

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16310

研究課題名(和文) 網羅的なグアニジン含有アミノ酸合成を基盤とした高難易度枝分かれペプチドの合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies for antimicrobial stalobacin I

研究代表者

大澤 宏祐 (Kosuke, Ohsawa)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：20774417

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2本のペプチド鎖がN,0-アセタールで架橋された前例のない枝分かれペプチドである抗菌活性スタロバシンIの全合成について検討した。オルトエチル安息香酸に対する金触媒を用いたN,0-アセタール形成反応を見出すことで、シクロプロパンアミノ酸のアミド窒素と3-ヒドロキシバリンの側鎖水酸基との間における立体的に混んだ位置でのN,0-アセタール形成を初めて達成した。また、アジリジン形成と続くマロン酸ジエチルのダブルアルキル化をワンポット反応を鍵として光学活性な多置換シクロプロパンを3工程で得る手法を見出し、スタロバシンIの構成因子である特殊アミノ酸カルノサジン類の短工程かつ拡散的合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中性条件下での触媒的N,0-アセタール形成反応を開発し、かさ高いアミノ酸の連結法を確立することができた。ジペプチド化合物にも適用できるため、枝分かれ構造をもつペプチド天然物やミメティクスへの展開も期待できる。また、立体選択的かつ短工程で供給されたカルノサジン類は、配座自由度が制限されたアルギニン等価体として、カチオン性ペプチド抗生物質の構造活性相関研究に必要なフラグメント供給に大きく貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Synthetic studies for antibiotic stalobacin I were investigated.

Amide/carbamate-linked N,0-acetal formation with bulky amides and alcohols was efficiently performed via a highly reactive and sterically less-hindered acyliminium cation species, which were generated from the corresponding o-alkynylbenzoic acid ester in the presence of a catalytic amount of cationic Ph₃PAuOTf. Our developed methodology was effective to construct bridged substructure between cyclopropaneamino acid and 3-hydroxyvaline to give desired N,0-acetal product in good yield.

In addition, step-economical synthesis of optically active cyclopropane derivative, which is a synthetic intermediate of carnosadines as a component of stalobacin I, was achieved by aziridine formation followed by double alkylation of diethyl malonate in an one-pot operation. Thus, short-step and divergent synthesis of three carnosadine derivatives were achieved from common intermediate.

研究分野：薬系化学

キーワード：全合成 天然物 ペプチド抗生物質 N,0-アセタール グアニジン含有特殊アミノ酸 カルノサジンラクタム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

スタロバシン I (Fig. 1)は、シュードモナス属から単離・構造決定されたペプチド抗生物質であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌に対して強力な抗菌活性を示すことから新規抗菌薬のリード化合物として注目されている(Matsui K. et al. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 6090)。スタロバシン I は、二環性のアルギニン様化合物「カルノサジンラクタム」やヒドロキシアミノ酸などを含む 8 つのアミノ酸残基ならびに α -ヒドロキシ脂肪酸から構成されている。さらに、2 本のペプチド鎖がカルノサジンラクタムのアミド窒素と 3-ヒドロキシイソロイシンの側鎖水酸基との間で N,O-アセタールを介して架橋された前例のない枝分かれ構造を有しており、構造的にも大変興味深い。

一方、スタロバシン I の全合成はこれまで達成されておらず、一部の立体化学は未決定である。カルノサジンラクタムの開環体であるカルノサジン類の合成は数例報告されているものの、立体選択的合成には多段階の変換や煩雑なジアステレオマー分離を要することから供給面で改善の余地がある。さらに、アミノ酸のアミド窒素に対する第三級アルコールを用いた N,O-アセタール構築は、単純な基質でさえその方法論が確立されていない。文献既知の経路になぞって合成されたカルノサジンラクタムを含む数残基の直鎖ペプチドでは抗菌活性が著しく低下することから[皆川ら、特開 2016-27001]、N,O-アセタールによるペプチド架橋構造が活性発現に重要であることが示唆されており、絶対立体配置の決定および構造活性相関研究の両方の観点からスタロバシン I の合成経路の確立が望まれている。

