

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 28 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590020

研究課題名(和文) グリコシル結合軸の回転の制御に基づく新規糖含有生理活性物質の創製

研究課題名(英文) Development of bioactive compounds containing sugar moiety

## 研究代表者

高橋 秀依 (Takahashi, Hideyo)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：10266348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：天然から得られたトポイソメラーゼ阻害を有する活性物質であるレベッカマイシンの誘導体の化学合成をおこなった。糖を含有するレベッカマイシンの立体構造に興味を持ち、NMRやX線結晶解析などを用いて調べた。また、合成の過程において、インドロカルバゾールにグリコシル化を行う方法について検討し、温和な中性条件下で進行する光延反応を利用したグリコシル化反応を開発した。本法では、異なる溶媒を用いることによって、グリコシル結合の立体選択性を制御できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The total synthesis of Rebeccamycin and its derivatives was investigated. The synthesized derivatives were analyzed by NMR and X-ray crystallography to elucidate their conformations.

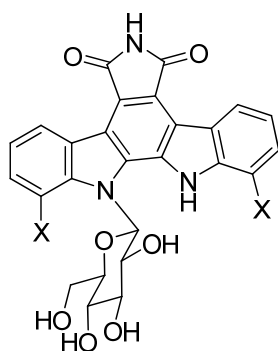
In the course of the project, the new glycosylation utilizing Mitsunobu reaction was developed. The glycosylation was proceeded under neutral conditions. It was revealed that the stereoselectivity was controlled by the polarity of the organic solvents.

研究分野：医薬化学

キーワード：軸不斉 糖化学 立体化学 グリコシル化

### 1. 研究開始当初の背景

糖類を含有する天然物は数多く存在するが、それらの立体構造について詳細に調べた報告は少なく、特に、軸不斉という観点から検討した例はなかった。また、ヘテロ環のN-グリコシル化についても、温和な条件で進行するものがなく、立体化学の選択性も低かったため、これらを改善する必要があった。さらに、プロモレベッカマイシンについては、全合成が報告されていない状況であった。



X=Cl: Rebeccamycin  
X=Br: Bromorebeccamycin

### 2. 研究の目的

本研究では、糖を含有する天然物の立体構造を明らかにし、その生理活性との関連性に基づき、活性なコンホメーションを見出すことを第一の目的とした。また、その過程で、温和な反応条件下で進行するグリコシル化反応を開発する必要があり、特に立体化学の制御を可能にするグリコシル化法の開発もめざした。

### 3. 研究の方法

初めにヘテロ環のグリコシル化反応について検討した。これまでに報告されているヘテロ環のグリコシル化反応は、強い酸性もしくは塩基性条件を用いることが多く、また、立体選択性も十分ではなかった。

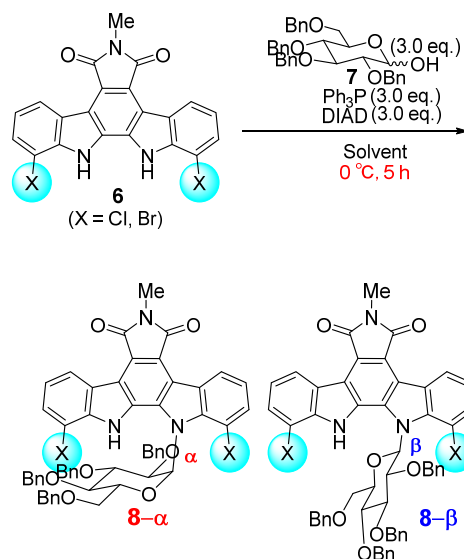
そこで、中性条件下で進行する温和なグリコシル化反応を開発すべく、研究に着手した。いくつかの反応を試みた結果、光延反応を応用することによって温和なグリコシル化が進行することを見出した。特に、立体選択性が溶媒によって異なることがわかった。例えば、ジクロロメタンのような極性の低い溶媒とエーテルのような極性の高い溶媒を使い分けることによって、 $\alpha$ -グリコシドと $\beta$ -グリコシドを作り分けることができる。この方法を用いて、これまで合成が難しかったレベッカマイシンのグリコシル化体の合成に成功した。また、プロモレベッカマイシンは、天然物として報告され、レベッカマイシ

