとした蛍光分子の開発

確立させた天然物の合成経路を応用して、DNA 認識能を持つ蛍光分子を設計・合成する。

3. 研究の方法

(1) 効率的なビス-C-グリコシド構築法の開発

研究開始当初の段階で、すでにビス-C-グリコシドの構築法を開発していた (Figure 2)。しかし、この方法では、合成の初期の段階で糖を導入してしまうため、その後の母骨格であるアントラピラノン部位の合成に使える反応が制限されてしまう。さらに、ビス-C-グリコシド構造の潜在的な対称性のため、官能基変換の区別も困難のものになってしまうことも問題であった。

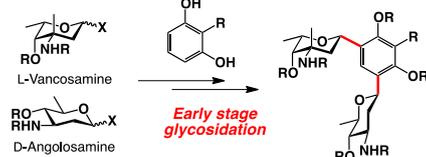


Figure 2

そこで、より効率的なビス-C-グリコシド構造の構築を目指し、できるだけ合成の終盤で糖が導入できるような手法の開発を行う (Figure 3)。アクセプターとして様々な基質を調製し、合成のどの段階で糖を導入できるかを検討する。

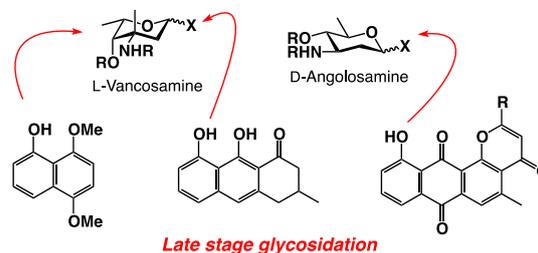


Figure 3

(2) アグリコン部合成法の確立

プルマイシン類のアグリコン合成法は、過去に多数の研究グループにより報告されている。しかし、糖部位を有したままの合成法はこれまで報告されていなかった。(研究開始直後の 2010 年にテキサス大の S. F. Martin らのグループがプルマイシン類の一つイソキダマイシンの全合成を報告) それは、アグリコン合成に使用される条件が、糖部位が存在すると、通用しなくなることが問題となるためである。そのため、アグリコンの合成には、糖を導入した構造にも適用できるような、できるだけ穏和な条件を選択する必要がある。状況によっては新規手法論の開発も視野に入れて合成を進める。

(3) サプトマイシン B の合成法の確立

(1) と (2) で開発した手法を組み合わせることにより、全合成に挑む。それぞれ開発した手法が、糖とアグリコンを組み合わせることで通用しなくなることも考えられるため既存の方法にとらわれずに、柔軟に問題解決にあたる。

(4) 生理活性蛍光分子の開発

全合成で得た知見を基にアントラピラノン部位をさまざま変換して蛍光分子を探索する。すでに、蛍光を持つことが知られているフルオレセインやクマリンの構造を参考に、これらをアントラピラノンへ組み込みどのような物性を示すかを調べる (Figure 4)。

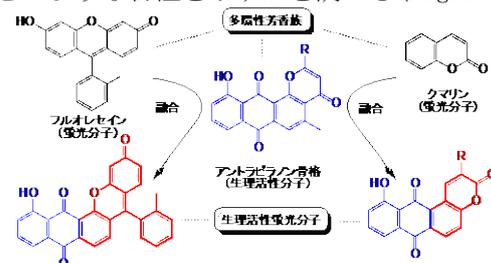


Figure 4

4. 研究成果

(1) アントロン骨格に対する位置選択的なC-グリコシル化反応の開発

効率的なビス-C-グリコシル化反応の開発に向けて、様々なアクセプターを用いてグリコシル化反応を検討した。その結果、三環性骨格を有するアントロン骨格 **3** が非常によいアクセプターになることを見出した (Figure 5)。このアクセプターを用い、活性化剤として Sc(OTf)₃ を作用させることでバンコサミンとアンゴロサミンを位置選択的に導入することに成功した。さらに、アントロン上のフェノールを保護した **4** を用いることで、その位置選択性は逆転することも見出された。本手法の開発により、合成の終盤においてビス-C-グリコシド構造を合成できるようになり、その後の骨格構築を短行程にできると期待される。さらに、糖の位置を自在に変えられることにより、様々な人工誘導体合成への可能性も示すことができた。

