

含糖質ハイブリッド型化合物の合成手法の開発研究

Development of new synthetic methods for hybrid-type glycosides

研究代表者 東京工業大学理工学研究科・助教授 松本 隆司

Associate professor, Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology
Takashi MATSUMOTO

The aquayamycins constitute a novel class of hybrid-type antibiotics which comprise three distinct substructures; a polyoxygenated alicyclic ring and aromatic rings condense into the chromophore, which is connected to the saccharide domain via the C-glycoside linkage. The first synthesis of the common chromophore of the aquayamycins was successfully accomplished by utilizing Hauser reaction and intramolecular pinacol-type coupling as the key steps.

1. 研究目的

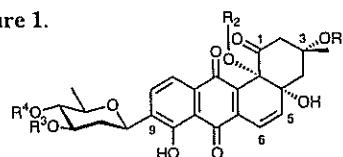
近年様々な生命現象に「糖」が重要な役割を果たしていることが示され、その機能が徐々に解明されるようになってきた。*Glycobiology*という言葉の定着にも見られるように、糖の科学は従来の核酸、タンパク質の科学とは別の次元で生命の多様性を解く鍵として、生命科学の新しい柱に位置付けられている。この状況の下、合成有機化学の分野でも糖質合成の新たな効果的手法の開発が熱望されている。

本研究は、糖を部分構造に持つハイブリッド化合物を合成する方法論を開拓することを目的とする。ここでは「ハイブリッド化合物」を「生合成の由来を異にした異種の部分構造を同一分子内に持つ化合物」と定義する。例えば、糖タンパク、糖脂質などのいわゆる複合糖質と呼ばれる生体分子はその典型である。また、微生物の二次代謝物である抗生物質の中にも糖を持つハイブリッドが数多く存在し、重要な生理活性を示すことから薬剤として期待されるものも少なくない。

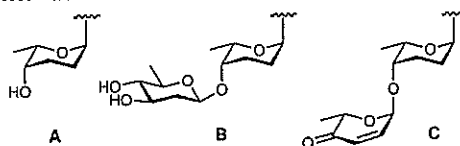
この研究では、そのような化合物の一つであるアンギュサイクリン型抗生物質、中でも、合成的な難易度が最も高いアクアマイシン類 (Figure 1) の全合成を検討する。

ハイブリッド化合物は有機合成化学に重大な問題を提起する。すなわち、従来の合成化学は総じて、テルペン、アミノ酸等、個々の天然有機化合物の範囲内でそれぞれの進展を遂げてきた。しかし、このような個別の合成手法を単に組合わせただけでは上述のハイブリッド化合物の合成には対応できないことは明白で、

Figure 1.



$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$	Aquayamycin (1)
$R^1 = R^4 = H, R^2 = A, R^3 = B$	Urdamycin A
$R^1 = R^4 = H, R^2 = R^3 = A$	Urdamycin G
$R^1 = R^4 = C, R^2 = R^3 = H$	Vineomycin A ₁

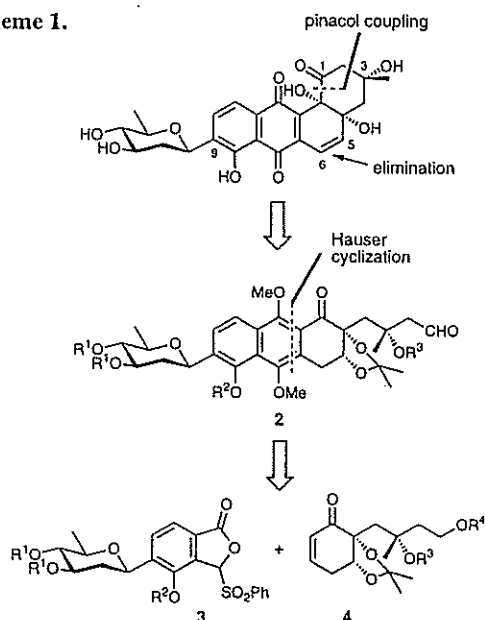


より高次の有機合成化学の出現が要求される。特に、糖質は独自の性質や反応性を示すため、通常のような官能基変換や骨格形成反応などが、こと糖を含む化合物に限っては適用できないことがしばしばあり、含糖質ハイブリッドの合成手法を開発することは合成化学的観点からも、糖の科学という観点からもきわめて重要である。ここで合成目標とするアクアマイシン類は多核芳香環、多数の不斉中心を含む脂環式構造を持ち、さらにこれに対して糖がC-グリコシド結合していることから、合成化学的にきわめてチャレンジングな化合物である。この化合物の全合成ルートを確認することは、これをリード化合物とする優れた薬剤の開発研究へ寄与することにとどまらず、「糖の科学」に合成化学の立場から新たなブレイクスルーをもたらすものとなることが期待される。

2. 研究経過

既に我々はC-グリコシド構造を備えた3-(フェニルスルホニル)フタリド3 (スキーム1) の合成法を開発している。この合成は我々が開発した芳香族合成の手法とC-グリコシド化反応を組み合わせたものであり、簡便に、かつ選択的に3を合成できる。ところで、3-(フェニルスルホニル)フタリド誘導体と α, β -不飽和カルボニル化合物による環形成反応、いわゆるHauser反応は多環式芳香族化合物の最も有力な合成法の一つであり、生理活性天然物の全合成にもしばしば活用されてきた。したがって、化合物3はアンギュサイクリン類の合成の本質的問題点である「糖質合成と芳香族合成の手法的な隔たり」を埋める鍵となることが期待できる。そこで、この化合物のHauser反応を鍵段階とする、アクアヤマイン型化合物の合成経路(スキーム1)を考案した。

Scheme 1.



すなわち、適切な立体配置と官能基を備えたシクロヘキセノン誘導体4と3とのHauser反応により三環性化合物2を合成し、さらに分子内ピナコールカップリング反応によってA環部を構築しようというものである。

光学活性なシクロヘキセノン4の合成には酵素触媒の活用を試みた。すなわち、容易に合成可能なメソ型構造のジアセート5をリパーゼを用いて不斉加水分解し、得られた光学活性な6の側鎖部分にさらに不斉

中心を導入して合成することを検討した。

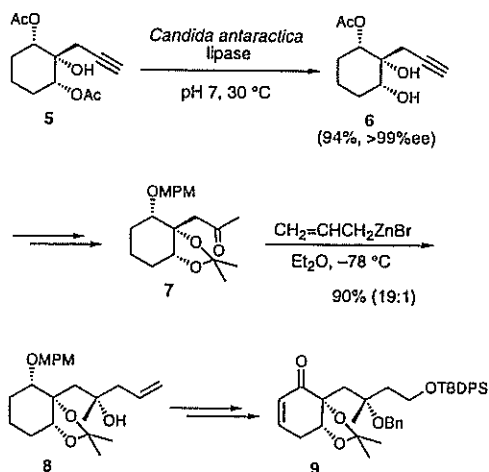
一方、ピナコールカップリング反応によるA環部の構築に関しては、糖部分を持たないモデル化合物を用いた検討から開始した。すなわち、アクアヤマイン型化合物のA B環部は3個の三級アルコールを含む、酸化度の高い脂環式構造であるため、極めて不安定であり、酸性、塩基性、また光照射条件下でも容易に開裂・芳香化する。したがって、多くの不斉中心の立体化学を制御しながら、この構造を構築することは合成上の最重要課題の一つである。実際、これまでに幾つかのアンギュサイクリンが合成されているが、最も典型的な構造を持つものであるにもかかわらずアクアヤマイン型化合物の合成は達成されていない。したがって、糖部分を持たない化合物で、十分なモデル実験を行い、その後、糖部分を含む化合物の合成への適用を検討しようと考えた。

3. 研究成果

3.1. シクロヘキセノン9の合成 (スキーム2)

入手可能な種々のリパーゼを用いて、ジアセート5の不斉加水分解を検討した。その結果、*Candida antarctica*由来のリパーゼが極めて効果的であり、光学的に純粋なモノアセート6を収率94%で与えることが明らかになった。この6をケトン7へと変換した後、アリル亜鉛反応剤による立体選択的付加反応を経由して、エノン9を合成することができた。

Scheme 2.



3.2. アクアヤマインの母核部分の合成 (スキーム3) シクロヘキセノン9とフタリド10を用いたHauser

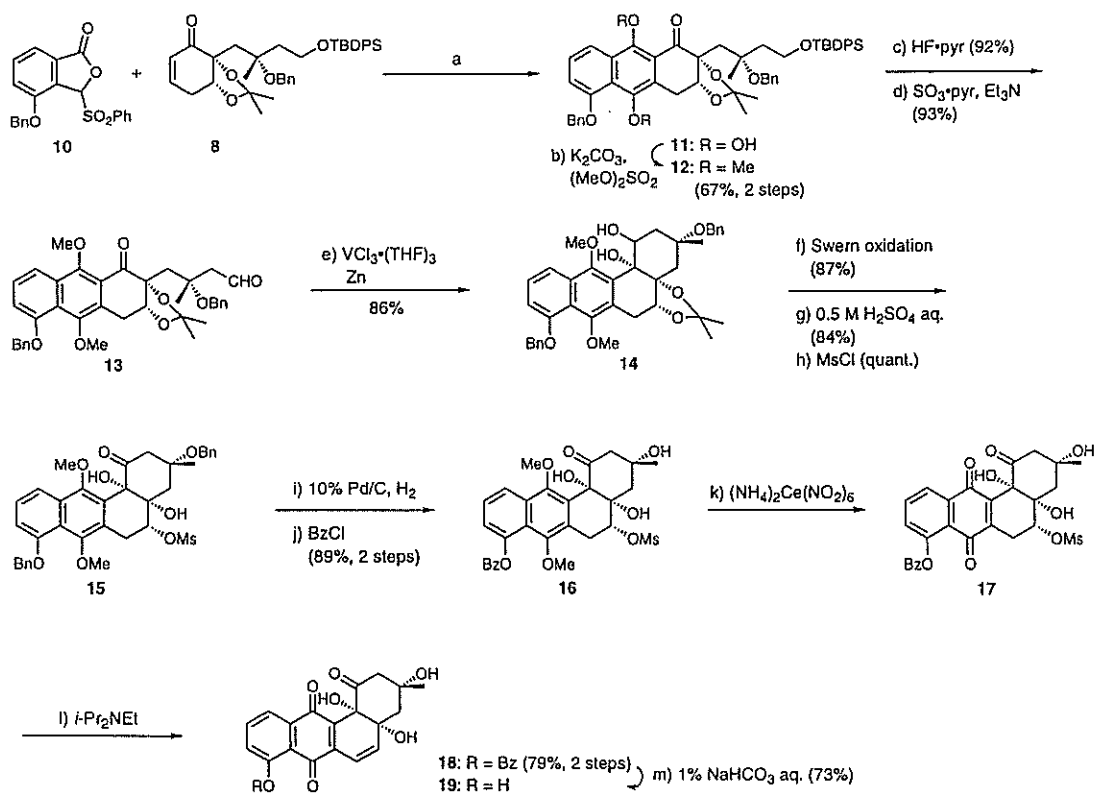
反応は良好に進行し、生成したジヒドロキノン 11 を保護することにより、目的とした三環性ケトン 12 を収率67%で得ることができた。

