

機関番号：11301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20710162

研究課題名 (和文) 抗生物質 C-1027 クロモフォアの合成とその生体高分子との相互作用の  
解明

研究課題名 (英文) Synthesis and biological application of antibiotic C1027 chromophore

研究代表者

佐藤 格 (SATO ITARU)

東北大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：80318196

研究成果の概要 (和文)：

極めて強力な抗腫瘍性を示すクロモプロテイン系エンジン抗生物質である C-1027, kedarcidin および maduropeptin について, 9員環エンジンがマクロライド中に配置された複雑な構造を有するアグリコンを構築した。さらに maduropeptin についてはクロモフォアの全合成を達成し, その構造を訂正することが出来た。

研究成果の概要 (英文)：

The chromophores of the chromoprotein antibiotics C-1027, kedarcidin, and maduropeptin feature a unique nine-membered enediyne structure in the *ansa*-macrolide ring and show extremely potent cytotoxicity. Their complicated fused ring systems were synthesized and the total synthesis of (-)-maduropeptin chromophore was achieved, which thereby led to the revision of its stereochemical structure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：エンジン, クロモプロテイン, 全合成, C-1027, ケダルシジン, マデュロペプチン

## 1. 研究開始当初の背景

エンジン抗腫瘍性抗生物質類は, 複雑で不安定な構造を有しながら微生物 (放線菌) の二次代謝産物として自然界にかなり広く存在し, 物理有機化学的にも極めて興味深い構造と活性の相関をもつ。なかでもクロモプロテイン系エンジン抗生物質類である C-1027, kedarcidin および maduropeptin では活性本体であり, 常温でも不安定なエンジンを有するクロモフォアをアポタンパク質によって包接安定化する他に例を見ない

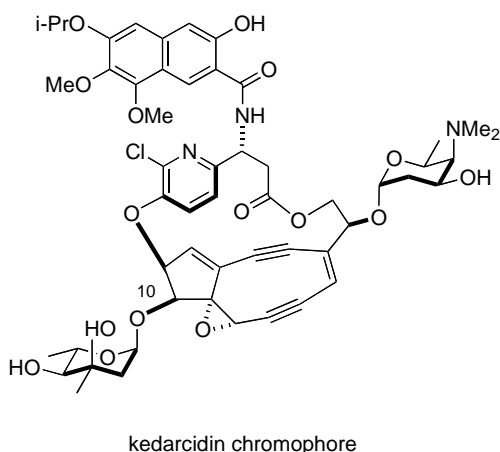
安定化機構を有する。ハーバード大の Myers やスクリップス研の Nicolaou 等がこれらクロモフォアの全合成を競っている中で, 我々の研究グループは, C-1027 や kedarcidin クロモフォアの中心骨格である 9 員環エンジンの合成法の確立および高度に官能化された各フラグメントの連結法の開発を先導的に行ってきた。またこれらのクロモフォアがアポタンパク中で安定化される機構や ESR 常磁性の原因についても明らかにして来た。

## 2. 研究の目的

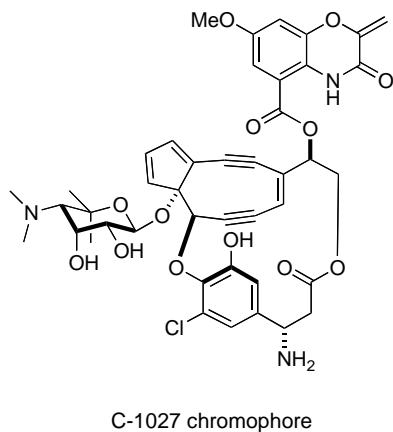
本研究では、これまでに蓄積して来た成果をもとに、いまだ合成されていないC-1027, maduropeptinおよびkedarcidinクロモフォアの完全化学合成法の開発を行う。これらのクロモフォアにおいては不安定なピシクロ [7.3.0]ドデカエンジイン構造が剛直なマクロライド構造中に取り込まれているため、強力かつ官能基選択的なエンジイン形成法を確立するとともに分子の3次元的な構造を意識した合成経路を設定する必要がある。

