



Title	核酸系抗生物質の合成研究
Author(s)	市川, 聡; Ichikawa, Satoshi
Citation	薬学雑誌, 126(8), 579-595
Issue Date	2006-08
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/14841
Type	journal article
File Information	yakugaku126-8.pdf



核酸系抗生物質の合成研究

市川 聡

Synthetic Study of Nucleoside Antibiotics

Satoshi ICHIKAWA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Kita-12, Nishi-6,
Kita-ku, Sapporo City 060-0812, Japan

(Received May 11, 2006)

Some of nucleoside antibiotics include complex structures as well as sensitive functionality, which are challenging targets for organic chemists. Among complex nucleoside antibiotics, there are also good drug candidates because they possess a variety of interesting biological properties. Herbicidin B and fully protected tunicaminylluracil, which were undecose nucleoside antibiotics, were synthesized using a samarium diiodide (SmI_2) mediated aldol reaction with the use of α -phenylthio ketones as enolate sources. The characteristics of the SmI_2 -mediated aldol reaction are that the enolate can be regioselectively generated and the aldol reaction proceeds under near neutral condition. This reaction is proved to be a powerful reaction for the synthesis of complex nucleoside antibiotics. The synthesis of caprazol, the core structure of caprazamycins, was conducted by the strategy including β -selective ribosylation without using a neighboring group participation and the construction of a diazepanone by a modified reductive amination. Our synthetic route would provide a range of key analogues with partial structures to define the pharmacophore, which can be a lead for the development of more effective anti-bacterial agents.

Key words—nucleoside antibiotics; samarium diiodide; aldol reaction; herbidicins; tunicaminylluracil; caprazol

1. はじめに

ヌクレオシドやヌクレオチドは遺伝情報の保存・発現を司る DNA・RNA の構成成分であるばかりでなく、補酵素や細胞内情報伝達物質などとして機能したり、細胞内代謝やエネルギー供与にも関与し、多彩かつ重要な役割を担っている。天然から見出された核酸系抗生物質は、このような機能に関連した多種多様な生物活性を有する化合物が多く、抗ガン、抗ウイルス、抗菌、抗真菌剤開発を行う上で格好のリードである。^{1,2)} また核酸系抗生物質には特異な構造を有するものもあり、有機合成化学の標的化合物として取り上げられ、多くの合成研究が行われている。³⁾ 核酸塩基、糖、アミノ酸、リン酸、脂肪酸等が縮合した構造を有するために高度に極性官

能基化されているものが多いのが核酸系抗生物質の特徴の1つであり、その合成には単離・精製の煩雑さや分解性の問題を克服しなければならない。いわば他の天然物と比較して、「手を着け難い」分子群の1つであると言える。ポリエーテル系・ポリケチド系に代表される天然物の合成研究は盛んに行われ、熟成期にあると言えるなかで、極性官能基化された化合物の合成も避けては通れない領域である。

われわれは核酸系抗生物質の生物活性とその構造に興味を持ち、創薬に展開することを視野に入れてその合成研究を行ってきた。⁴⁾ 本稿では herbidicin B, tunicaminylluracil 及び caprazol に関する合成研究を順に述べる。

2. 核酸系抗生物質の合成研究

2-1. Herbicidin 類の全合成^{5,6)} Herbicidin 類 (Fig. 1, 1a—c) は 1976 年に三共株式会社により *Streptomyces saganonensis* から単離された抗生物質であり、イネの枯葉病の原因菌である *Xanthomonas oryzae* の増殖抑制活性を有するため、単胚葉植物、特にイネを栽培する際の除草剤として有望視さ

北海道大学大学院薬学研究科(〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 6 丁目)

e-mail: ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp

本総説は、平成 17 年度日本薬学会北海道支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

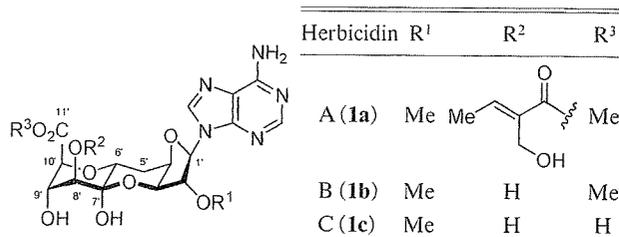


Fig. 1. Structure of Herbicidins

れた化合物である。⁷⁻¹¹⁾ これらの化合物は核酸塩基としてアデニンを有し、さらに11炭糖であるウンデコースとN⁹-グリコシル結合している。このウンデコース部は、分子内ヘミケタール構造を含む三環性フラノピラノピラン骨格を形成し、7'位から連続する4つの置換基がアキシャル位に配置した特異なものである。筆者らの合成研究に先立って数グループによりその合成研究が行われているが、その全合成は達成されていなかった。¹²⁻¹⁷⁾ これらの合成研究においては、C1'-C5'位に相当するフラノース誘導体とC6'-11'位に相当するピラノース誘導体を5',6'位間で連結する方法が直接的であり、Gallagherらによりキシロフラノース-5-アルデヒド体とピラノース由来エノラートを用いたアルドール反応等が報告されている。¹⁵⁻¹⁷⁾ しかし本反応をアデノシン5'-アルデヒド体に適用した場合、アデノシン5'-アルデヒド体の分解が起きるのみで望みとするアルドール成績体が得られない。これはヌクレオシド5'-アルデヒド体一般に見られる性質であり、酸性又は塩基性条件下で容易に4'位の異性化や脱離反応が進行する。そのため、ヌクレオシド5'-アルデヒド体を基質とした反応を行う際には、しばしば温和な条件の選択が重要となる。さらに求核剤となるピラノース由来エノラートの調製にも問題点があった。すなわち、2-ウロース $\mathbf{2}$ を塩基を用いて脱プロトン化を行った場合、3-位での脱プロトン化が速度論的にも熱力学的にも優先し、望みとする1-エノラートは生成しない (Scheme 1)。われわれは既にヨウ化サマリウムを用いる炭素-炭素結合形成反応が、ヌクレオシド化学に有効であることを示してきた。¹⁸⁻²¹⁾ ヨウ化サマリウムは強力な1電子還元能と強いLewis酸性を有し、カルバニオンやラジカルを活性種とする多彩な炭素-炭素結合形成反応に有効である。²²⁾ さらにヨウ化サマリウムの最大の特徴の1つである中性かつ温和な反応条件は、ヌ

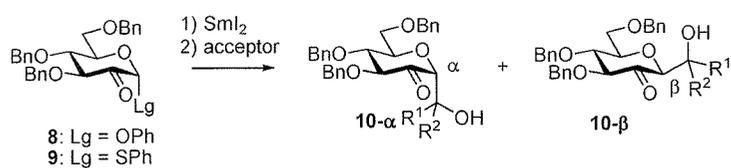
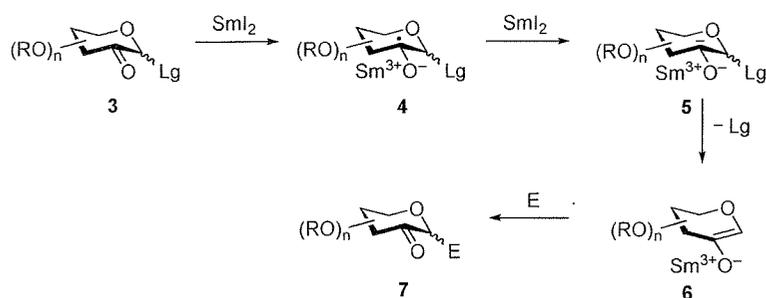
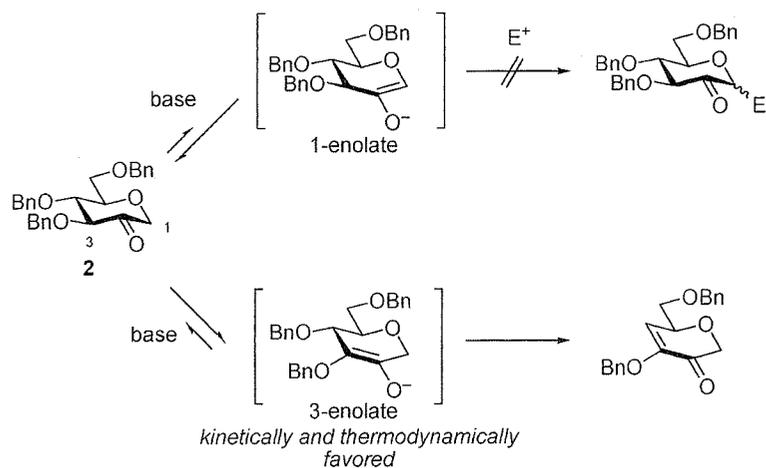
クレオシド5'-アルデヒド体を基質として使用し得ると考えた。このような背景から、まずわれわれはherbicidin類の合成に適用可能なアルドール反応を開発すべく、ヨウ化サマリウムによる1-置換-2-ウロース誘導体 $\mathbf{3}$ の2電子還元によって生成するサマリウムエノラート $\mathbf{6}$ を用いたアルドール反応の検討を行った (Scheme 2)。