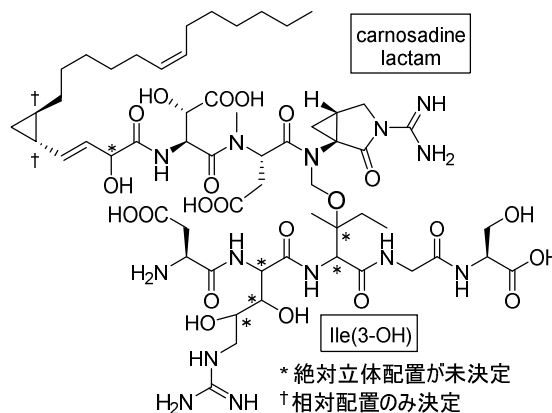


Fig. 1 Chemical structure of stalobacin I.

2. 研究の目的

特異な構造および強力な抗菌活性を有するスタロバシン I について、以下に示す合成的課題を解決することで世界初の全合成を達成し、絶対立体配置の決定や構造活性相関研究に展開可能な合成経路の確立を図る。

- (1) α,α -二置換アミノ酸のアミド窒素と第三級アルコールを有する β -ヒドロキシアミノ酸の側鎖水酸基との間での N,O-アセタール形成反応を開発し、立体的に混んだ位置でのペプチド同士の架橋形成構築法を確立する。
- (2) 構造活性相関研究への展開を志向して、グアニジル基を有する特殊アミノ酸およびその立体異性体の短工程合成を検討する。

3. 研究の方法

系中で発生させたアシルイミニウムカチオン種が立体障害の小さい求電子剤として働くことでかさ高いアルコールと反応すると考え、オルトエチル安息香酸エステルをアシルイミニウムカチオン前駆体とした N,O-アセタール形成反応を検討する。

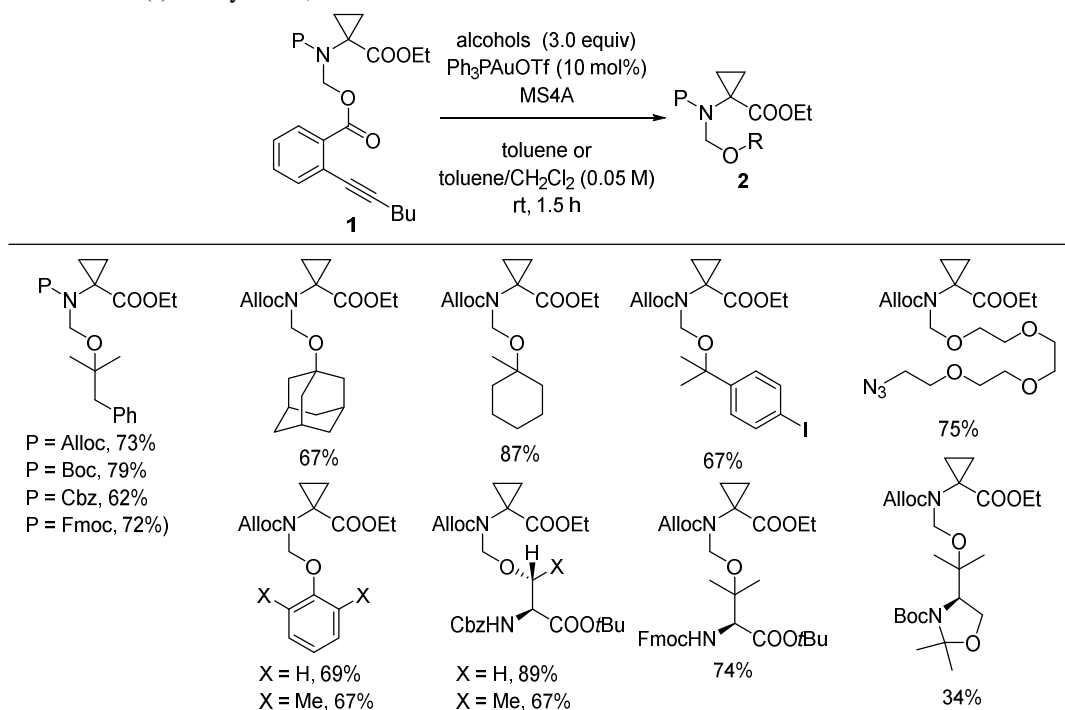
また、申請者が独自に開発している光学活性アジリジンを用いた多置換シクロプロパンのエナンチオ選択的合成をさらに展開して、共通中間体からのカルノサジン類および立体異性体の拡散的合成を行う。