## 3. 研究の方法

まず、より安定な非共役のエンジイン構造を有するmaduropeptinクロモフォアの合成に取り組み、マクロライド中に取り込まれたピシクロ [7.3.0]ドデカジインに糖鎖が導入された複雑な構造の合成を達成した。次にそれぞれ当研究室で開発したC5-6位間での9員環ジイン形成とここで生じた水酸基を足がかりとした還元的オレフィン化によるエンジインへの変換を利用して高度に官能化された中間体からの共役エンジイン形成を成功させ、C-1027およびkedarcidinクロモフォアの合成を進め



kedarcidin chromophore



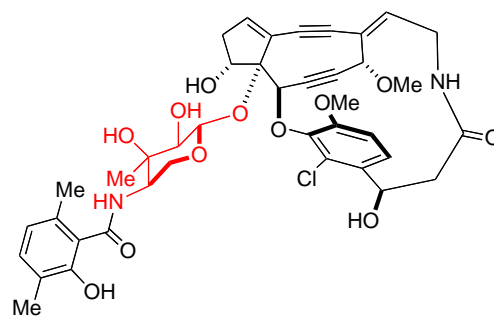
C-1027 chromophore

た。

## 4. 研究成果

### (1) Maduropeptinクロモフォアの全合成と構造改訂

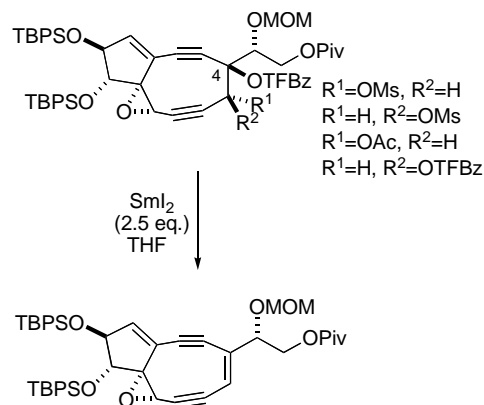
9員環ジインの形成と続くマクロラクタム化によって合成されるアグリコン部に対しシュミット法によるグリコシル化を行い、maduropeptinクロモフォアの提出構造の全合成を達成した。その結果、報告されていた構造が誤りであることが明らかとなった。糖部のアンチポードを有する訂正構造を推定、これを合成してNMRスペクトルを報告されている天然物のそれと比較したところ、完全に一致した。よってmaduropeptinクロモフォアの全合成を達成し、その構造を訂正することが出来た。また、コア部モデルを用い、分子内アミドの求核攻撃により非共役エンジインから共役エンジインが形成し得ることを示した。