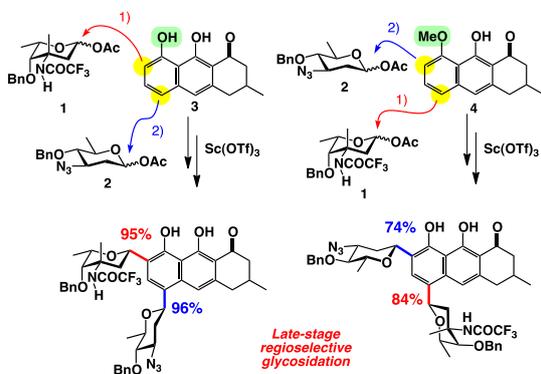


Figure 5

(2) アントロン骨格からの新規アグリコン合成法の開発

三環性のアントロン骨格へ糖を導入する手法が開発できたため、このものからアグリコンへと誘導する方法の開発を検討した (Figure 6)。まず、アルドール反応により側鎖であるイナール **5** と結合させた。その後生じたアルコールを酸化することでケトン **6** が得られた。このものからアントラピラノン骨格への変換を試みた。様々な経路について検討した結果、炭酸カリウム、メタノールの条件で γ -ピロン環を構築し、その後超原子価ヨウ素反応剤で酸化することによりナフトキノン **8** が得られることが分かった。**8** に対して、空気雰囲気下で塩基を作用させると、アントラセンへと異性化した後に空气中でアントラキノンを酸化され、目的とするアントラピラノン **9** が得られた。最後にメチルエーテルを Lewis 酸条件下除去することにより、サブトマイシン B アグリコン **10** の合成を達成した。本合成法は比較的温和な条件のみを用いて単段階で骨格合成が可能のために、糖部位を持っていても問題なく進行すること

が期待される。また、側鎖の構造を変えることにより類縁体合成へと展開可能である。

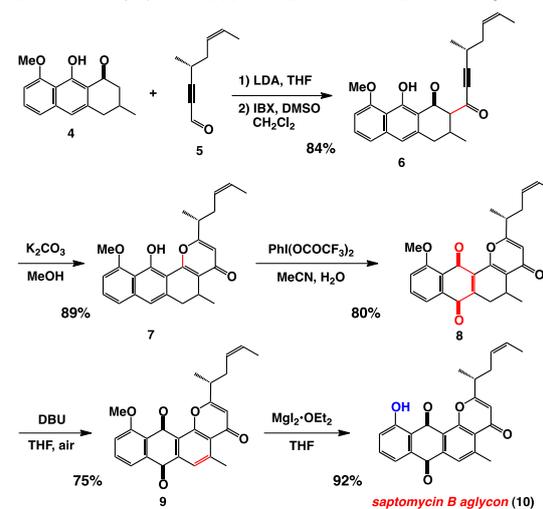


Figure 6

実際に側鎖の異なる誘導体も合成し、プルマイシン類の一つであるキダマイシンのアグリコン **12** も合成した (Figure 7)。

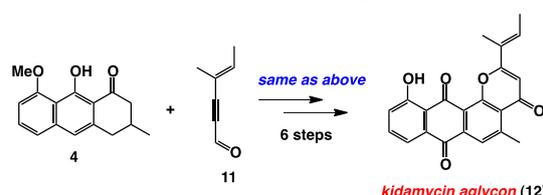


Figure 7

(3) サプトマイシン B の全合成

上記 (1) と (2) で開発した手法を組み合わせることにより、サブトマイシン B の全合成を試みた (Figure 8)。すなわち、合成したビス-C-グリコシドに対して、アルドール反応により側鎖を導入し、酸化することでケトン **12** が得られた。このものを炭酸カリウムメタノール条件下環化させることによりピラノン環を構築した。続いて、酸化反応によりナフトレン環部をアントラピラノン **14** へと酸化した。ここまでは、アグリコン合成の手法をそのまま適用することができた。最後に糖上の保護基の変換とメチルエーテルを除去した。このときジメチルアミンの前駆体としてアジド基を用いることが重要であった。アミンの保護基としてトリフルオロアセトアミドを用いた場合は、除去の際の塩基性条件により、 γ -ピロン環が開環してしまう結果となった。以上により、サブトマイシン B の全合成を達成した。天然物は側鎖の立体化学が未決定であるが、2種類のジアステレオマー両方をそれぞれ合成したため、天然物の合成は達成されたものと考えている。ただし、どちらが (あるいは両方) 天然物かどうかについては、現在確認中である。今後、各種スペクトルデータを比較することで立