4. 研究成果

- (1) 高活性アシルイミニウムカチオン種を経由した触媒的 N,O-アセタール形成反応の開発

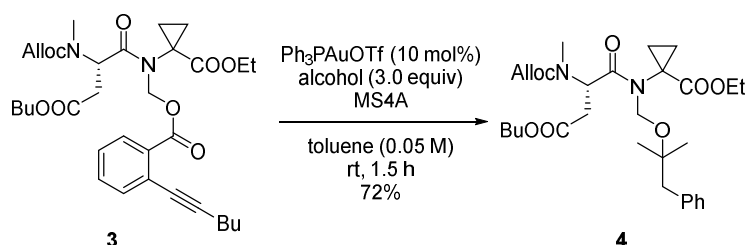
シクロプロパンアミノ酸誘導体 1 をモデル基質とし、金触媒を用いた中性条件下での N,O-アセタール形成を行った。反応条件を精査した結果、トルエンあるいはトルエン - ジクロロメタン混合溶媒中、10 mol% の Ph_3PAuOTf および 3 当量のアミノ酸を作用させることで、所望の N,O-アセタール体 2 を良好な収率で得ることができた (Scheme 1)。本反応の官能基共存性は高く、カップリング反応の起点となるアジド基やヨードフェニル基だけでなく、ペプチド合成で汎用されるカーバメート系保護基や *t*Bu 基も共存可能であった。第三級アルコールや 2,6-キシレノールなどのかさ高いアルコールに加えて、 β -ヒドロキシアミノ酸も求核剤として適用可能であった。特に、従来のクロロメチル化を経由した手法では複雑な混合物を与えた β -ヒドロキシバリン誘導体においても対応する N,O-アセタール体へ高収率で導くことができ、本手法の有用性を示せたといえる。

Scheme 1 Gold(I)-catalyzed N,O-acetal formation of carbamates **1**.



上記の手法で合成した N,O-アセタールに対して、ペプチド伸長のために Alloc 基を除去したところ、脱保護体は不安定でありアミンおよびアルコールへ即座に分解した。そこで、あらかじめアミド結合を構築したジペプチド **3** に対して、確立した条件を適用することで所望の **4** を得ることができた(Scheme 2)。一方、カルノサジンラクトムを含むジペプチドに対して本条件の適用を試みたが、アシルイミニウムカチオン前駆体を調製することができなかった。反応点近傍の立体障害によるものと考え、配座自由度の大きいカルノサジンを含むジペプチドを用いて検討する予定である。

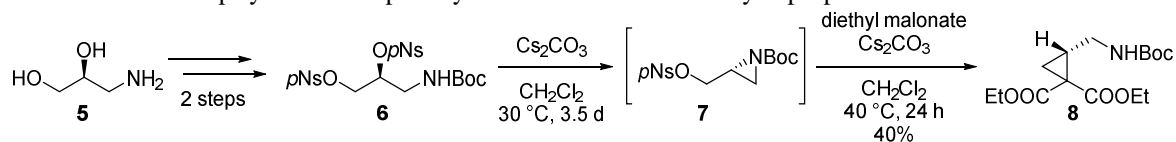
Scheme 2 Gold(I)-catalyzed N,O-acetal formation of dipeptide **3**.