Scheme 3に示すように各種1-置換-2-ウロース誘導体 $\mathbf{8}$, $\mathbf{9}$ をヨウ化サマリウムで処理したあとに、シクロヘキサノンを受け体として加えたところ、1-フェニル-2-ウロース $\mathbf{8}$ を基質とした場合、目的とするアルドール成績体 $\mathbf{10}$ は得られずピナコール成績体が得られるのみであった (Table 1, entry 1)。1-フェニルチオ-2-ウロース $\mathbf{9}$ を用いて同反応を行ったところ、対応するアルドール成績体 $\mathbf{10}$ を収率19%で与え、その α/β 選択比は55/45であった (entry 2)。本反応において、カルビノール中間体 (Scheme 2, $\mathbf{5}$)の脱離の方向によりエノラート生成の位置選択が決定する。3-エノラートを經由して生成する3-(1-ヒドロキシ)-シクロヘキシル体は得られなかったことから、脱離能のより高いフェニルチオ基を有する1-位選択的にエノラートが生成したことが明らかとなった。さらに反応条件の最適化を行ったところ、反応温度の低下に伴い収率・立体選択性はともに向上し、 -78°C では収率87%、 α/β 選択比79/21でアルドール成績体を与えた (entry 3)。HMPAやTMEDA等の添加剤の効果についても検討したところホモアルドール成績体が得られるのみであった。次に受け体として各種ケトン・アルデヒドを用いて同反応を検討したところ、アセトンを受け体として用いた場合を除き、良好な収率・ α -選択性が得られた (entries 4-6)。以上のように、1-フェニルチオ-2-ウロースをエノラート源とすることで、ヨウ化サマリウムを用いた温和な条件で進行する位置及び立体選択的なアルドール反応を見出すことができた。²³⁾ 本反応に用いた1-フェニルチオ-2-ウロース誘導体は化学



市川 聡

北海道大学大学院薬学研究科助手。1971年北海道生まれ。北海道大学薬学部卒業、北海道大学大学院薬学研究科修士・博士課程修了。1999年米国スクリップス研究所博士研究員。2001年より現職、有機合成化学研究。

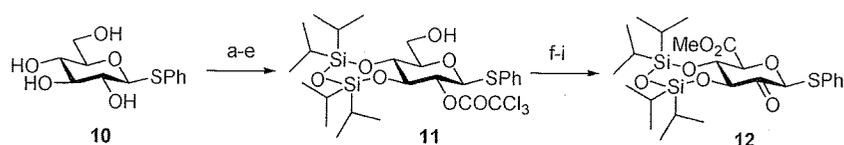
Table 1. Aldol Reaction Promoted by SmI_2

Entry	Substrate	Temp. (°C)	Acceptor	R ¹	R ²	Yield (%)	Ratio (10- α /10- β)
1	8	rt.				—	—
2	9	rt.				19	55/45
3	9	-78				87	79/21
4	9	-78		Et	Et	88	>90/10
5	9	-78		H		76	>90/10
6	9	-78		H		73	>90/10

的に安定で、多彩な誘導体合成にも適用可能な汎用性に富むエノラート源である。

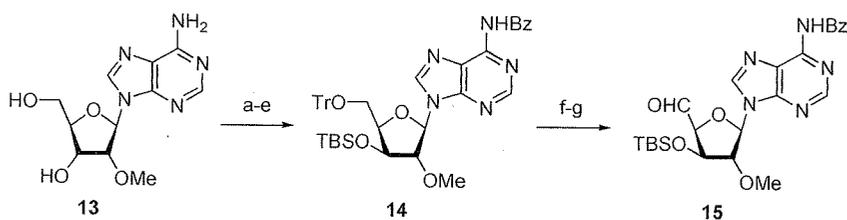
本反応を用いて、herbicidin B (1b) の全合成研究を行った。エノラート源となる化合物 12, アクセプターとなるアデノシン-5'-アルデヒド誘導体 15 はそれぞれ Schemes 4, 5 に示す方法により調製した。ヨウ化サマリウム の THF 溶液に化合物 12

アルデヒド誘導体 15 の THF 溶液を同温度にて滴下したところ、目的とするアンチアルドール成績体 16 のみを収率 75%, ジアステレオ選択比 79/21 で与え、6'-位が天然物と同じ立体化学を有するジアステレオマー 16a が優先して得られた (Scheme 6)。本反応で観察されたアンチ選択性は、酸素原子と高い配位能を有するサマリウムイオンを介したキレート遷移状態を経由して反応が進行したためと考



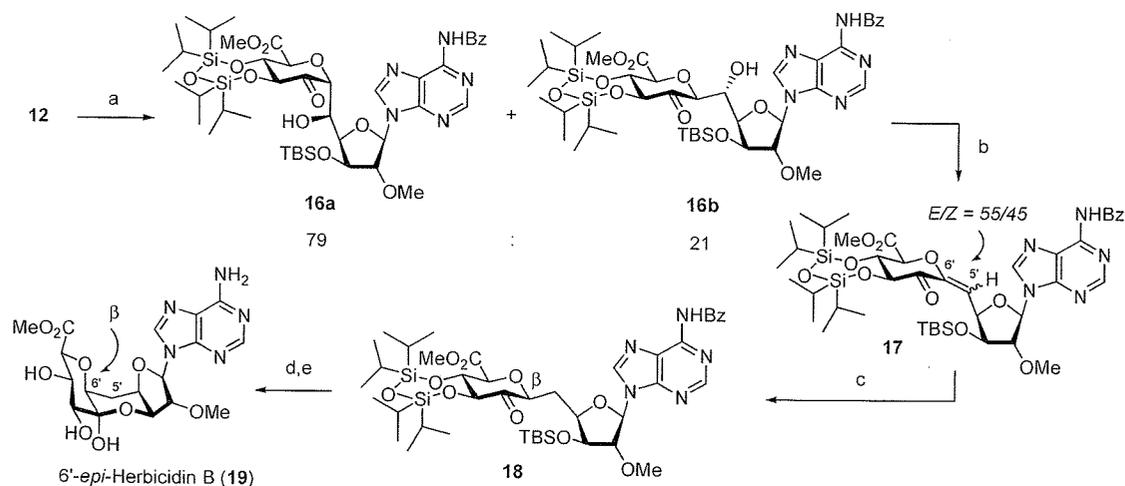
Reagents and conditions: a) TIPDSCl₂, pyridine; b) *p*-TsOH, DMF, 59% over 2 steps; c) TrCl, pyridine; d) Cl₃CCOCl; e) aq. TFA, CH₂Cl₂, 56% over 3 steps; f) DCC, TFA, pyridine, DMSO; g) PDC, MeOH, DMF, 61% over 2 steps; h) K₂CO₃, MeOH, 90%; i) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, 89%

Scheme 4.



Reagents and conditions: a) TrCl, pyridine; b) CrO₃, pyridine, Ac₂O, CH₂Cl₂; c) NaBH₄, AcOH, 78% over 2 steps; d) TBSCl, imidazole, DMF; e) BzCl, pyridine, 83% over 2 steps; f) aq. TFA, CH₂Cl₂, 89%; g) DCC, TFA, pyridine, DMSO, quant.

Scheme 5.



Reagents and conditions: a) SmI₂, THF, -78 °C, then 15, 75%; b) MeO₂CNSO₂NEt₃, toluene, 49%; c) H₂, Pd/C, AcOEt, quant.; d) Sm, I₂, MeOH, 47%; e) TBAF, THF, 71%

Scheme 6.

えられる (Fig. 2). 次に化合物 **16a** の 5'-位のデオキシ化を検討した. 当初化合物 **16a** を各種メチルオキザリル体, チオカルボニルイミダゾール体に変換後, 水素化トリブチルスズ, アゾビスイソブチロニトリルによるデオキシ化を行ったが目的とするデオキシ体は全く得られなかった. そこで一旦脱水してエノン **17** としたのちに, 1,4還元を行う経路に変更した. 種々検討の結果, **16** をトルエン還流下にて Burgess 分子内塩²⁴ と処理したところ, 目的とするエノン体 **17** が得られることが分かった. エノン体 **17** の接触還元を行ったところ, 6'-位の立体化学が望みとするものとは逆の還元体 **18** が得られた. 6'-位はケトンの α -位に相当するため, 脱保護の過程での異性化を期待してベンゾイル基及びシリル基の脱保護を行ったが 6'-*epi*-herbicidin (**19**) が得られるのみであった. Herbicidin (**1b**) に異性化すべく

6'-*epi*-herbicidin (**19**) を酸又は塩基処理したが, いずれの場合にも異性化は全く進行しなかった.

以上の結果より, herbicidin (**1b**) の合成を達成するためには, 脱保護による環化の前段階で 6'-位の立体配置を天然型である α 配置としておく必要があることが予想された. ここでエノン体 **17** の接触還元における立体選択性について考えてみる. ¹H NMR スペクトルにおいて, エノン体 **17** の 8'-9'位並びに 9'-10'位プロトン間の結合定数がそれぞれ約 9 Hz であり, 6', 7'位は sp^2 炭素であることを考慮すると, 6'-11'位に相当するピラノース部の配座は, ハーフチェア型コンフォメーションであることが示唆された (Scheme 7). 6'- β -体を与えた原因については, この配座に対して立体的により空いた α 面から選択的に接触還元が進行した, 若しくは還元反応の面選択性がないものの, 生成物が熱力