revised structure of maduropeptin chromophore

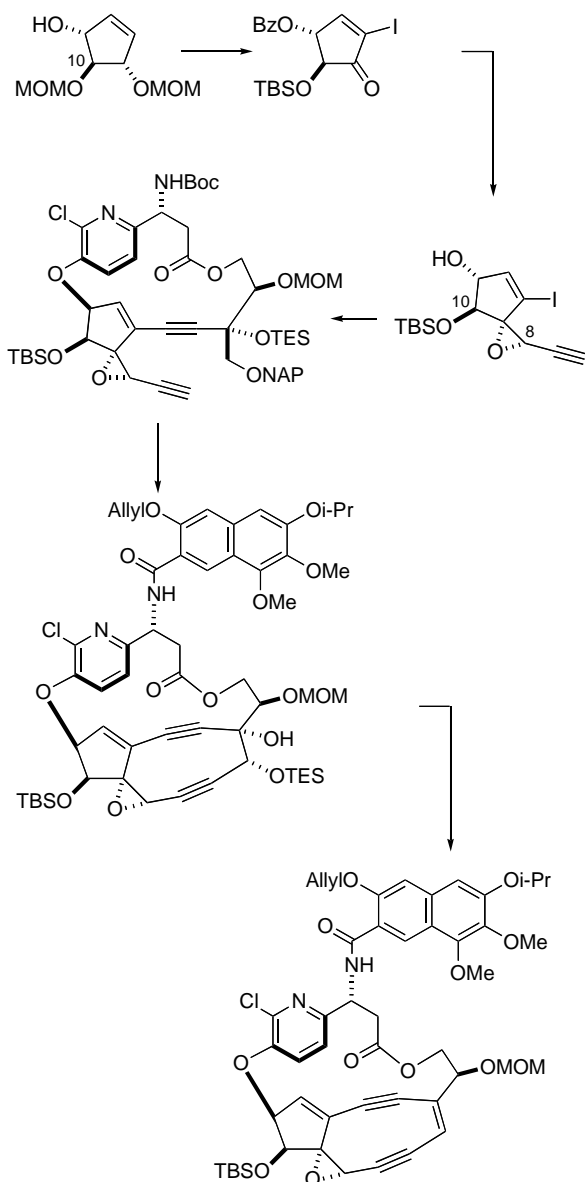
### (2) Kedarcidinクロモフォアアグリコン保護体の合成

Kedarcidinクロモフォアの合成にあたり、エポキシドの導入時期が鍵となる。これまでの実験により、マクロライド構築後のエポキシド形成は極めて困難であることがわかっていった。そのため、エポキシドは合成初期に導入し、これを損なうことなく変換を進める合成経路を設定する必要がある。そこでエポキシド存在下でもエンジインを形成できるように還元的オレフィン化の条件を最適化し、エ



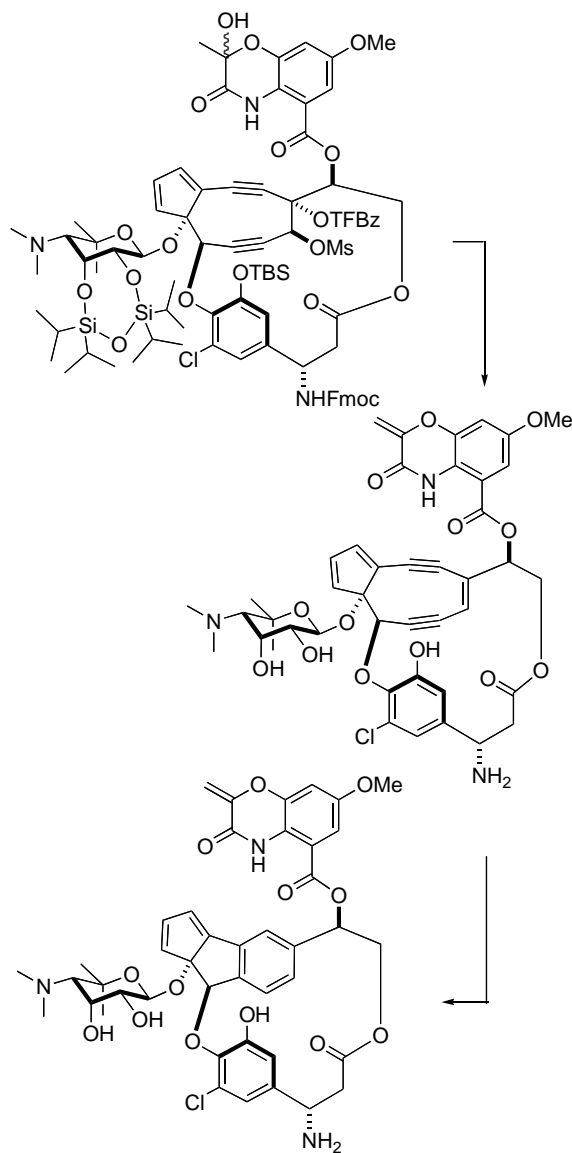
ポキシビシクロ[7.3.0]ドデカエンジイン形成法を確立した。

一方、Myerらにより10位の立体配置が逆である可能性が示唆されている5員環部について、対応した10位絶対配置を有する5員環部を短段階で合成する経路を開発した。得られた5員環部に対しエポキシド形成、マクロライド構築および9員環ジイン形成をを順次行い還元的オレフィン化前駆体とした。最後に前項で開発した還元的オレフィン化によりエンジインを形成してマクロライドと共役エンジインを併せ持つkedarcidinクロモフォアアグリコン保護体の合成に成功し、問題になっていたC10位の天然型立体化学を明確にした。