体構造を確定させたい。

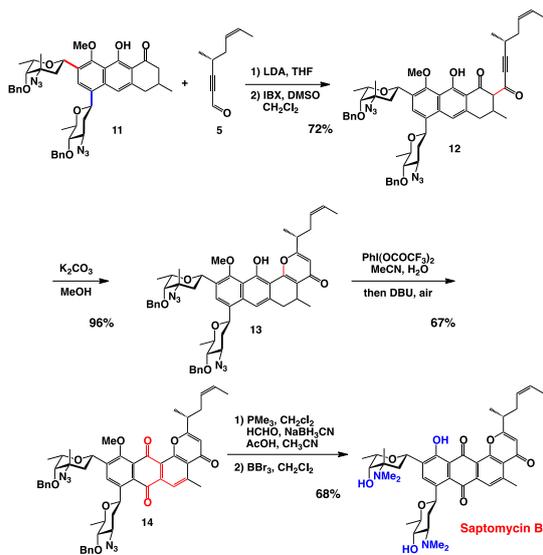


Figure 8

(4) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

プルマイシン類の合成は二つの糖が多環性芳香族骨格に結合しているという、特異な構造である。そのため、合成は相反する二つの問題を同時に解決する必要があり、困難を極める。実際、研究開始の段階ではその合成例は皆無であった。現在においてもその合成を達成したのは我々ともう1グループのみであり、合成可能な化学者は限られる。そのような中、我々の開発した合成経路は他のプルマイシン類の合成へと応用できる収束的なものであり、合成有機化学の進歩に資すること大である。

(5) 今後の展望

開発した合成法はプルマイシン類一連の誘導体合成へ応用可能と考えられる。今後はより難易度の高い、側鎖にエポキシドを有する天然物や α -*C*-グリコシドを持つ天然物の合成へと発展させていきたい。さらに、蛍光分子化することでプルマイシン類の生体内での挙動を可視化することができ、そのターゲットや作用機序などの解明などへとつながるケミカルバイオロジー研究への展開も期待できる。

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2件)

- ① K. Kitamura, M. Shigeta, Y. Maezawa, Y. Watanabe, Day-Shin Hsu, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, "Preparation of L-vancosaminie-related glycosyl donors"

J. Antibiot. **2013**, *66*, 131–139. (査読有)
DOI: 10.1038/ja.2013.2

- ② M. Shigeta, T. Hakamata, Y. Watanabe, K. Kitamura, Y. Ando, K. Suzuki, T. Matsumoto, "Efficient Bis-*C*-Aminoglycosylation toward the Synthesis of the Pluramycins" *Synlett*, **2010** 2654–2658. (査読有) DOI: 10.1055/s-0030-1258766.

[学会発表] (計9件)

- ① 朝比奈裕宗、北村圭、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、L-バンコサミン誘導体の α 選択的*C*-グリコシド化反応、日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、3D1-44、立命館大学(滋賀県)
- ② 北村圭、前澤芳彦、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、抗腫瘍性抗生物質サブトマイシンBの全合成、日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、3D1-45、立命館大学(滋賀県)
- ③ 前澤芳彦、北村圭、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、*C*-グリコシド型抗生物質サブトマイシンHの合成研究、日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、3D1-47、立命館大学(滋賀県)
- ④ 北村圭、前澤芳彦、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、プルマイシン類の全合成研究、第54回天然有機化合物討論会、2012年9月20日、34、東京農業大学(東京都)
- ⑤ 北村圭、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、ビス-*C*-グリコシド型抗生物質サブトマイシンBの全合成研究、第101回有機合成シンポジウム、2012年6月6日、1-3、慶應義塾大学(東京都)
- ⑥ 前澤芳彦、北村圭、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、サブトマイシンHの合成研究、日本化学会第92春季年会、2012年3月26日、2E1-28、慶應義塾大学(神奈川県)
- ⑦ 北村圭、前澤芳彦、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、プルマイシン類のアグリコン部の効率的合成、日本化学会第92春季年会、2012年3月26日、2E1-29、慶應義塾大学(神奈川県)
- ⑧ 北村圭、重田雅之、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、プルマイシン類の合成に向けた効率的ビス-*C*-グリコシル化法の開発、日本化学会第91春季年会、2011年、3A1-48、紙上及びweb上
- ⑨ 安藤吉勇、重田雅之、北村圭、松本隆司、鈴木啓介、ナフトキノンモノアセタールのDiels-Alder反応、日本化学会第91春季年会、2011年、3A1-49、紙上及びweb上

[その他]
研究室ホームページ
http://www.chemistry.titech.ac.jp/~org_synth/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 吉勇 (ANDO YOSHIO)
東京工業大学・大学院理工学研究科・助教
研究者番号：40532742

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし