

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：72801

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590037

研究課題名(和文) 核酸系抗生物質 caprazamycin の触媒的不斉全合成

研究課題名(英文) Catalytic asymmetric total synthesis of caprazamycin, an anti-tuberculosis antibiotic

研究代表者

渡辺 匠 (WATANABE, Takumi)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所 有機合成研究部・主席研究員

研究者番号：80270544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000 円、(間接経費) 1,200,000 円

研究成果の概要(和文)：構造活性相関研究にも応用可能な抗結核化合物カプラザマイシンの高効率触媒的不斉全合成の確立を目指した。

合成途上鍵となる立体制御には、近年所属研究室で開発された触媒的不斉ニトロアルドール反応、触媒的不斉チオアミドアルドール反応、新規に開発した3-メチルグルタル酸無水物の触媒的不斉アルコール化反応、ジアステレオ選択的イソシアノ酢酸エステルアルドール反応を利用した。また、カプラザマイシンのコア構造でもある天然物カプラゾールの触媒的不斉全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：A study on catalytic asymmetric total synthesis of caprazamycin, an anti-TB antibiotic, was conducted. The synthesis would be applied to structure-activity relationship study on the related compounds.

To install the correct stereochemistries embedded in the structure of caprazamycin, catalytic enantioselective nitroaldol- and thioamide aldol reactions that have been recently reported from the laboratory, newly developed catalytic asymmetric alcoholysis of 3-methylglutaric anhydride, and diastereoselective isocyanacetate aldol reaction were utilized. During course of the study, catalytic asymmetric total synthesis of caprazol was accomplished.

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：全合成 天然有機化合物 触媒的不斉反応 抗結核剤

1. 研究開始当初の背景

最近まで結核は、ともすれば過去の感染症と考えられがちであった。しかしながら現実には、世界総人口の約3分の1が結核菌に感染していると推定されており、そのうち年間約1000万人近くが実際に発症しているとのことである。途上国ではAIDS等、他の感染症患者が複合的に罹患することが問題となっているが、本邦でも度々集団感染が報告されるなど不気味な広がりを見せている。このように結核が再び巷間を騒がせるようになったのは、多剤耐性結核菌の出現と無縁ではないと思われる。驚くことにこれまで40年以上も新たなメカニズムで効果を示す抗結核薬が上市されておらず、これが耐性菌蔓延の一因であることは論を俟たない。

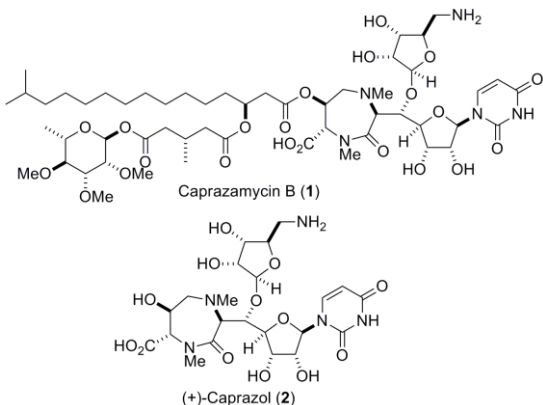


図1. caprazamycin B および caprazol の構造

図1に示した caprazamycin B (1) は、研究代表者の所属機関より2003年に報告された放線菌由来の核酸系抗生物質であり、結核菌に対し良好な抗菌活性を発揮する¹。本化合物は1988年に理研のグループから報告されたペプチドグリカン生合成過程における一酵素であるMraYの阻害剤である liposidomycin² と類似した構造を有するが、同様の機構で抗菌活性を発現しているかは不明であった。caprazamycin は現在、臨床での使用が認められているいずれの抗結核薬とも大きく異なる構造を有しており、作用機序如何では先述の耐性菌にも奏効する医薬へと開発される可能性もある興味深い化合物である。

複雑な構造を有する天然物の生物活性を詳細に調べる目的で自在に類縁体を創出するには純化学合成が最も威力を発揮する。しかしながら caprazamycin 関連化合物の中でこれまで全合成が達成されているのは、産生菌の微量産物である caprazol (2) のみ (北大・松田ら)³ である。そこで、構造活性相関を基軸としたケミカルバイオロジー研究に応用可能な caprazamycin の効率的触媒的不斉全合成法の確立を目指すこととした。