ンと同様な抗腫瘍活性が報告されているが、その全合成はなされていなかった。今回、糖の保護基がついたままではあるが、プロモレベッカマイシンの誘導体の合成にも成功した。

このようにして合成されたレベッカマイシンの誘導体について、VT NMRを用いて立体構造を検討した。温度を変えて測定してもスペクトルに変化がなく、レベッカマイシン誘導体は、特定のコンホメーションに偏った立体構造をとっていることがわかった。NOESYスペクトル測定によって、おそらくインドロカルバゾール部位のかなり近い位置に糖が存在する、closed型のコンホメーションをとっていると予想される。今後、このコンホメーションと生理活性との相関性を比較検討していく予定である。

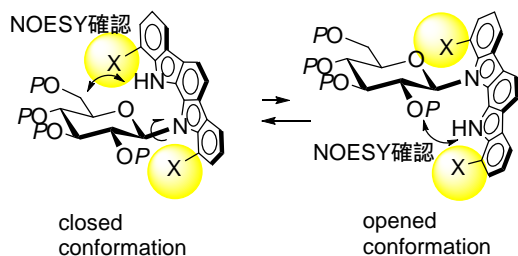
### 4. 研究成果

温和なグリコシル化反応として、光延反応を応用した。特に、溶媒の極性を変えることで、及び立体選択性を制御できることを見出した。



このグリコシル化反応を用いて、インドロカルバゾールをグリコシル化し、抗腫瘍活性を示すレベッカマイシン、及び、その誘導体である天然物のプロモレベッカマイシンの化学合成を行った。糖の保護基の脱保護が未検討ではあるが、概ね全合成の道筋がたった。

さらに、レベッカマイシン誘導体の溶液中での立体構造をVT NMRを用いて検討し、グリコシル化体及びグリコシル化体の両方において、糖がインドロカルバゾールの近傍にいる、いわゆるclosed型のコンホメーションをとることを明らかにした。



以上のような成果は、国内外ともに報告例がなく、新規性及び独創性に優れている。特に、中性条件下で行う光延反応のグリコシル化反応への応用は、これまで限られた糖について検討され、立体選択性についての検討も十分には行われていなかった。今回、汎用性が高いグリコシル化反応を開発できた点は、世界的にも高く評価されると考えている。

今後は、レベッカマイシン及びプロモレベッカマイシンの立体構造と生理活性の相関について精査し、活性コンホメーションを明らかにする予定である。

## 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 12 件)

Isolation of atropisomers of N-benzoyl pyrrole and imidazole. Takahashi, Yuka; Wakamatsu, Shintaro; Tabata, Hidetsugu; Oshitari Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. *Synthesis* **2015**, 47, in press. DOI: 10.1055/s-0034-1380537 [査読有]

N-Benzoyl-1,5-benzothiazepine and its S-oxide as vasopressin receptor ligands: Insight into the active stereochemistry around the seven-membered ring. Yoneda, Tetsuya; Tabata, Hidetsugu; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**, 58, 3268-3273. [査読有]

Development of a therapeutic agent for Menkes disease: solubilization of copper-disulfiram complex. Hoshi, Yujiro; Tani, Norihiko; Tabata Hidetsugu; Wakamatsu, Shintaro; Munakata, Masatoshi; Maruyama, Kazuo; Kodama, Hiroko; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. *Yakugaku Zasshi* **2015**, 135, 493-499. [査読有]

