

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24年 5月25日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790006

研究課題名（和文） 有機触媒を活用した環状デプシペプチドの合成

研究課題名（英文） Synthesis of cyclodepsipeptide using organic catalysts

研究代表者

濱嶋 祥就 (HAMAJIMA AKINARI)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：90456591

研究成果の概要（和文）：有機触媒を含めた不斉合成法を活用して異常アミノ酸を多く含む環状デプシペプチドの効率的な合成法の開発を目的とし、抗 HIV 活性を有する Homophymine A と抗結核菌活性を有する Lydiamycin A をその標的とした。Homophymine A の合成では、まず Homophymine A に含まれるすべての異常構成成分を合成した。合成した異常アミノ酸を順次縮合させ、環状部分の合成に成功した。残るは側鎖導入で合成完了は目前となっている。Lydiamycin A の合成では、ピペラジン酸の立体異性体をプロリン触媒による不斉ヒドラジン化反応を用いて作り分け、単離したグループにより提唱された構造を合成することに成功した。

研究成果の概要（英文）：We have been working on the synthesis of functionalized amino acids and naturally occurring cyclodepsipeptides. As part of this research, we would develop an organocatalytic enantioselective synthesis of unusual amino acids. Homophimine A and lydiamycin A were selected as target compounds for this purpose. We have synthesized all constituents of homophimine A and the cyclic part of homophimine A. In the synthesis of lydiamycin A, piperazine acid was stereoselectively synthesized with proline catalyzed hydrazination. We have achieved the synthesis of the proposed structure of lydiamycin A.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：環状デプシペプチド、有機合成、有機触媒、不斉合成

1. 研究開始当初の背景

天然物資源は数多くの特徴的な構造・活性を有する化合物を提供し、多くの医薬品リード化合物を提供してきた。天然物合成は、これらの有用な天然有機化合物を人工的に供給することを可能にするだけでなく、合成中

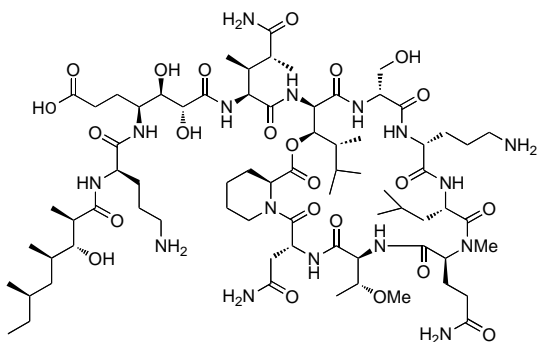
間体などから、より活性の高い化合物を見出す事も可能となる。天然物合成において、特異な構造を合成する過程で予期せぬ副反応や反応性に直面し、そこで新たな反応や概念が生まれることが多々ある。天然物合成は単にもの作りというだけでなく、新規な反応開

発の場としても興味深い分野である。

2. 研究の目的

本研究では有機触媒不斉合成法を活用して異常アミノ酸を多く含む天然由来環状デプシペプチドの効率的な合成法の開発を目的としている。標的としているのは新規抗 HIV 活性を有する Homophymine A と抗結核菌活性を有する Lydiamycin である。これらは種々の異常アミノ酸を有し、不斉合成法の格好のターゲットである。

(1) Homophymine A は 2008 年にニューカレドニアの海綿より単離・構造決定された抗 HIV 活性を持つ環状デプシペプチドである。AIDS は HIV ウィルスに感染する事により CD4 陽性細胞が破壊され免疫力が低下し、日和見感染症・悪性腫瘍・神経障害などを併発し、やがて死にいたる病である。HIV 感染者は、現在でも増加し続けており深刻な問題となっている。1990 年代、抗 HIV 活性をもつ環状デプシペプチド callipeltin、neamphamide、papuamide 類が単離・構造決定され、我々を含む国内外の多くの研究者の興味を引いている。申請者は Homophymine A の特異な構造及び生物活性に興味をもち、これの効率的な合成を目指した。

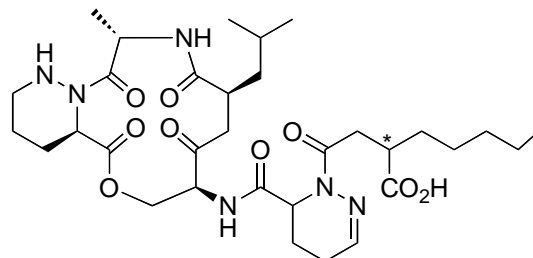


Homophymine A

anti-HIV activity

(2) Lydiamycin 類は 2006 年に *Streptomyces lydicus* より単離・構造決定された抗結核菌作用を持つ 13 員環デプシペプチドである。Lydiamycin の最も特徴的な構造はピペラジン酸ユニットを二つ含むことである。ピペラジン酸の 2 位アミノ基の反応性は極めて低く、酸塩化物の様に非常に活性化された反応種を用いた場合のみ反応することが判っている。この酸塩化物を用いる方法は、安定な酸塩化物が調製可能なアミノ酸に対しては有効であるが、酸に不安定なアミノ酸には適用することは困難である。これがピペラジン酸を含む化合物の合成を困難にする理由である。ピペラジン酸の 2 位アミノ基をアシル化できる穏和な条件を開発することは、ピペラジン酸ユニットを含む環状デプシペプチド類の合成法として大変有用である。この検討のための標的として、13 員環とサイズの小さい Lydiamycin A を選択

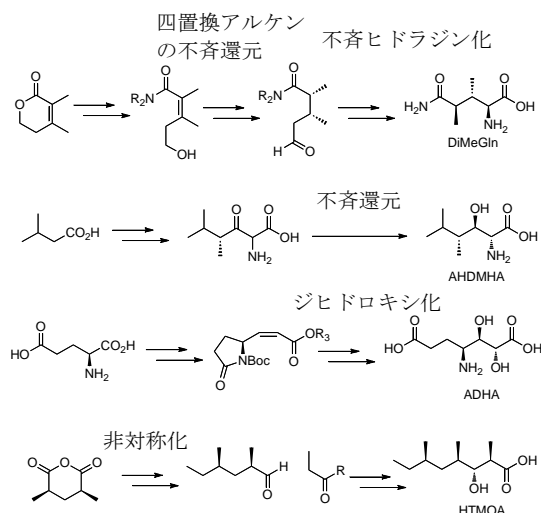
した。また Lydiamycin A の側鎖部分のペンチルスクシン酸、ピペラジン酸部分の立体化学は不明である。申請者は、ピペラジン酸を含む環状ペプチド構築法の確立、及び立体配置の決定のために Lydiamycin A の全合成を目指した。



Lydiamycin A

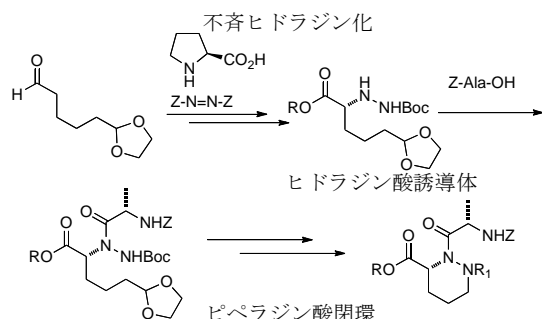
3. 研究の方法

(1) Homophymine A に含まれる異常構成成分 DiMeGln、AHDMA、ADHA、HTMOA を合成する。DiMeGln は、四置換アルケンに対するロジウム触媒を用いた不斉水素化により *anti*-ジメチル基を導入し、プロリン触媒を用いた不斉ヒドラジン化を経てアミノ基を導入することで合成する。AHDMA は、 β -ケトアミノ酸の水素化による動的速度論分割により、 β -ヒドロキシ基を立体選択的に合成する。ADHA はグルタミン酸から誘導可能な *cis*-アルケンに対するジヒドロキシル化により *anti*-ジオール部分を合成する。HTMOA は、*meso* 化合物を酵素により非対称化にすることで光学活性な 1,3-ジメチル化合物を合成する。非対称化した化合物の一方にメチル基を導入し、他方をアルデヒドへと変換した後、*anti*-アルドール反応により炭素鎖を伸長し合成する。



(2) 構造上の特徴である異常アミノ酸ピペラジン酸部位は、プロリンを触媒とした不斉ヒドラジン化反応を鍵反応とし、連続する窒素を導入する。閉環したピペラジン酸の 2 位アミノ基でのアシル化はその立体障害によ

り困難であるとの知見が得られている。そこで、より自由度の大きい鎖状のヒドラジノ酸誘導体に対して縮合する計画を立て、その際に、縮合剤を用いた穏和な条件により縮合した。その後、ピペラジン酸を閉環し2位をアシル化したピペラジン酸とした。