2. 研究の目的

本研究は構造活性相関を基軸としたケミカ

ルバイオロジー研究に応用可能な caprazamycin の高効率触媒的不斉全合成法の確立を目的とする。合成経路においては2中心(多核)不斉金属触媒やソフトなルイス酸とハードなブレンステッド塩基が協調し働く不斉触媒系を積極的に利用し、これらの概念が複雑な構造を有する天然物全合成の効率化に貢献可能なことを示す。また、共存する官能基の種類に対応した条件のチューニングに関するノウハウを蓄積することで、反応の一般性拡張も目指す。

3. 研究の方法

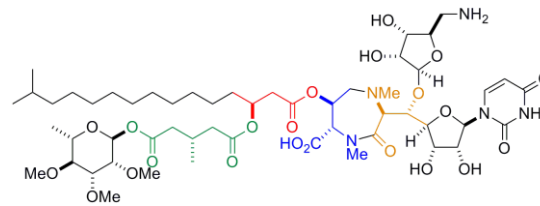


図2. caprazamycin B の全合成において鍵となる立体化学

触媒的不斉反応分野における新たな成果を活用した caprazamycin の効率的全合成を目指す。図2に caprazamycin の純化学合成を行う上で注目される4点の立体化学を示した。すなわち(1) anti-β-ヒドロキシ-α-アミノ酸部位(青)、(2) syn-β-ヒドロキシ-α-アミノ酸部位(橙)、(3) β-ヒドロキシエステル部位(赤)、および(4) 非対称メソジカルボン酸部位(緑)である。

(1) については柴崎の開発した2(多核)中心金属錯体による触媒的不斉 anti-選択的ニトロアルドール反応⁴を利用し、エナンチオおよびジアステレオ選択的構築を試みる。また、(2)はキラルな基質同士のアルドール系反応において、ジアステレオ選択性発現を期待する。(3)に関しては、柴崎の開発した光学活性銅錯体による触媒的不斉チオアミドアルドール反応⁵を用いたエナンチオ選択的合成を検討する。(4)については、3-メチルグルタル酸無水物のアルコリスによるエナンチオ選択的構築を試みる。

4. 研究成果

(1) anti-β-ヒドロキシ-α-アミノ酸部位の立体制御(図2青)

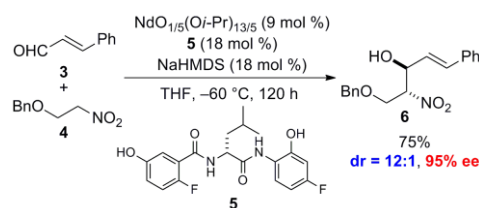


図3. anti-選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応

カプラザマイシン類に特徴的なジアゼパノン環に内在する β -ヒドロキシ- α -アミノ酸構造の立体選択的構築においては、ケイ皮アルデヒド **3** と *O*-ベンジルニトロエタノール **4** を基質とした Nd/Na-アミド配位子 (**5**) 錯体による *anti*-選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を鍵工程とした。-60 °C の反応温度とした際 9 mol % の触媒が必要となったが、120 時間反応を行うことで収率 75%, 95% ee のエナンチオ選択性、および 12:1 の *anti*-選択性にてニトロアルドール成績体 **6** が得られた。なお、-40 °C ではいずれの選択性も大きく損なわれ、また 3 もしくは 6 mol % の触媒量では反応速度が低下した。

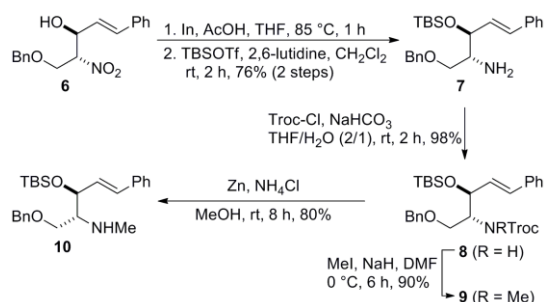


図 4. ニトロアルドール成績体の構造変換

得られた **6** は、数工程で容易に 2 級アミン中間体 **10** へと変換可能であった。後述する caprazol 全合成においては図 4 に示した通り、2 級水酸基は TBS 基で保護される。一方、caprazamycin B 全合成には TES 基を保護基として採用しており、詳細は割愛するが同様に当該 2 級アミン中間体の合成が可能である。

(2) *syn*- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸部位 (図 2 橙)

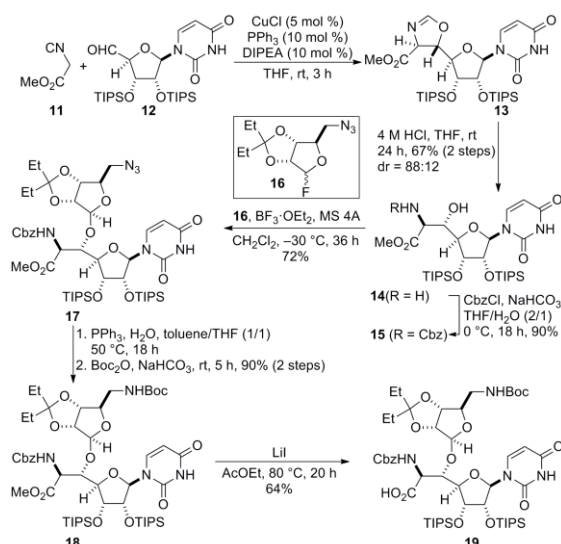


図 5. *syn*- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸部位の立体制御 (図 2 橙) と構造変換

ウリジン部位とジアゼパノン環の接合部形成には **11** および **12** によるジアステレオ選択的イソシアノ酢酸エステルアルドール反応を

適用した。この基質の組み合わせにおける反応速度は極めて高く、トリエチルアミンのような 3 級アミンを用いても室温下短時間で付加環化反応が終了する。但し、ジアステレオ選択性は 1:1 程度であった。そこで銅塩を触媒とする Kirchner の方法⁶を用いることで約 9:1 まで選択性を向上させることができた。良好な立体選択性の発現にはリボースの水酸基を適切に保護する必要があるが、TIPS 基の代わりにイソプロピリデンを用いた際は改良法においても望まないジアステレオマーを優先して与えた。付加体 **13** はオキサゾリン環の開裂、アミノ基の保護を経てその後、松田・市川らの方法³によるアミノリボース部位供与体 **16** とのグリコシル化に付し **17** とした。その後は常法による官能基変換を行うことでカルボン酸中間体 **19** を得た。

(3) β -ヒドロキシエステル部位 (図 2 赤)

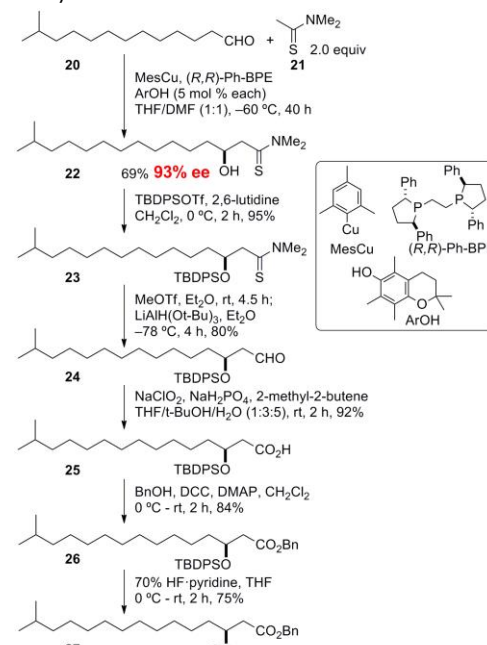


図 6. β -ヒドロキシエステル部位 (図 2 赤) と構造変換

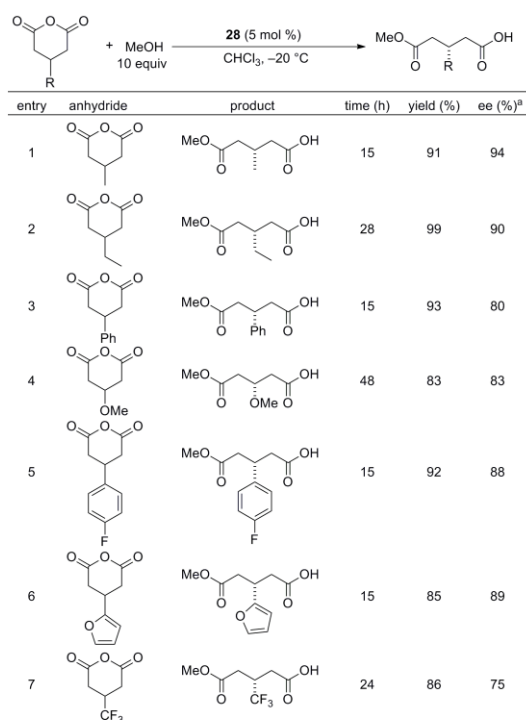
β -ヒドロキシエステル部位については、メシチル銅を用いた第 2 世代触媒による不斉チオアミドアルドール反応^{5b}を長鎖脂肪族アルデヒド **20** および酢酸由来のチオアミド **21** に適用し、93% ee のエナンチオ選択性にて付加体 **22** を得た。付加体のチオアミド部位は、2 級水酸基を TBDPS 基で保護した後にホルミル基へと変換可能であった。更に、官能基変換と保護基の脱着を経てヒドロキシエステル **27** へと導いた。

(4) 非対称化メソジカルボン酸部位 (緑) の立体制御

3-メチルグルタル酸モノエステルの立体選択的構築に関しては、かつては酵素法が頻用されてきたが、我々はより高い基質一般性を求め、触媒法による 3-置換グルタル酸無水物のエナンチオ選択的アルコリスを新たに開

発することとした。過去の例ではアルカロイド等のホモキラルな 3 級アミンを有機触媒として用いたものが主流であり、基質の 3 位の置換基がシリルオキシ基のように比較的高いケースで 90 % ee 以上の優れた選択性を示す系も存在する⁷。但し、アルカロイドを用いる限りにおいて、逆の絶対立体配置を持つ生成物を得る際には擬エナンチオマーの関係にある触媒を利用することとなり、必ずしも同様の反応性・立体選択性が保障されない、原理上避け難い欠点を持つ。更に今回の合成では基質は 3-メチルグルタル酸無水物となるが、従来の触媒法で高いエナンチオ選択性を与える系は報告されていない。

そこで所属研究室で過去に開発されてきた金属-キラル配位子錯体を対象にスクリーニングを行った結果、松永・柴崎が開発し現在は市販されているニッケル-光学活性シッフ塩基 2 核錯体⁸が良好な立体選択性で当該反応を進行させることがわかった (図 7)。40 時間の反応で単離収率 91%, 94% ee のエナンチオ選択性で対応するモノメチルエステルを得ることができた。これは同一基質の組合せで実施された触媒的不斉非対称化反応においてこれまでで最も高いエナンチオ選択性である。なお、他の 1 級アルコールを求核剤とした場合でもメタノールとほぼ同様のエナンチオ選択性を示す。残念ながら 2 級アルコールでは反応が進行しなかった。



^a ee was determined by HPLC method using chiral column.

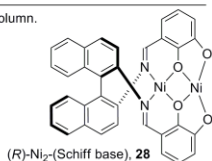


図 7. ニッケル-光学活性シッフ塩基二核錯体による 3-置換グルタル酸無水物の触媒的不斉メタノリシス

実際の合成では図 8 のようにベンジルアルコールを求核剤とし、S 体のシッフ塩基錯体を用い、88 % ee にて対応するモノベンジルエステル 30 を得た。残されたカルボキシル基は既報に従い合成したラムノース誘導体 29 のアシルグリコシドへと変換し 31 とした。続く脱保護によりカルボン酸 32 へと導いた後に、先に合成した 2 級アルコール 27 と山口法によりエステル化を行うことで、側鎖部位 (western zone) 中間体 33 を得た。後の合成にはカルボン酸 34 を用いる予定である。

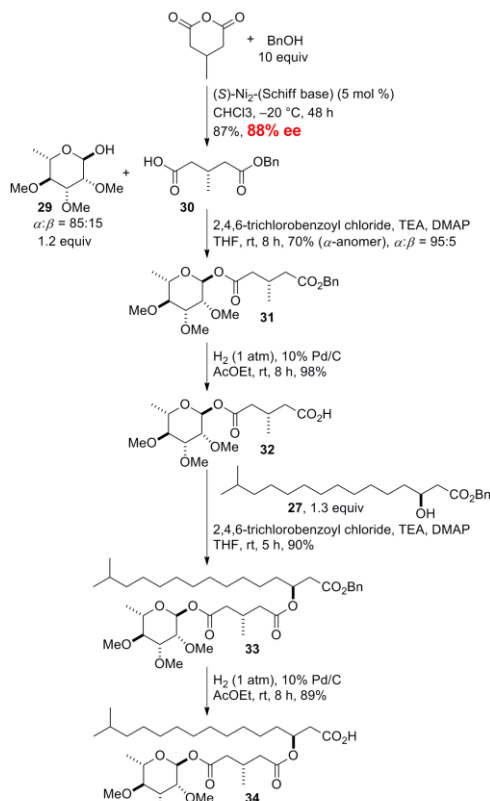


図 8. 側鎖部位 (western zone) の合成

(5) (+)-caprazol の触媒的不斉全合成

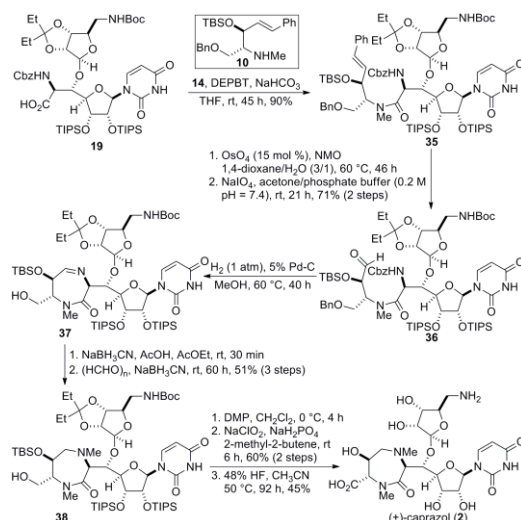


図 9. (+)-caprazol の触媒的不斉全合成

caprazamycin の全合成に先立ち、(+)-caprazol の触媒的不斉全合成の完成を目

指した. 先に合成したカルボン酸 **19** と 2 級アミン **10** は DEPBT を縮合剤として対応するアミドへと誘導し **35** とした. このベンジリデン部位は酸化的開裂によりホルミル基へと変換し, ジアゼパノン前駆体 **36** を得た. ここにメタノール中 5% Pd-C を作用させ水素雰囲気下 50 °C に加温すると, Cbz 基および Bn 基が除去されると共にアミノ基とホルミル基が縮合し, 環状イミン **37** が形成される. このイミンをシアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元しジアゼパノン環を構築した. 本条件下では, 関連化合物の類似反応でしばしば問題となったウラシルの還元が回避される. 更に 2 級アミンのメチル化によりカプラゾールの全骨格を有する中間体 **38** を得た後, 1 級アルコールのカルボン酸への酸化と全保護基の除去を行い, (+)-caprazol (**2**) の触媒的不斉合成を達成した. 合成サンプルは物理化学的性状に関して天然由来のそれと完全に一致した.

(6) caprazamycin の触媒的不斉合成に向けて

caprazamycin の触媒的不斉合成の完成を目指すに当たりジアゼパノン環上の 2 級水酸基に関し, ウリジン環上の水酸基に優先して選択的に脱保護を行う必要がある. TBS 基の場合, **38** から **2** への脱保護条件においても当該保護基の除去が TIPS 基とほぼ同等の速度で進行することが判明したので, より反応性の高い TES 基を利用することとした.

中間体 **38** の TBS 基の代わりに TES 基を導入したものはほぼ同一の合成ルートにより調製可能であった. ここで HF·pyridine は選択的にジアゼパノン環上の脱シリル化を進行させることを見出し, 約 60% の収率で所望の 2 級アルコールを得た. 現在までのところ, western zone の導入には至っていないが, ジアゼパノン環上のカルボン酸の保護も検討しながらこれを達成し, caprazamycin の合成を完成させるべく現在も鋭意検討中である.

また, ウリジン部位およびジアゼパノン環と, caprazamycin 関連化合物を特徴づける部分構造の立体選択的構築に道筋が付いたことから, 本合成を基盤とした構造活性相関研究, ならびにケミカルバイオロジー研究に既に着手している.