Crystallization-induced diastereomeric transformation of N-2'-*t*-butyl-6'-iodobenzoyl-3-bromocarbazole. Kayama, Susumu; Tani, Norihiko; Takahashi, Yuka; Tabata, Hidetsugu; Wakamatsu, Shintaro; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2014**, 62, 836-838. [査読有]

N-Benzoyl- and

N-sulfonyl-1,5-benzodiazepines: Comparison of their atropisomeric and conformational properties. Yoneda, Tetsuya; Tabata, Hidetsugu; Nakagomi, Jun; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79, 5717-5727. [査読有]

A complete gear system in N-benzoyl-carbazole derivatives. Tabata, Hidetsugu; Kayama, Susumu; Takahashi, Yuka; Tani, Norihiko; Wakamatsu, Shintaro; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. *Organic Letters* **2014**, 16, 1514-1517. [査読有]

Structural basis of preferential binding of fucose-containing saccharide by the Caenorhabditis elegans galectin LEC-6. Makyio, Hisayoshi; Takeuchi, Tomoharu; Tamura, Mayumi; Nishiyama, Kazusa; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki; Arata, Yoichiro; Kasai, Ken-ichi; Yamada, Yusuke; Wakatsuki, Soichi; Kato, Ryuichi. *Glycobiology* **2013**, 23, 797-805. [査読有]

Stereochemistry of 1,5-benzodiazepin-4-one S-oxide: Insight into the stereogenic elements at the sulfur atom and axis. Tabata, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78, 6264-6270. [査読有]

Conformation and atropisomeric properties of indometacin derivatives. Wakamatsu, Shintaro; Takahashi, Yuka; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Tani, Norihiko; Azumaya, Isao; Katsumoto, Yukiteru; Tanaka, Takeyuki; Hosoi, Shinzo; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. *Chemistry-A European Journal* **2013**, 19, 7056-7063. [査読有]

Mammalian galectins bind galactose 1-4 fucose disaccharide, a unique structural component of protostomial N-type glycoproteins. Takeuchi, Tomoharu; Tamura, Mayumi; Nishiyama, Kazusa; Iwaki, Jun; Hirabayashi, Jun; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki; Arata, Yoichiro; Kasai, Ken-ichi. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2013**, 436, 509-513. [査読有]

Active conformation of seven-membered-ring benzolactams as new ACAT inhibitors: Latent chirality at N5 in the 1,5-benzodiazepin-2-one nucleus. Tabata, Hidetsugu; Wada, Naoya; Takada, Yuko; Nakagomi, Jun; Miike, Tomohiro; Shirahase, Hiroaki; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Chemistry-A European Journal* **2012**, 18, 1572-1576. [査読有]

The effect of sleep restriction and psychological load on the diurnal metabolic changes in tryptamine-related compounds in human urine. Minami, Masayasu; Takahashi, Hideyo; Sasaki, Tsukasa; Matsumoto, Shun;

Sakai, Kazuhiro; Inagaki, Hirofumi, Yamano, Yuko; Miyake, Hirotsugu. *Environmental Health and Preventive Medicine* **2012**, *17*, 87-97. [査読有]

(3)連携研究者  
なし

〔学会発表〕(計3件)

若松真太郎、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依 「レベッカマイシン誘導体の立体構造の解明」日本薬学会第135年会平成27年3月25日～3月28日 神戸学院大学(神戸)

若松真太郎、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依 「レベッカマイシン誘導体の新規合成法の開発と立体構造の解明」第32回メディシナルケミストリーシンポジウム平成26年11月26日～11月28日 神戸国際会議場(神戸)

高橋由佳、嘉山奨、若松真太郎、田畑英嗣、夏苺英昭、高橋秀依 「アゾール類のN-アシル体の立体構造」第40回反応と合成の進歩シンポジウム 平成26年11月10日～11月11日 東北大学川内萩ホール(仙台)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 秀依 (Takahashi, Hideyo)

帝京大学薬学部・教授

研究者番号：10266348

(2)研究分担者

なし