ペンチルスクシン酸は、マレイン酸誘導体からアルキル側鎖を伸長した3置換アルケンを不斉水素化することにより合成する。ペンチルスクシン酸、ピペラジン酸の立体異性体は、それぞれ不斉ヒドラジン化反応、不斉水素化反応を用いて作り分け計4つのジアステレオマーすべてを合成し、これらを組み込んでLydiamycinの立体構造を解明し、全合成を完成する。

4. 研究成果

(1) Homophymine A の合成では、まず Homophymine A に含まれるすべての異常構成成分を合成した。四置換アルケンの不斉還元、プロリン触媒による不斉ヒドラジン化、N-N結合のヨウ化サマリウムによる還元的切断を経た DiMeGln の効率的合成法を確立した。DiMeGln は他の抗 HIV 活性を有するデプシペプチドに共通して含まれるユニットであり、その簡便な合成法の確立は有用である。合成した異常アミノ酸を順次縮合させ、現在、環状部分までの合成に成功している。残るは側鎖導入のみで全合成完成間近である。

(2) Lydiamycin の合成では、異常構成成分であるペンチルスクシン酸、ピペラジン酸の立体異性体をそれぞれ不斉水素化反応、プロリン触媒による不斉ヒドラジン化反応を用いて作り分けることに成功した。(R)-ピペラジン酸を含む環状部分を合成し側鎖を導入することで、単離したグループにより提唱された構造を合成することに成功した。しかし、各種スペクトルは一致せず、構造決定に誤りが有ることが示唆された。そこで、(S)-ピペラジン酸を含む環状部分を合成したところ、天然の Lydiamycin A とより近い NMR スペクトルが得られた。このことから、Lydiamycin A に含まれるピペラジン酸の立体化学を R と推定することができた。側鎖部分を導入し全合成を達成すれば正しい Lydiamycin A の立体配置を決定できると考えられ

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3件)

- (1) Takuya Yokosaka, Akinari Hamajima, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada, Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized γ -Lactams through an Organocatalytic Aza-Michael-Michael Reaction Cascade Using Fumaric Acid Amide Ester as Multi-Reactive Substrates, *Tetrahedron. Letters.*, 査読有, 53, 2012, 1245-1248.
- (2) Yasuhiro Menjo, Akinari Hamajima, Neri Sasaki, Yasumasa Hamada, Asymmetric Aziridination of Cyclic Enones Using Chiral Diamine Catalysts and Its Application to the Total Synthesis of (-)-Agelastatin A, *Organic. Letters.*, 査読有, 13, 2011, 5744-5747.
- (3) Hang Jiang, Takaya Sugiyama, Akinari Hamajima, Yasumasa Hamada, Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Dihydrobenzofurans and 3-Hydroxydihydrobenzopyrans through the Enantioselective Epoxidation of O-Silyl-Protected ortho-Allylphenols, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, 353, 2011, 155-162.

[学会発表] (計7件)

- (1) 大高遵平、瀧嶋祥就、濱田康正、海洋産環状デプシペプチド Homophymine A の全合成研究、日本薬学会第 132 年会 2012 年 3 月 31 日、北海道大学 (北海道)
- (2) 郷原大、瀧嶋祥就、濱田康正、リディアマイシン A の合成研究、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 31 日、北海道大学 (北海道)
- (3) 校條康宏、瀧嶋祥就、濱田康正、有機触媒を用いた不斉アジリジン化を鍵反応とする (-)-Agelastatin A の全合成” 第 100 回有機合成シンポジウム、2011 年 11 月 10 日、早稲田大学国際会議場 (東京都)

- (4) 校條康宏、濱嶋祥就、濱田康正、有機触媒を用いた不斉アジリジン化を鍵反応とする (-)-Agelastatin A の全合成、第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム、2011 年 11 月 7 日、徳島県郷土文化会館(徳島県)
- (5) 大高遵平、濱嶋祥就、濱田康正、抗腫瘍・抗 HIV 活性環状デプシペプチド、HomophymineA の全合成研究第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日 東邦大学(千葉県)
- (6) Akinari Hamajima, Eriko Ushio, Yasumasa Hamada, Synthetic Studies on Papuamide A, 5th International Peptide Symposium, 2010. 12. 8, Kyoto
- (7) Junpei Ohtaka, Akinari Hamajima, Yasumasa Hamada, Synthetic Study on Homophymine A, a potent anti-HIV cyclodepsipeptide, 5th International Peptide Symposium, 2010. 12. 8, Kyoto

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/yakka/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱嶋 祥就 (HAMAJIMA AKINARI)

千葉大学大学院・薬学研究院・助教

研究者番号：90456591