※参考文献

1. Igarashi, M. *et al.*, *J. Antibiot.*, **2003**, *56*, 580.
2. Isono, K. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4416.
3. Ichikawa, S. and Matsuda, A. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 569.
4. Kumagai, N. and Shibasaki, M. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13860.
5. (a) Kumagai, N. and Shibasaki, M. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18244. (b) Kumagai, N. and Shibasaki, M. *et al.*, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6539.

6. Kirchner, K. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8641.
7. Song, C. E. *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 2211.
8. Matsunaga, S., Shibasaki, M. *Synthesis* **2013**, *45*, 421.

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. Gopinath, P., Wang, L., Abe, H., Ravi, G., Masuda, T., *Watanabe, T., *Shibasaki, M. Catalytic asymmetric total synthesis of (+)-caprazol. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3364-3367, 10.1021/ol501397b. (査読有)
2. Gopinath, P., *Watanabe, T., *Shibasaki, M. Studies on catalytic enantioselective total synthesis of caprazamycin B: construction of the western zone. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 9260-9267, 10.1021/jo301803h. (査読有)
3. Gopinath, P., *Watanabe, T., *Shibasaki, M. Catalytic enantioselective desymmetrization of *meso*-glutaric anhydrides using a stable Ni₂-Schiff base catalyst. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1358-1361, 10.1021/ol3002078 (highlighted in *SYNFACTS* **2012**, *8*, 638). (査読有)

[学会発表] (計 9 件)

1. Gopinath Purushothaman, Ravi Gandamala, 舛田岳史, 渡辺 匠, 柴崎正勝, 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 28 日, 熊本大学・黒髪キャンパス (熊本市).
2. Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Takashi Masuda, Gandamala Ravi, Masakatsu Shibasaki, Study on catalytic asymmetric total synthesis of caprazamycin B, 18th European symposium on organic chemistry, 2013 年 7 月 8 日, Palais du Pharo (Marseille, France).
3. Gopinath Purushothaman, 舛田岳史, 渡辺 匠, 柴崎正勝, Studies on catalytic enantioselective total synthesis of caprazamycin B, 第 103 回有機合成シンポジウム, 2013 年 6 月 6 日, 慶應義塾大学薬学部・芝共立キャンパス (東京都港区).
4. Gopinath Purushothaman, 舛田岳史, 渡辺 匠, 柴崎正勝, Studies on catalytic enantioselective total synthesis of caprazamycin B, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 30 日, パシフィコ横浜 (横浜市).
5. プルショタマン ゴピナス, 渡辺 匠, 柴崎正勝, 抗結核活性を有する核酸系抗生物質 caprazamycinB の触媒的不斉合成研究, 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012 年 11 月 5 日, タワーホール船堀 (東京都江戸川区).
6. Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath,

- Takashi Masuda, Masakatsu Shibasaki,
Study on catalytic asymmetric total synthesis
of caprazamycin B, 第6回武田科学振興財
団薬科学シンポジウム, 2012年9月13
日, 武田薬品工業(株)研修所(吹田市).
7. Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath,
Masakatsu Shibasaki, Study on catalytic
asymmetric total synthesis of caprazamycin
B, 19th International conference on organic
synthesis, 2012年7月4日, Melbourne
Convention & Exhibition Centre (Melbourne,
Australia).
8. 渡辺 匠, プルシヨタマン ゴピナス、柴
崎正勝, Caprazamycin B の触媒的不斉合
成研究: 1,2-*syn*-アミノアルコール部位の
立体選択的構築, 日本薬学会第132年会,
2012年3月30日, 北海道大学・札幌キ
ャンパス(札幌市).
9. Gopinath Purushothaman, 渡辺 匠, 柴崎
正勝, Progress towards the catalytic
enantioselective total synthesis of
caprazamycin B: Synthesis of the western
zone, 日本薬学会第132年会, 2012年3
月29日, 北海道大学・札幌キャンパス(札
幌市).

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.bikaken.or.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 匠 (WATANABE, Takumi)

(公財) 微生物化学研究会・微生物化学研
究所 有機合成研究部・主席研究員

研究者番号: 80270544

(2) 研究分担者

柴崎 正勝 (SHIBASAKI, Masakatsu)

(公財) 微生物化学研究会・微生物化学研
究所・所長

研究者番号: 30112767

(3) 連携研究者

阿部 光 (ABE, Hikaru)

(公財) 微生物化学研究会・微生物化学研
究所 有機合成研究部・研究員

研究者番号: 10462269