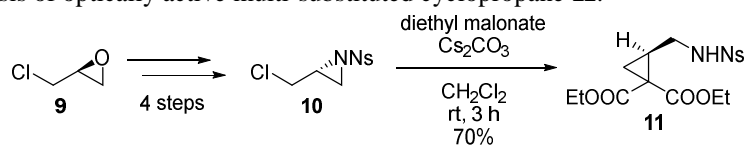
(2) カルノサジン類およびその立体異性体の拡散的合成

市販のアミノプロパンジオール **5** から 2 工程で調製したジノシラート **6** に対して、炭酸セシウムを作用させることでアジリジン **7** とした後、マロン酸ジエチルおよび炭酸セシウムを one-pot で加えることで分子間 - 分子内ダブルアルキル化が一挙に進行し、所望のシクロプロパン **8** に 3 工程で導いた(Scheme 3)。これにより、市販の D-セリンから 7 工程で合成していた従来の経路より工程数を大幅に短縮することに成功した。

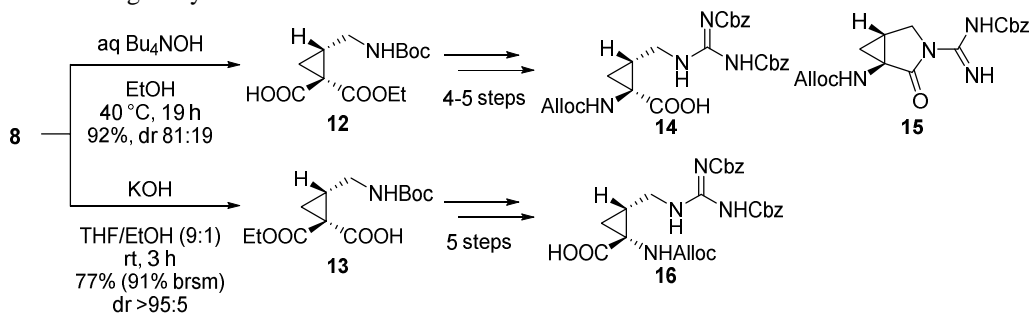
Scheme 3 Short-step synthesis of optically active multi-substituted cyclopropane **8**.



また、市販のエピクロロヒドリン **9** から 4 工程で調製したアジリジン **10** に対して、同様の条件に付したところ、分子間アルキル化における位置選択性が逆転し、**8** のエナンチオマーに相当する **11** を与えるという興味深い知見が得られた(Scheme 4)。

Scheme 4 Synthesis of optically active multi-substituted cyclopropane **11**.

合成した **8** に含まれる 2 つのエトキシカルボニル基は、試薬および溶媒の適切な選択によりそれぞれ加水分解することができ、モノカルボン酸 **12** および **13** を高ジアステレオ選択的に得た。その後、Curitius 転位によるカルボキシル基からアミノ基への変換ならびにグアニジル基の導入を行い、カルノサジン類 **14-16** の合成を全 8-9 工程で達成した。報告されているカルノサジン類の合成と比較して工程数が半分程度に短縮されており、本経路の有用性を示せたといえる。

Scheme 5 Divergent synthesis of carnosadines **14-16**.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ohsawa Kosuke, Ochiai Shota, Kubota Junya, Doi Takayuki	4. 巻 86
2. 論文標題 Gold-Catalyzed Amide/Carbamate-Linked N,O-Acetal Formation with Bulky Amides and Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1281 ~ 1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohsawa Kosuke, Kubota Junya, Ochiai Shota, Doi Takayuki	4. 巻 86
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid Carnosadines via Inter-intramolecular Double Alkylation with Optically Active 2-Methylaziridine Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7304 ~ 7313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00680	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大澤宏祐、落合翔太、窪田隼也、土井隆行
2. 発表標題 金触媒を用いた新規N,O-アセタール構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大澤宏祐、落合翔太、窪田隼也、土井隆行
2. 発表標題 Synthesis of N,O-acetal via gold catalyzed iminium ion formation
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大澤宏祐、落合翔太、窪田隼也、土井隆行
2. 発表標題 アミド窒素に対する金触媒を用いた新規N,0-アセタール構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~hannou/index.html

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------