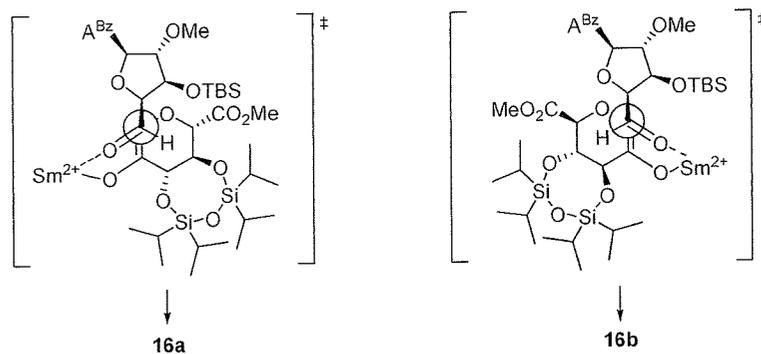
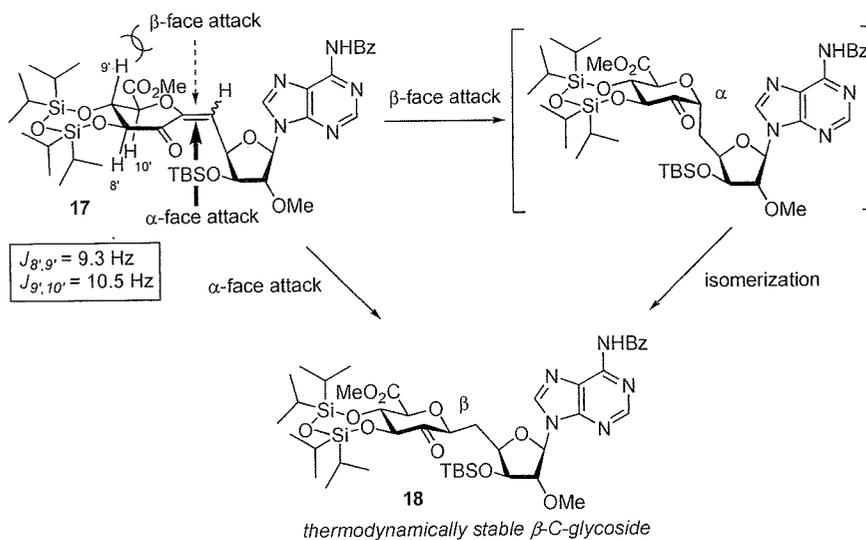


Fig. 2. Proposed Transition State

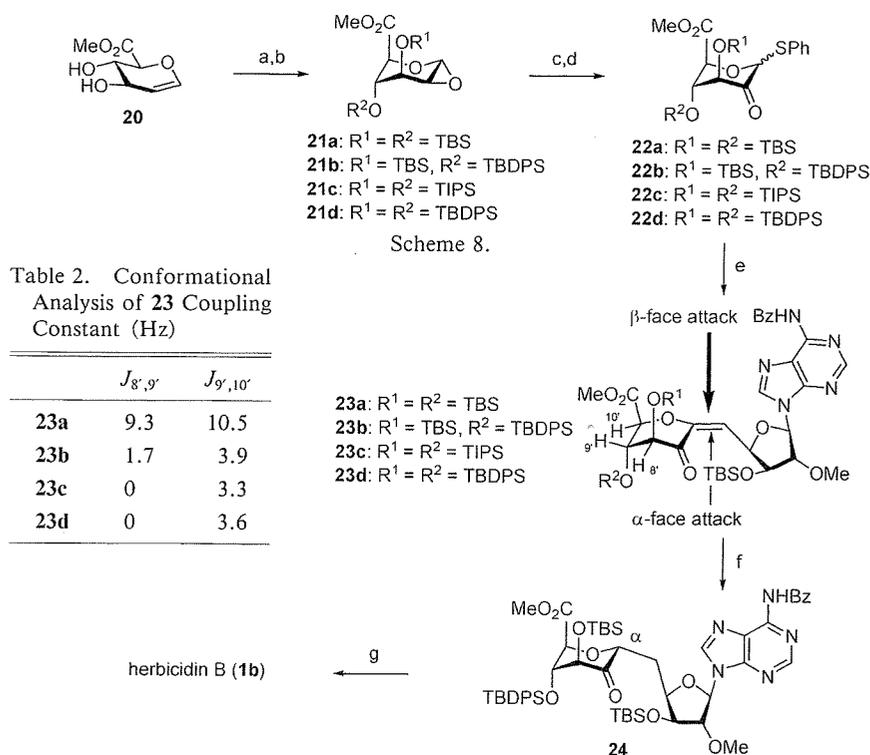


Scheme 7.

学的に安定なアデニン部位がエクアトリアルに配向した 6'- β -体 **18** へ収束したことが考えられる。目的とする 6'- α -体を得るためには還元反応の面選択性を逆転させるか、6'- α -体が熱力学的に安定な生成物になるように 6'-11'位に相当するピラノース部の配座を変化させる必要がある。われわれは、鈴木らにより報告されている隣接水酸基に導入した嵩高い保護基の立体反発による糖のコンフォメーション反転を用いる反応の立体制御概念²⁵⁾を用いることで、上記の事柄を達成できると考えた。すなわち、エノンの 8'位と 9'位水酸基に嵩高い保護基を導入することで、8'位、9'位置換基がアキシアル位に配向し、6'-11'位に相当するピラノース部の配座が反転し、立体選択性若しくは熱力学的安定が逆転することを期待した。このような条件を満たすエノンとして、8',9'位にそれぞれ TBS, TIPS, TDBPS 基を有するエノン体 **23a—d** を Scheme 8 に従って調製した。合成したエノン体 **23a—d** のコンフォメーション解析を行ったところ、8'-9'位プロトン間の結合定数がほぼ 0 Hz, 9'-10'位プロトン間の結合定数が

3.3 から 3.7 Hz であり (Table 2), ^{0,8}B 型のボート型コンフォメーションをとっており、期待した通りに 6'-11'位に相当するピラノース部の配座が反転していることが分かった。化合物 **23b** に対して接触還元反応を行ったところ、粗生成物の ¹H NMR 測定から主生成物 **24** は望みとする 6'- α -体であることが分かった。引き続き脱保護を行うことで目的とする herbicidin B (**1b**) を得た。本反応においては 6'-*epi*-herbicidin (**29**) の生成は全く確認されず、ピラノース部の配座反転を用いた反応の立体制御に成功したものと考えられる。以上のように、1-置換-2-ウロース誘導体をエノラート源としたヨウ化サマリウムによるアルドール反応と、糖のコンフォメーション反転を用いた反応の立体制御を組み合わせることで、初の herbicidin B (**1b**) の全合成を達成することができた。

2-2. Tunicaminyuracil の合成²⁶⁾ Tunicamycin 類 (Fig. 3, **25**)²⁷⁻²⁹⁾ は *Streptomyces lysosuperficus* から単離された抗生物質であり、抗菌・抗ウイルス・抗腫瘍などの様々な生理活性を有する。³⁰⁾ こ



Reagents and conditions: a) silyl chloride, imidazole, DMF, 92%-99%; b) dimethyldioxirane, acetone, quant. c) PhSH, BF₃OEt₂, CH₂Cl₂, 80-81%; d) Dess-Martin periodinane, 92-95%; e) SmI₂, THF, -78 °C, then **15**, 65-70%; f) MeO₂CNSO₂NEt₃, toluene, 66-76%; g) HCO₂NH₄, Pd/C, MeOH; h) Sm, I₂, MeOH; TBAF, 15% for over 3 steps.

Table 2. Conformational Analysis of **23** Coupling Constant (Hz)

	$J_{8',9'}$	$J_{9',10'}$
23a	9.3	10.5
23b	1.7	3.9
23c	0	3.3
23d	0	3.6

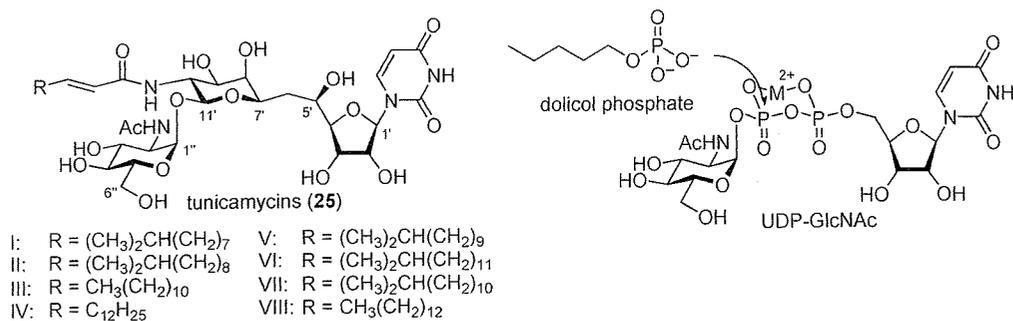
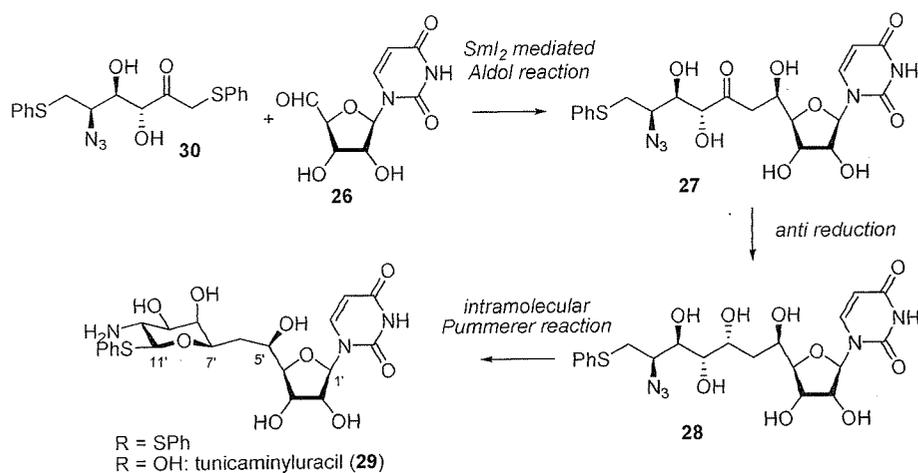


Fig. 3. Structure of Tunicamycins (25) and UDP-NAcGlc

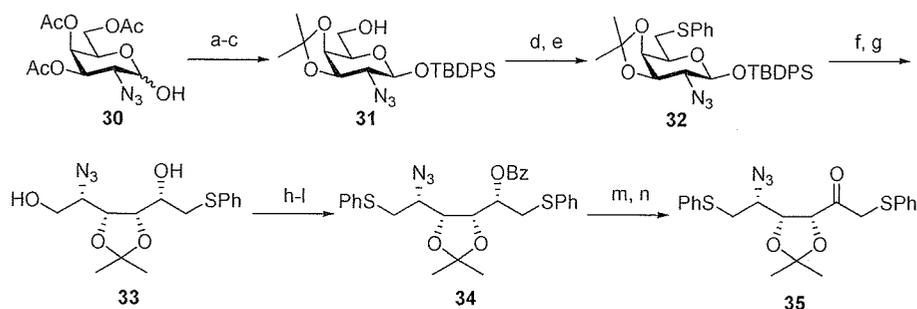


Scheme 9.

これらの活性は、*N*-結合型糖タンパクの生合成過程におけるタンパクへの糖鎖付加の初期反応である小胞体膜上に存在するドリコールリン酸への*N*-アセチルグルコサミンの転移反応を強力に阻害することによる。そのため tunicamycin 類は *N*-結合型糖タンパクの機能解明のための生化学的ツールとして現在もなお広く使われている。Tunicamycin 類の構造は、ドリコールリン酸が、ジリン酸部に 2 価金属がキレート形成した UDP-*N*-アセチルグルコサミンに求核攻撃する状態に類似しており、本転移反応の遷移状態アナログとして機能していると考えられている。Tunicamycin 類に関しては Henry 反応を用いた Suami らによる全合成^{31,32)} フェニルセレノアセタールの分子内ラジカル環化付加反応を用いた Myers らの全合成³³⁾ が、コア構造である tunicaminyuracil の合成についてはヘテロ Diels-Alder 反応を用いた Danishefsky らの合成³⁴⁾ がそれぞれ報告されている。われわれは、先に開発したヨウ化サマリウムによるアルドール反応が tunicaminyuracil (29)

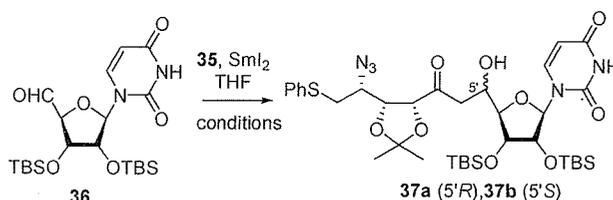
の合成にも適用できると考え、Scheme 9 に示した合成計画に基づいてその合成に着手した。すなわち、エノラート源として化合物 30、アクセプターとしてウリジン-5'-アルデヒド 26 を用いてアルドール反応を行ったあとにケトンを還元してアンチアルコール体 28 へ変換し、7,11' 位間の閉環反応によるヘキソピラノース部を構築するものである。後半部のヘキソピラノース部の構築には、11' 位に導入したフェニルチオ基を足掛かりとした分子内 Pummerer 反応を行うことを計画した。

エノラート源となる化合物 35 は Scheme 10 に示す方法により調製した。化合物 35 と 2',3'-*O*-di-TBS-ウリジン-5'-アルデヒド (36) を用いて、Scheme 11 に示すようにヨウ化サマリウムによるアルドール反応を -78°C で行ったところ、目的とするアルドール成績体 37 が得られたが、その収率は 13% と低く 50% 以上、未反応の 35 が回収された (Table 3, entry 1)。反応条件を種々検討した結果、エノラート形成反応を -40°C で行ったあと



Reagents and conditions; a) TBDPSCI, imidazole, 73%; b) NaOMe; c) 2,2'-dimethoxypropane, *p*-TsOH, 69% over 2 steps; d) TiF_2O , pyridine; e) PhSH, Et_3N , 93% over 2 steps; f) TBAF; g) NaBH_4 , 86% over 2 steps; h) TBSCl, imidazole; i) BzCl ; j) TBAF, 83% over 3 steps; k) TiF_2O , pyridine; l) PhSH, Et_3N , 90% over 2 steps; m) NaOMe, 90%; n) Dess-Martin periodinane, 99%.

Scheme 10.



Scheme 11.

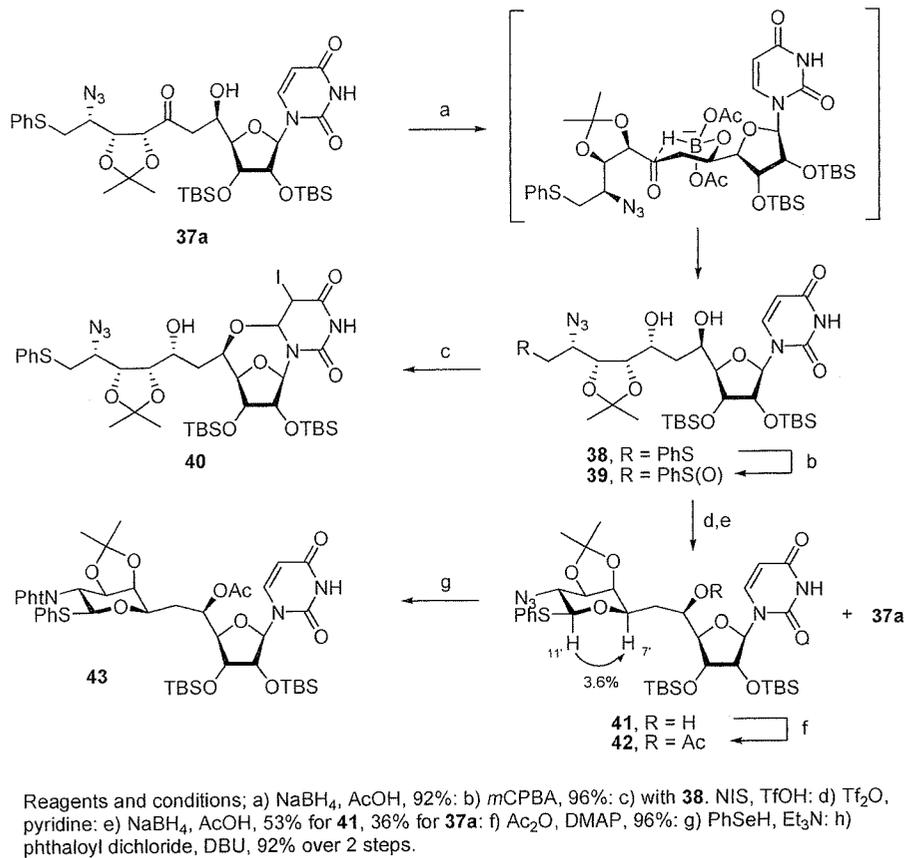
Table 3. Aldol Reaction of 35 and 36

Entry	Temp. (°C)*		Yield (%)	Ratio (37a/37b)
	A	B		
1	-78	-78	13	64/36
2	-40	0	62	28/72
3	-40	-78	71	66/34

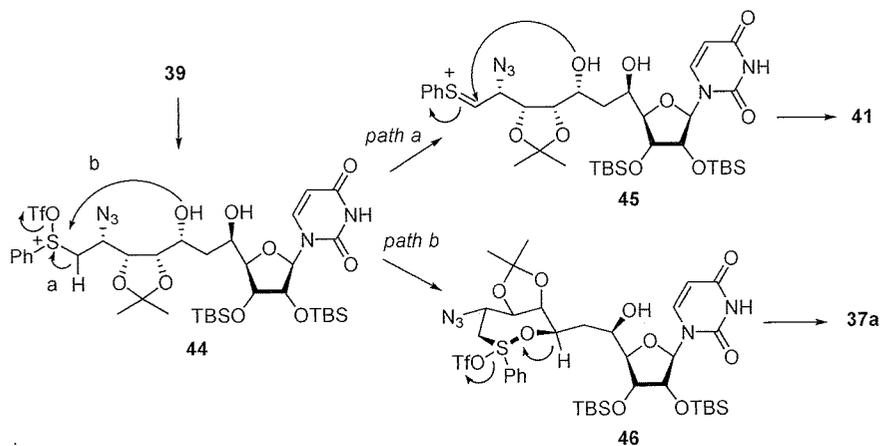
* A: temperature at the addition of 35, B: temperature at the addition of 36.

に、 -78°C でアルドール反応を行ったところ収率71%でアルドール成績体を与え、望みとする5'R体37aと5'S体37bの選択比は66/34であった(entry 3)。次に分子内Pummerer反応を検討することとし、まず5'R体37aの7'-位カルボニル基をアンチ還元してジオール38へ変換した(Scheme 12)。得られた38をトリフルオロメタンスルホン酸存在下、*N*-ヨードスクシミドと反応させたところ、5'-位水酸基とウラシル塩基部5,6-位でのハロエーテル化反応が進行し、化合物40が得られるのみであった。そこで一旦化合物38を酸化してスルホキシド体39へ変換後、無水トリフルオロメタンスルホン酸で処理したところ、目的とするPummerer

環化成績体であるフェニルチオヘキソピラノシド41を53%の収率で得ることができた。本反応において、アルドール成績体37aが36%副生した。Scheme 13に示すように、活性化されたトリフルオロメタンスルホン酸がβ-脱離を起こして生成するチオニウムカチオンに対して、7'-位水酸基が求核攻撃することにより目的とする分子内Pummererが進行し化合物41が得られる。ここで、8', 9'-位水酸基の保護基であるイソプロピリデン基が形成する5員環上で、7', 10'-位はシス配置に配向し近接している。そのために44のβ-脱離反応の前に7'-位水酸基がスルホキシドに求核攻撃し、7員環中間体46を経由して37aが副生したものと考えられる。本反応は水酸基の分子内酸化反応と考えることができる。化合物41は各種官能基変換・保護基の導入を行い、tunicaminylluracilの保護体43へと導くことができた。本化合物はグリコシル化反応における糖供与体として直接用いることができるため、tunicamycin類の有用な合成中間体となり得る。以上のようにヨウ化サマリウムによるアルドール反応はherbicidin類の合成のみならず、他のヌクレオシド誘導体合成においても有効な手段となるこ



Scheme 12.



Scheme 13.

とが示された。

2-3. Caprazol の全合成³⁵⁾ 世界 3 大感染症の 1 つである結核は、世界人口の約 1/3 が感染しており、有効な薬剤が少ないこと、長期薬物投与による耐性菌出現もあり、新規作用機序を有する薬物開発が望まれる感染症である。2003 年に微生物化学研究所のグループにより放線菌から単離された核酸系

抗生物質 caprazamycin 類 (Fig. 4, **47**) は、結核菌に対して抗菌活性を示すばかりでなく、薬剤耐性結核菌に対しても活性なこと、*in vivo* 毒性試験においてもほとんど毒性が認められないことから新規抗結核薬開発のリードとして期待されている。³⁶⁾ 構造類似の天然物の研究によりその作用機序は、細菌細胞壁であるペプチドグリカンの生合成阻害であると

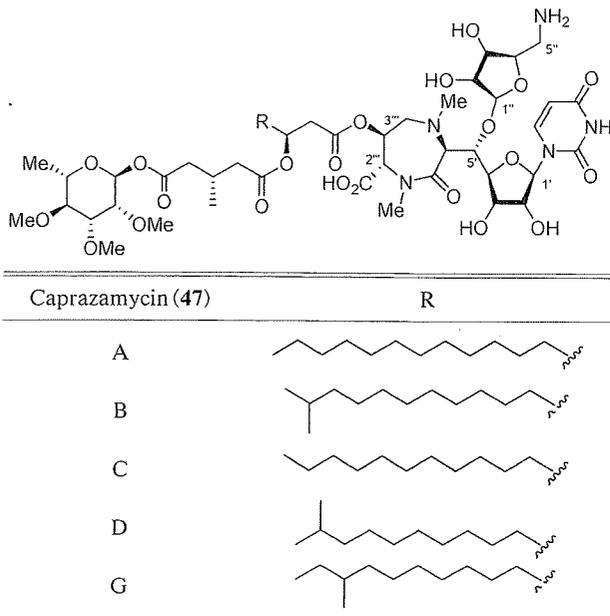


Fig. 4. Structure of Caprazamycins

考えられている。ペプチドグリカン(Amino acid and sugar)が網目状に縮合した生体分子ポリマーである。リポドサイクルと呼ばれる細胞膜上でのペプチドグリカン生合成の初期段階は、UDP-GlcNAc-ペンタペプチドから細胞膜上への糖ペプチドの転移反応であり、Mra Y と呼ばれる転移酵素によって触媒される (Fig. 5)。この過程は細菌すべてに共通する細胞壁生合成過程であり、caprazamycin 類によるペプチドグリカンの生合成阻害活性は、この転移反応の阻害に基づく。前述の tunicamycin 類も Mra Y 阻害活性を示すが、その活性は caprazamycin 類の 1000 分の 1 程度である。この Mra Y を標的とした薬剤は抗結核薬のみならず MRSA や VRSA 等の薬剤耐性菌に対する新規抗菌剤としての可能性も有している。³⁷⁾ Caprazamycin に関連した核酸系抗生物質には、磯野らに単離された liposidomycin 類 (48)、³⁸⁾

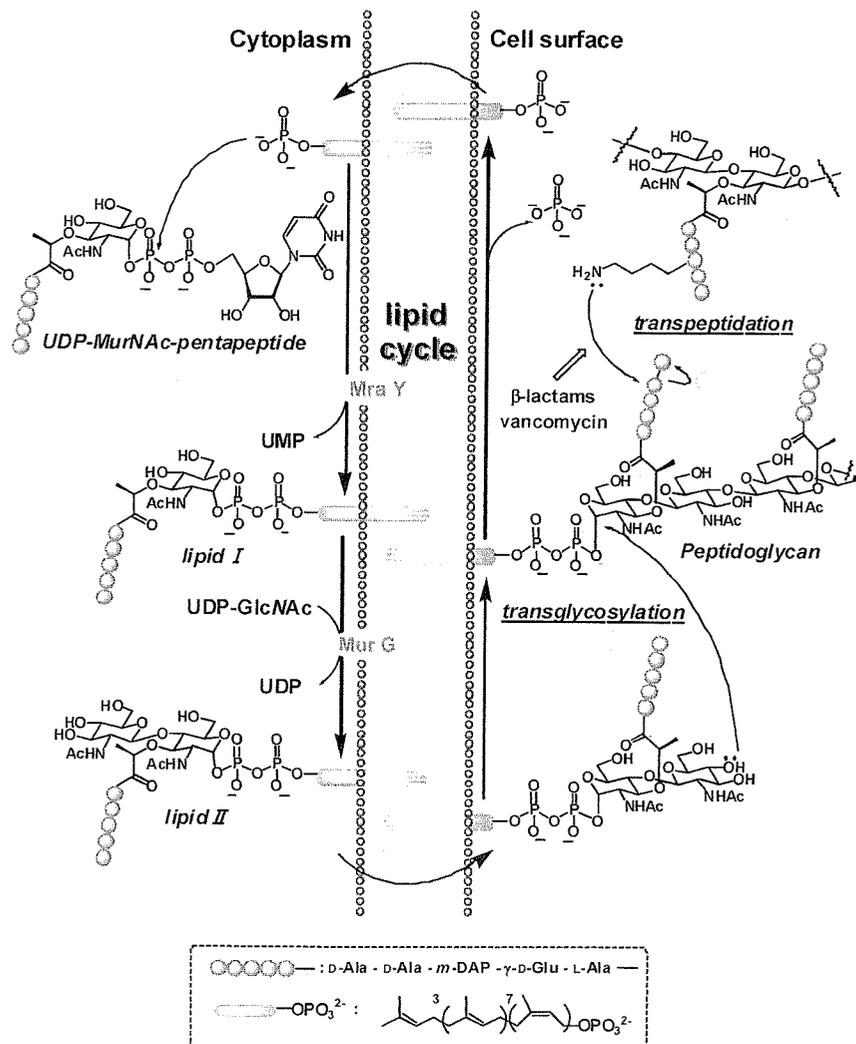


Fig. 5. Biosynthesis of Peptidoglycan

藤沢薬品により単離された FR-900493 (49),³⁹⁾ 最近アメリカの Wythe 研究所により単離された muramycin 類 (50) 等⁴⁰⁾ があり, これらの核酸系抗生物質は caprazamycin と同様に結核菌を中心として抗菌活性を示すことが知られている (Fig. 6). Caprazamycin や liposidomycin 類は, ウリジン, アミノリボース, 長鎖脂肪酸と, 最も特徴的構造であるジアゼパノン部から構成されており, その構造的特徴からも有機合成化学のターゲットとなっている.⁴¹⁻⁴⁷⁾ これらの核酸系抗生物質の精力的な合成研究が行われており, 主にジアゼパノン部の構築にその主眼が置かれている. われわれは caprazamycin 類縁核酸系抗生物質の化学構造, 並びにその生理活性に興味を持ち, その合成過程を通して医薬化学的展開を行うことにした. まずわれわれは, そのコア構造であり, 最近 X 線結晶構造解析がなされ, 全立体配置が決定された caprazol (56)⁴⁸⁾ の全合成を行った. Figure 6 に示した類縁抗生物質はウリジン・グリシン・アミノリボースを含む共通構造 53 を有しており, Mra Y 阻害活性発現に必須な構造であると考えられる. われわれはこの共通構造の構造構築を基軸とした合成研究を行うことで, caprazamycin 類縁核酸系抗生物質の誘導体合成が効率よく実現できると考えた. すなわちアミノリボースを合成の初期段階で導入したあとに, ジアゼパノン構造を構築することとした (Scheme 14).

2',3'-*O*-イソプロピリデンウリジン 57 の 5'-位水酸基を IBX 酸化して得られるアルデヒド体を Wittig 反応によりメトキシメチリデン化し, ウラシル塩基部 3 位を BOM 基で保護して化合物 58 を調製した. 化合物 58 に対して, [DHQD]₂AQN をリガンドとした Sharpless のアミノヒドロキシル化⁴⁹⁾ を行ったところ, 86:14 の比で望みとする 5'*S*, 6'*S* 配置を有する化合物 59 を優先して得た (Scheme 15). なお 6'-位の絶対立体配置に関しては, Cbz 基を除去して得られるアミンを MTPA アミドへと変換し, 改良 Mosher 法⁵⁰⁾ により *S* 配置と決定した. 次に化合物 59 の 5'位水酸基へのアミノリボースの導入の検討を行った. グリコシル化反応により β -グリコシドを構築するためには, 2-位水酸基にアシル基を導入した糖供与体を用い, 活性化剤により生成するオキソカルベニウムイオンを分子内で捕捉し, このものに対する S_N2 反応を行う, すなわちアシル基の隣接基関与を用いるのが一般である (Scheme 16). Liposidomycin の構造決定研究において, 塩基処理によりジアゼパノン部, β -アシロキシカルボン酸部が容易に β -脱離を起こすことが報告されているために, アシル基による隣接基関与を利用して β -リボースを導入した場合, 通常加水分解や還元反応により除去するアシル基の脱保護の際に問題を生じることが予想される. そこで塩基性条件を用いずに脱保護可能で, かつ β -選択的なり

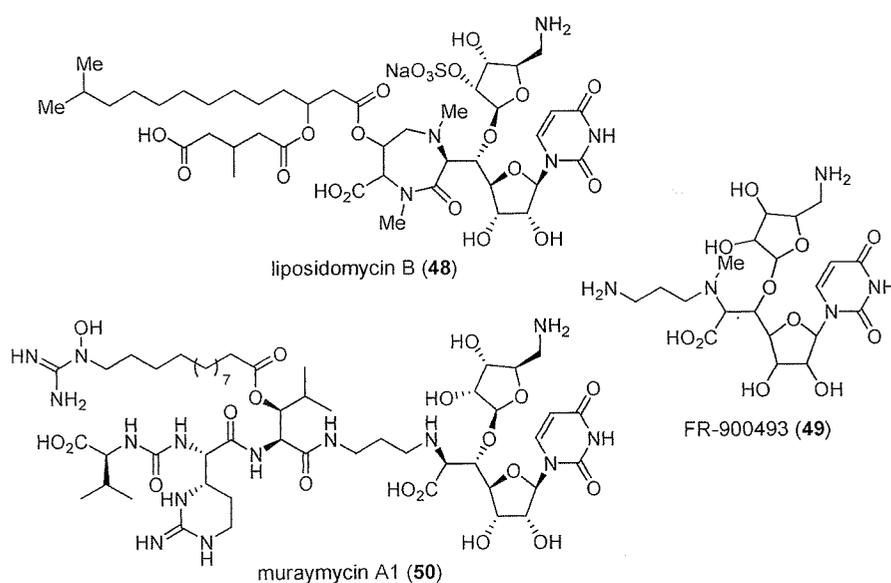
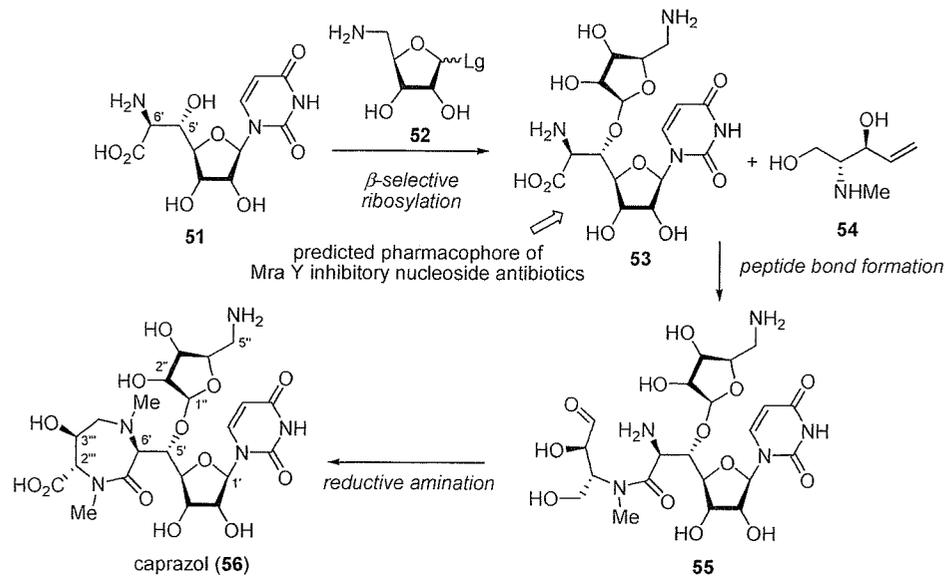
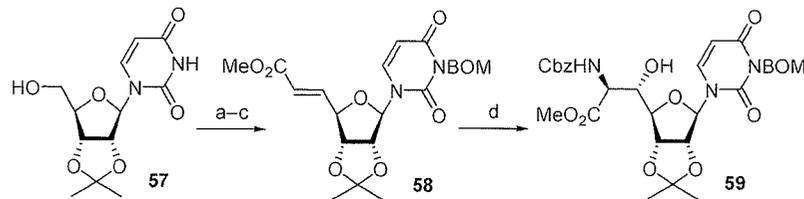


Fig. 6. Structures of Nucleoside Antibiotics related to Caprazamycins

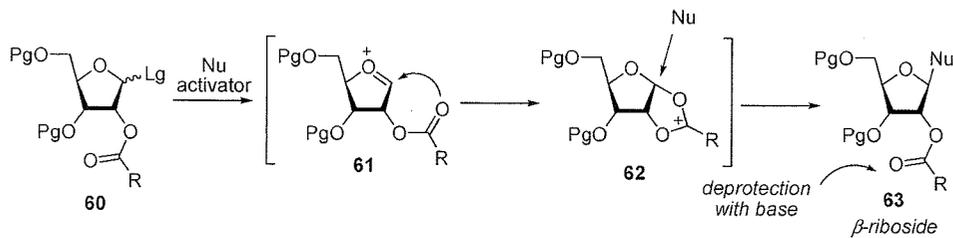


Scheme 14.



Reagents and Conditions: a) IBX; b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, $-30\text{ }^\circ\text{C}$; c) BOMCl, Na_2CO_3 , Bu_4NI , 70% over 3 steps; d) CbzNH_2 , $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$, NaOH , $t\text{-BuOCl}$, 61%.

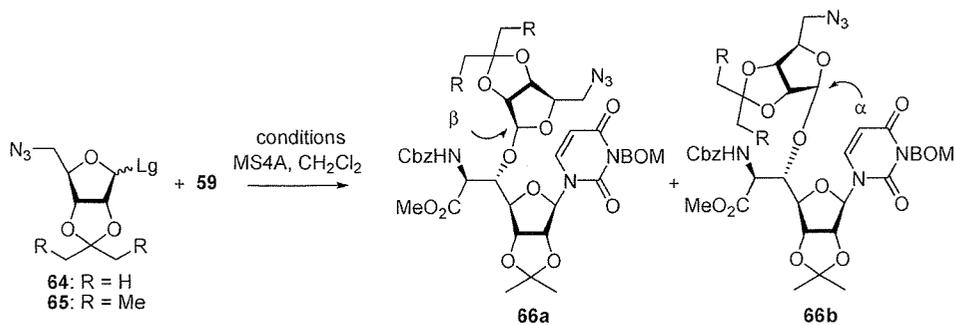
Scheme 15.



Scheme 16.

ボシル化を行う必要が生じた。われわれはアセタール保護したリボース誘導体の α -面に存在する保護基の立体障害を利用すれば β -面選択的に求核剤が反応し β -リボシドを与えることはできないかと考えた (Scheme 17)。糖供与体として反応性の高いトリクロロアセトイミデート体、スルホキシド体、フルオリド体を調製し、各種脱離基の違いによる反応性、立体選択性を検討することとし、イソプロピリデン保護した 5-アジドリボース 60 のスルホキシ

ド・トリクロロアセトイミデート・フルオリドをそれぞれ調製した。まずスルホキシド体、トリクロロアセトイミデート体を用いて種々リボシル化反応を検討したが、反応は速やかに進行するものの β 選択性は観察されなかった (Table 4, entries 1–2)。次に、フルオリド体を用いてリボシル化反応を検討した。種々検討した結果、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ や過塩素酸銀などトリフルオロメタンスルホニウムイオン (TfO^-) を含まない活性化剤を使用した場合は、



Scheme 17.

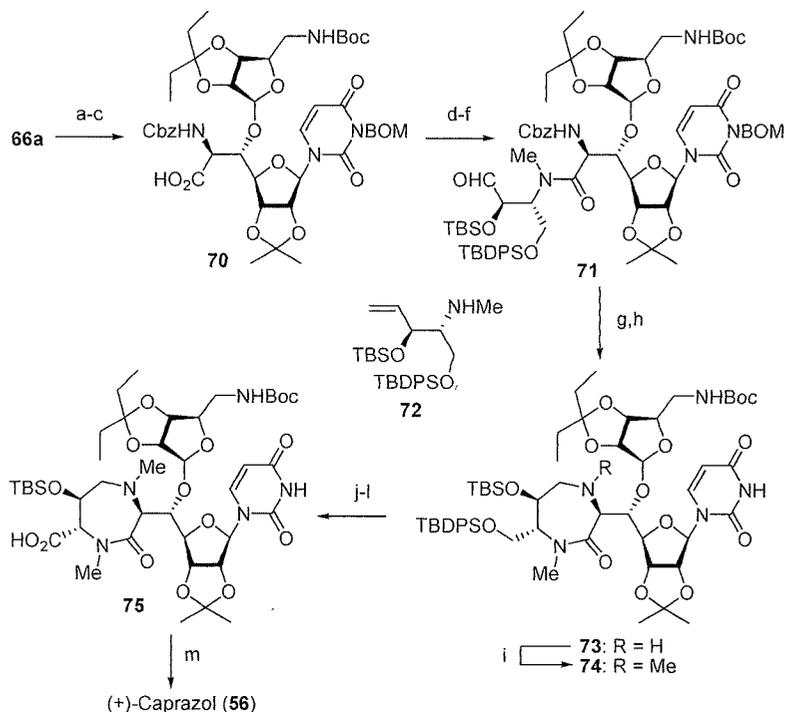
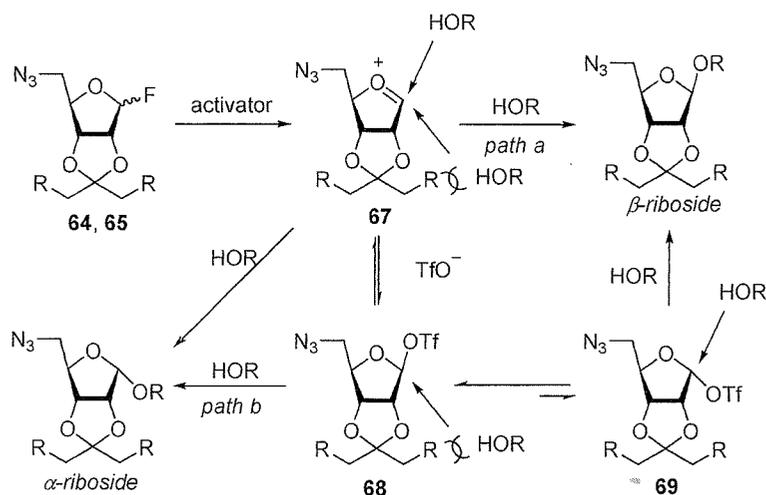
Table 4. Ribosylation Reaction of **59** with Ribosyl Donor Protected with Acetal Group

Entry	Donor	Lg	Activator (eq.)	Temp. (°C)	Yield (%)	Ratio (66a/66b)
1	64		Tf ₂ O (2.0)	-40	80	55/45
2	64		TfOH (1.0)	-15	79	53/47
3	64	-F	BF ₃ · OEt ₂ (1.5)	0	72	74/26
4	64	-F	BF ₃ · OEt ₂ (1.2)	-30	78	73/27
5	64	-F	AgClO ₄ (1.5) / SnCl ₂ (1.5)	0	40	72/28
6	64	-F	AgOTf (1.5) / SnCl ₂ (1.5)	0	60	67/33
7	64	-F	AgOTf (1.5) / Cp ₂ HfCl ₂ (1.5)	-40	Quant.	54/46
8	65	-F	BF ₃ · OEt ₂ (1.2)	-30	80	96/4
9	65	-F	AgOTf (1.5) / Cp ₂ HfCl ₂ (1.5)	-40	Quant.	89/11

約3:1の比率で β -リボシド体**66a**が優先して得られた (entries 3–5). 一方, TfO⁻を含む活性化剤を用いた場合には β -選択性はほとんど観察されなかった (entries 6–7). これらの結果から, 以下に述べるようにカウンターアニオンであるTfO⁻が立体選択性に影響を与えているのではないかと推測した (Scheme 18). つまり, 糖供与体**64**がルイス酸により活性化され, オキソカルベニウムイオン中間体**67**を生じる. このとき, カウンターアニオンとしてTfO⁻が系内に存在した場合 (Table 4, entries 1, 2, 6, 7), 少なくとも2つの反応経路によって反応が進行していることが予想される. Path aでは, 中間体**67**が直接糖受容体 (ROH) に捕捉され, その求核付加は α 面に導入したイソプロピリデン基の立体障害により β 面側から優先して進行すると考えられる. Path bは中間体**67**がTfO⁻に捕捉される経路である. このとき β -トリフラート中間体**68**は**69**よりも優先して形成されていると考えられるため, 続く糖受容体 (ROH) のアノマー位へ

の付加により α -リボシドの生成が優先すると考えられる. さらに, BF₃ · Et₂Oや求核性の低いClO₄⁻をカウンターアニオンとして用いた場合 path aが優先し (entries 3–5), β 選択性が向上したと推測できる. ここで, α 面に導入する保護基をより高いものにすれば, いずれの経路においても糖受容体の α 面からの攻撃に対し効果的な立体障害となり, β 選択性が改善するのではないかと考え, 2,3-位水酸基に3-ペンチリデン基を有するリボース糖供与体**65**を用いてリボシル化反応を検討した. 最もよい結果を与えたBF₃ · Et₂Oを用いてリボシル化反応を検討したところ, さらに高い β 選択性 ($\beta/\alpha=96/4$) が観察された (entry 8). またこのアノマー異性体混合物は結晶化を行うことで, 望みとする β 体**66a**のみを得ることができた.

得られた β リボシド**66a**をカルボン酸**70**へと導き, 縮合剤DEPBT⁵¹⁾を用いてD-セリンから調製したアミン誘導体**72**と脱水縮合した (Scheme 19). さらに末端オレフィン部をアルデヒドへと変



Reagents and Conditions: a) Ph_3P , H_2O , 50°C ; b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, 95% over 2 steps; c) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 50%; d) **72**, DEPBT , NaHCO_3 , 81%; e) OsO_4 , NMO ; f) NaIO_4 , 61% over 2 steps; g) H_2 , Pd black, $i\text{-PrOH}$; h) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , 24% for **73**, 34% for **74**; i) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , 65%; j) NH_4F , 60%; k) Dess-Martin periodinane; l) NaClO , NaH_2PO_4 , 56% over 2 steps; m) aq. HF , 50%.

Scheme 19.

換して環化前駆体である化合物 **71** を得た。接触還元により **71** の Cbz 基の脱保護に続く、シッフ塩基形成による環化・イミンの還元を一挙に行うことを試みた。化合物 **71** を水素雰囲気下でメタノール中、パラジウム黒を触媒として本反応を検討したが、ジアゼパノン構造は構築できたものの、ウラシ

ル塩基部 5,6-位二重結合が還元された化合物が得られるのみであり、その収率も低いものであった。本反応を詳細に検討したところ、シッフ塩基形成による環化並びにこのシッフ塩基の還元反応が遅いことが分かり、ウラシル塩基部 5,6-位二重結合の還元反応が競合したと考えた。そこで、Cbz 基の除去

以降の反応にヒドリド還元を用いることとした。種々条件を検討したところ、第一段階目の接触還元による Cbz 基の除去をイソプロパノール中で行い、続いて $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 処理したところ、目的とするジアゼパノン体 **73** が得られることが分かった。この次のステップはジアゼパノン上の 2 級アミンのメチル化であるが、興味深いことに本反応で既にメチル化が進行した化合物 **74** が主生成物として得られた。このメチル化反応の炭素源は、ウラシル塩基 3 位の BOM 基の除去により生じたホルムアルデヒドであると考えられ、本反応は、接触還元とヒドリド還元という 2 つの反応で脱保護・メチル源の供給・2 度の還元的アミノ化反応という複数の反応が効率よく進行したものと捉えることができる (Scheme 20)。化合物 **73** の NOESY スペクトルにおいて 3''-位、5'-位、8''-位水素間に相関が観察されたことから、6''-位、7''-位の置換基はジアゼパノン環において偽アキシアル位に配向していることが示唆された (Fig. 7)。これらの関係は、これまでに報告されているリポシドマイシン類のジアゼパノン構造に関する知見と一致する。引き続き、ジゼパノン体 **74** の TBDPS 基を選択的に除去したあと、生じた第一級水酸基をカルボン酸へ変換して化合物 **75** を得た。最後にフッ化水素酸ですべての保護基を脱保

護することで (+)-caprazol (**56**) の初の全合成を達成した。得られた化合物は旋光度を始めとする各種機器データは標品のそれと一致した。構造活性相関を検討する上で (+)-caprazol の立体配座を解析することは重要である。特に 4'-5', 5'-6' 間結合周りのコンフォメーションはウリジン部・アミノリボース部・ジアゼパノン部・脂肪側鎖の三次元空間配置を規定する重要な要因である。そこで合成した (+)-caprazol の各種 NMR 測定並びに NOESY 測定による距離情報を基にした分子動力的計算を用いて、caprazol の溶液中のコンフォメーション解析を行った (Fig. 8)。ジアゼパノンに関しては化合物 **74** と同様に、2''-位のカルボキシル基、3''-位の水酸基

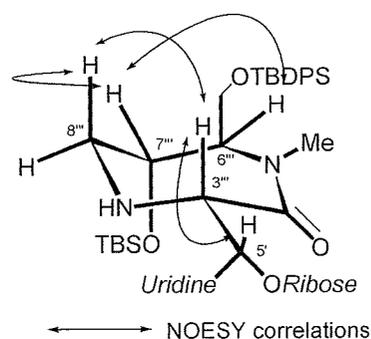
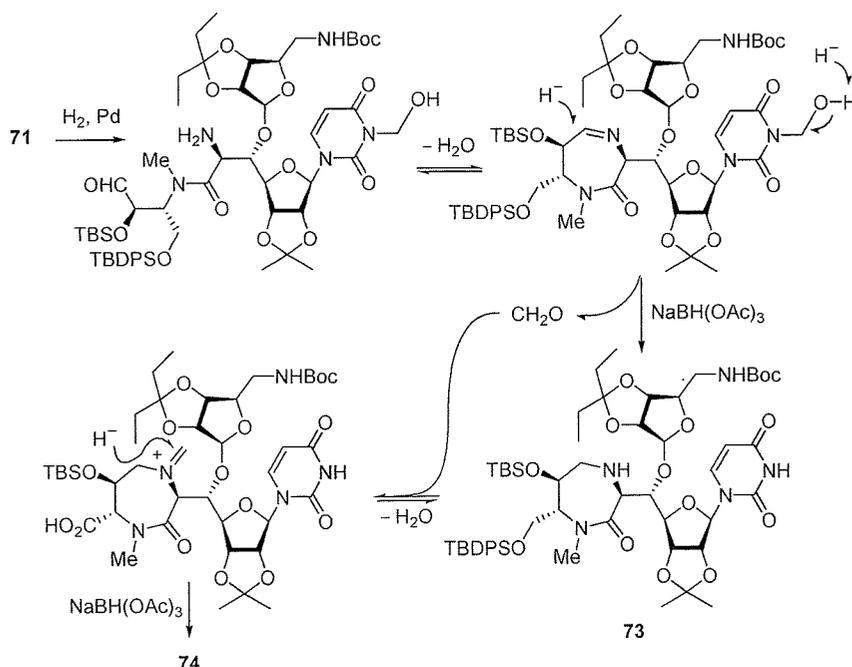


Fig. 7. Key NOESY Correlations of **73**



Scheme 20.

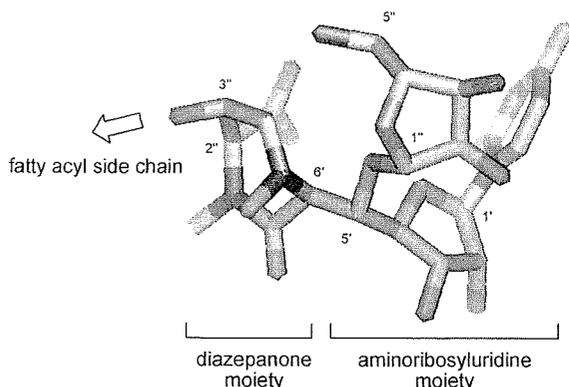


Fig. 8. Solution Structure of Synthetic (+)-caprazol (56)

が偽アキシアル位に配向したコンフォメーションをとっていることが示唆された。本コンフォメーション解析に基づいて、現在ジアゼパノン部を単純化した誘導体合成を展開している。本合成法は、Mra Y 阻害活性を有する caprazamycin 類縁核酸系抗生物質に共通して含まれる構造 53 の構築を基盤としたものであるため、他の liposidomycin 類や muraymycin 類等の類縁抗生物質の合成並びにその誘導体合成が効率よく実現できると考えられる。

3. 結語

われわれは核酸系天然物の生物活性とその構造に興味を持ち、医薬化学的に研究を展開することを視野に入れてその合成研究を行ってきた。ヌクレオシド 5'-アルデヒド誘導体の化学的不安定性を考慮した反応を選択する過程で、 α -フェニルチオケトン をエノラート源とするヨウ化サマリウムによるアルドール反応を開発した。本反応を用いて、除草活性を有する herbicidin B の全合成と抗腫瘍・抗ウイルス活性・抗菌活性を有する tunicamycin 類のコア構造である tunicaminyluracil の合成を行うことができた。また新規作用機序を有する抗結核薬のリードとして期待される核酸系抗生物質 caprazamycin 類の合成研究を行った。本研究では、新規抗結核薬の開発を視野に入れて、類縁天然物に共通して含まれる構造の構築に立脚した合成計画を建てて研究を進めた。本研究過程では、天然物の化学的安定性を考慮した結果、塩基性条件を用いずに脱保護可能な 3-ベンチリデンリボシドを用いた、隣接基関与を用いない高 β -選択的なりボシル化を見出すことができた。さらに従来のジアゼパノン構築法の改良を行い、caprazamycin 類のコア構造である caprazol

の全合成を達成した。今後の目標として、caprazol の合成法に基づいた各種誘導体の合成並びにその構造・活性相関の検討、天然物の単純化や天然物擬似分子の設計等が挙げられ、本合成研究が新規抗結核薬の開発に繋がることを期待し、現在その研究を展開している。

謝辞 本研究は北海道大学大学院薬学研究科において多くの研究協力を得て行われました。終始暖かいご指導を賜りました松田 彰教授、周東 智教授に厚く御礼申し上げます。また、本研究の一部を行って頂いた平野慎平君に御礼申し上げます。NMR 測定、質量分析、元素分析を行って頂いた本学機器分析センターの皆様に御礼申し上げます。本研究は日本学術振興会若手研究 B 並びに文部科学賞科学研究費補助金特定領域研究「生体機能分子の創製」の補助により行われたものです。

REFERENCES

- 1) Isono K., *J. Antibiot.*, **41**, 1711-1739 (1988).
- 2) Isono K., *Pharmacol. Ther.*, **52**, 269-286 (1991).
- 3) Knapp S., *Chem. Rev.*, **95**, 1859-1876 (1995).
- 4) Ichikawa S., Matsuda A., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **24**, 319-329 (2005).
- 5) Ichikawa S., Shuto S., Matsuda A., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10270-10279 (1999).
- 6) Ichikawa S., Shuto S., Matsuda A., *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **42**, 21-22 (1999).
- 7) Arai M., Haneishi T., Kitahara N., Enokita R., Kawakubo K., Kondo Y., *J. Antibiot.*, **29**, 863-869 (1976).
- 8) Haneishi T., Terahara A., Kayamori H., Yabe J., Arai M., *J. Antibiot.*, **29**, 870-875 (1976).
- 9) Taguchi Y., Yoshikawa H., Terahara A., Toritaka A., Terao M., *J. Antibiot.*, **32**, 857-861 (1979).
- 10) Takiguchi Y., Yoshikawa H., Terahara A., *J. Antibiot.*, **32**, 862-867 (1979).
- 11) Terahara A., Haneishi T., Arai M., *J. Antibiot.*, **35**, 1711-1714 (1982).
- 12) Beader J. R., Dewis M. L., Whiting D. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 227-233 (1995).
- 13) Fairbanks A. J., Perrin E., Sinay P., *Synlett*, 679-681 (1996).

- 14) Emery F., Vogel P., *J. Org. Chem.*, **60**, 5843–5854 (1995).
- 15) Binch H. M., Griffin A. M., Gallagher T., *Pure Appl. Chem.*, **68**, 589–592 (1996).
- 16) Newcombe N. J., Mahon M. F., Molloy K. C., Alker D., Gallagher T., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6430–6431 (1993).
- 17) Binch H. M., Griffin A. M., Schwidetzky S., Ramsay M. V. J., Gallagher T., Lichtenthaler F. W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 967–968 (1995).
- 18) Ichikawa S., Minakawa N., Shuto S., Tanaka M., Sasaki T., Matsuda A., *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **35**, 13–14 (1996).
- 19) Ichikawa S., Shuto S., Minakawa N., Matsuda A., *J. Org. Chem.*, **62**, 1368–1375 (1997).
- 20) Ichikawa S., Minakawa N., Shuto S., Tanaka M., Sasaki T., Matsuda A., *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 1284–1296 (2006).
- 21) Kodama T., Shuto S., Ichikawa S., Matsuda A., *J. Org. Chem.*, **67**, 7706–7715 (2002).
- 22) Molander G. A., “Comprehensive Organic Synthesis”, Vol. 1, ed. by Shereiber S. L., Pergamon Press, New York, pp. 251–282.
- 23) Ichikawa S., Shuto S., Matsuda A., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4525–4528 (1998).
- 24) Burgess E. M., Penton H. R., Taylor E. A., *J. Org. Chem.*, **38**, 26–31 (1973).
- 25) Hosoya T., Ohashi Y., Matsumoto T., Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 663–666 (1996).
- 26) Ichikawa S., Matsuda A., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **23**, 239–253 (2004).
- 27) Takatsuka A., Arima K., Tamura G., *J. Antibiot.*, **24**, 215–223 (1971).
- 28) Takatsuka A., Tamura G., *J. Antibiot.*, **24**, 224–231 (1971).
- 29) Takatsuka A., Tamura G., *J. Antibiot.*, **24**, 232–238 (1971).
- 30) Tamura G., “Tunicamycin,” Japan Scientific Press, Tokyo, 1982.
- 31) Suami T., Sasai H., Matsuno K., Suzuki N., *Carbohydr. Res.*, **143**, 85–96 (1985).
- 32) Suami T., Sasai H., Matsuno K., Suzuki N., Fukuda Y., Sakanaka O., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4533–4536 (1984).
- 33) Myers A. G., Gin D. Y., Rogers D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4697–4718 (1994).
- 34) Danishefsky S. J., DeNinno S. L., Chen S.-H., Boisvert L., Barbachyn M., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5810–5818 (1989).
- 35) Hirano S., Ichikawa S., Matsuda A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 1854–1856 (2005).
- 36) Igarashi M., Nakagawa N., Doi S., Hattori N., Naganawa H., Hamada M., *J. Antibiot.*, **56**, 580–583 (2003).
- 37) Kimura K., Bugg T. D. H., *Nat. Prod. Rep.*, **20**, 252–273 (2003).
- 38) Isono K., Uramoto M., Kusakabe H., Kimura K., Izaki K., Nelson C. C., McCloskey J. A., *J. Antibiot.*, **38**, 1617–1621 (1985).
- 39) Ochi K., Ezaki M., Iwani M., Komori T., Kohsaka M., *PCT Int. Appl.*, EP 333177 A2 (1989).
- 40) McDonald L. A., Barbieri L. R., Carter G. T., Lenoy E., Lotvin J., Petersen P. J., Siegel M. M., Singh G., Williamson R. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10260–10261 (2002).
- 41) Knapp S., Morriello G. J., Nandan S. R., Emge T. J., Doss G. A., Mosley R. T., Chen L., *J. Org. Chem.*, **66**, 5822–5831 (2001).
- 42) Spada M. R., Ubukata M., Isono K., *Heterocycles*, **34**, 1147–1167 (1992).
- 43) Nakajima N., Isobe T., Irida S., Ubukata M., *Heterocycles*, **59**, 107–113 (2003).
- 44) Knapp S., Morriello G. J., Doss G. A., *Org. Lett.*, **4**, 603–606 (2002).
- 45) Kim K. S., Ahn Y. H., *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3601–3605 (1998).
- 46) Gravier-Pelletier C., Milla M., Merrer Y. L., Depezay J., *Eur. J. Org. Chem.*, 3089–3096 (2001).
- 47) Sarbia F., Martin-Ortiz L., Lopez-Herrera F. J., *Org. Lett.*, **21**, 3927–3930 (2003).
- 48) Miake T., Igarashi M., Shidara T., Takahashi Y., Hamada M., *PCT Int. Appl.*, WO 2004067544 A1 (2004).
- 49) Tao B., Schlingloft G., Sharpless K. B., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2507–2510 (1998).
- 50) Kusumi T., Fukushima T., Ohtani I., Kakisawa H., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2939–2942 (1991).
- 51) Li H., Jiang X., Ye Y., Fan C., Romoff T., Goodman M., *Org. Lett.*, **1**, 91–94 (1999).