(3) C-1027クロモフォアの全合成  
単体では最も不安定な置換様式を持つエンジインであるC-1027クロモフォアの全合成に向け、まずアグリコン保護体を合成してその<sup>1</sup>H

NMR測定に成功した。一方、糖部の合成経路の改良により十分な量が供給できるようになった糖部とアグリコン保護体の安定前駆体を連結、エンジイン形成と最終段階の脱保護を行ったところ、C-1027クロモフォアの生成をマススペクトルにより確認することが出来た。さらに全合成後直ちに芳香環化（安定化）して<sup>1</sup>H NMRを測定し、天然物由来の芳香環化物の<sup>1</sup>H NMRと完全に一致すること、即ち構造と立体化学が正しいことを確認した。



### 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：査読あり] (計8件)

- 1) K. Ueda, I. Sato, and M. Hiram, The First Total Synthesis of Gravicycle. *Chem. Lett.*, **41**, 87-89 (2011)

- 2) S. Harada, D. Hayashi, I. Sato, and M. Hirama, Copper(II) Catalyzed *O*-Arylation of Tertiary Alcohols with Arylbismuth(III) Reagents: A Convenient System for Aryl Transfer. *Synlett*, **23**, 405-408 (2011)1) Internal Amide-Triggered Cycloaromatization of Maduropeptin-Like Nine-Membered Eneidyne. Y. Norizuki, K. Komano, I. Sato, and M. Hirama, *Chem. Commun.*, 5372-5374 (2008).
- 3) Practical Synthesis of the C-1027 Aminosugar Moiety, K. Hirai, Y. Tamura, I. Sato, and M. Hirama, *SYNLETT*, 2156-2158 (2010).
- 4) Recent Advances in the Synthetic Studies of Nine-membered Eneidyne Antitumor Antibiotics I. Sato and M. Hirama, *Yuki Gosei J. Syn. Org. Chem. Jpn.* (有機合成化学協会誌、英文版), **68**, 1123-1131 (2010)
- 5) Total Synthesis of Protected Aglycon of Kedarcidin Chromophore. K. Ogawa, Y. Koyama, I. Ohashi, I. Sato, and M. Hirama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 1110-1113 (2009).
- 6) Total Synthesis and Structure Revision of the (-)-Maduropeptin Chromophore. K. Komano, S. Shimamura, Y. Norizuki, D. Zhao, C. Kabuto, I. Sato, and M. Hirama, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 12072-12073 (2009).
- 7) Secure Route to the Epoxybicyclo[7.3.0]dodecadienediyne Core of The Kedarcidin Chromophore. K. Ogawa, Y. Koyama, I. Ohashi, I. Sato, and M. Hirama, *Chem. Commun.*, 6327-6329 (2008).

〔学会発表〕 (計19件)

- 1) 林大介・原田修治・佐藤格・平間正博,  $Ar_3Bi(III)/PhI(OAc)_2$ をアリール化剤とする3級アルコールの銅触媒*O*-アリール化の検討, 日本化学会第92春季年会, 2012年3月25日-28日, 慶應大学日吉キャンパス, 神奈川
- 2) 原田修治・林大介・佐藤格・平間正博, ウスチロキシンドの合成研究, 日本化学会第92春季年会, 2012年3月25日-28日, 慶應大学日吉キャンパス, 神奈川
- 3) 平井啓一朗・小川幸希・佐藤格・平間正博, ケダルシジクロモフォアの全合成研究, 日本化学会第92春季年会, 2012年3月25日-28日, 慶應大学日吉キャンパス, 神奈川
- 4) 山田慧・山口貴也・佐藤格・平間正博, シアノスポラサイドの全合成研究, 日本化学会第92春季年会, 2012年3月25日-28日, 慶應大学日吉キャンパス, 神奈川
- 5) 吉野達也・佐藤格・平間正博, アスペルサイクライド類の全合成研究, 日本化学会第92春季年会, 2012年3月25日-28日, 慶應大学日吉キャンパス, 神奈川
- 6) I. Sato, Synthetic Study of Chromoprotein antibiotics, *Dalian University of Technology-Tohoku University Joint Symposium*, 2011年12月8日大連, 中国
- 7) 平井啓一朗・小川幸希・佐藤格・平間正博, ケダルシジクロモフォアの合成研究, 日本化学会第91春季年会, 2011年3月26日-29日, 神奈川大学横浜キャンパス, 神奈川
- 8) 田村幸男・平井啓一朗・平川文弥・佐藤格・平間正博, C-1027クロモフォアの合成研究, 日本化学会第91春季年会, 2011年3月26日-29日, 神奈川大学横浜キャンパス, 神奈川
- 9) 山口貴也・佐藤格・平間正博, シアノスポラサイドの全合成研究, 日本化学会第91春季年会, 2011年3月26日-29日, 神奈川大学横浜キャンパス, 神奈川
- 10) 佐藤格, 9員環エンジイン系抗生物質の合成研究 (有機合成化学協会奨励賞受賞講演), 第27回有機合成化学セミナー, 2010年9月3日, 神戸
- 11) 田村幸男・川口照子・平井啓一朗・平川文弥・佐藤格・平間正博, C-1027クロモフォアの合成研究, 日本化学会第90春季年会, 2010年3月26日-29日, 近畿大学, 大阪
- 12) 山口貴也・外崎桂樹・佐藤格・平間正博, シアノスポラサイド類の全合成研究, 日本化学会第90春季年会, 2010年3月26日-29日, 近畿大学, 大阪
- 13) 駒野和雄・法月祐太郎・島村賢・佐藤格・平間正博, (-)-マデュロペプチンクロモフォアの全合成と構造改訂, 第51回天然有機化合物討論会, 2009年10月7日-9日, 名古屋市公会堂, 愛知
- 14) 佐藤格, 強力な抗腫瘍活性を有するエンジイン系抗生物質の合成研究化学系学協会東北大会, 2009年9月20日, 郡山
- 15) 平井啓一朗・佐藤格・平間正博, C-1027クロモフォアアミノ糖部新規合成法, 日本化学会第89春季年会, 2009年3月27日-30日, 日本大学理工学部船橋キャンパス, 千葉
- 16) 小川幸希・小山靖人・佐藤格・平間正博, ケダルシジクロモフォアアグリコン保護体の合成, 日本化学会第89春季年会, 2009年3月27日-30日, 日本大学理工学部船橋キャンパス, 千葉
- 17) 法月祐太郎・駒野和雄・佐藤格・平間正博, マクロラクタムを有するマデュロペプチンクロモフォア類似体を用いた共役9員環エ

ンジン形成の研究, 日本化学会第89春季年会, 2009年3月27日-30日, 日本大学工学部船橋キャンパス, 千葉

18) 駒野和雄・佐藤格・平間正博, (-)-マデュロペプチンクロモフォアの全合成と構造改訂, 日本化学会第89春季年会, 2009年3月27日-30日, 日本大学工学部船橋キャンパス, 千葉

19) 小川幸希・小山靖人・吉村文彦・大橋功・佐藤格・平間正博, ケダルシジンクロモフォアアグリコン保護体の合成, 第50回天然有機化合物討論会, 2008年9月30日-10月2日, 福岡国際会議場, 福岡

〔図書〕 (計2件)

- 1) 東北大学理学研究科附属巨大分子解析研究センター年報「(-)-マデュロペプチンクロモフォアの全合成と構造改訂」, 駒野和雄、島村賢、法月祐太郎、趙冬林、甲千寿子、佐藤格、平間正博, 東北大学理学研究科附属巨大分子解析研究センター, p. 11-14 (2010).
- 2) 東北大学理学研究科附属巨大分子解析研究センター年報「マデュロペプチンクロモフォアモデルの芳香環化反応」, 佐藤格、法月祐太郎、駒野和雄、平間正博, 東北大学理学研究科附属巨大分子解析研究センター, p. 11-14 (2008).

〔その他〕

ホームページ

<http://www.ykbsc.chem.tohoku.ac.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 格 (SATO ITARU)

東北大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号: 80318196