次に、12 をアルデヒド 13 へと変換し、その分子内ピナコールカップリング反応について詳細に検討した。その結果、Pedersenらによって報告されている2価のバナジウム反応剤 $[V_2Cl_3(thf)_6]_2[Zn_2Cl_6]$ が極めて効果的であることが明らかになった。すなわち、A B核間位の二つの水酸基がシスの立体配置を持つ、目的の四環性化合物 14 を収率良く与えた。

化合物 14 の C 1 位の水酸基を酸化した後、イソブ

ロピリデン基を除去し、生成したトリオールの上級水酸基を選択的にメタンシルホニル化することによって化合物 15 を得た。C 8 位のフェノールの保護基をベンゾイル基へと変換した後、 $(NH_4)_2Ce(NO_2)_6$ を用いて芳香環部分をキノンへと酸化し化合物 17 を得た。メタンシルホニル酸の脱離による C 5 - C 6 位間への二重結合の導入は、キノンに隣接する C 4 位の水素の酸性度が高いため穏和な塩基性条件で進行し、収率良く化合物 18 を得ることができた。最後に C 8 位のフェノールの保護基を除去して、アクアヤマイシンの母核部分の合成を達成することができた。

Scheme 3.



Reagent and conditions: a) 10, *t*-BuOLi, THF, $-78^\circ C$, 20 min; then 9 at $-78^\circ C$; warm up to $60^\circ C$, stirred at $60^\circ C$ for 1 h. b) acetone, reflux, 3.5 h. c) THF, room temperature, 8.5 h. d) DMSO, room temperature, 25 min. e) DMF, CH_2Cl_2 , room temperature, 7 h. f) $(COCl)_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; then Et_3N , warm up to room temperature. g) 1,4-dioxane, $80^\circ C$, 2 h. h) DMAP, pyridine, room temperature, 2 h. i) EtOAc, MeOH, room temperature, 1 h. j) DMAP, pyridine, room temperature, 40 min. k) aq. MeCN, $0^\circ C$, 30 min. l) 1,4-dioxane, $45^\circ C$, 1.5 h. m) 1,4-dioxane, room temperature, 2 h.

4. 今後の課題と発展

アンギュサイクリン類は特徴的な構造を有しており、また、抗癌性や抗ウイルス活性を有するものもあることから興味を持たれ、最近盛んに合成研究が行われている。しかし、全くタイプの異なる3つの部分構造を有するアクアマイシン型のアンギュサイクリンにあつては、その合成的難易度はきわめて高い。実際、その特徴である芳香族骨格、糖鎖、不斉中心を持つ脂環式構造のすべての要素を含む化合物の合成は未だ報告されておらず、各部分構造を合成するための手法を模索している段階にあつた。

今回、以上の通り、脂環式構造と芳香族骨格を含むアクアマイシン型アンギュサイクリンの母核の合成に初めて成功した。この合成経路は糖質部分を含む天然物の合成に向けても有望なものであると考えている。今後、これをC-グリコシド構造を備えた3-（フェニルスルホニル）フタリド3に応用して、糖質部分を含むことによって出現する問題性に対する解決を図り、アクアマイシンの全合成を達成したいと考えている。そのことはアンギュサイクリン型抗生物質にとどまらず、他の多くの含糖質ハイブリッドの合成化学、ひいては糖質科学に広く寄与するものと考えている。

5. 発表論文リスト

- 1) 古根川唯泰、須貝威、松本隆司、鈴木啓介、酵素を用いた光学活性ポリオキシシクロヘキサン類の合成研究、日本化学会第74春季年会講演要旨集II, 3D6 02 (1998).
- 2) 山口洋輝、田邊光二郎、松本隆司、鈴木啓介、アンギュサイクリンの合成研究、日本化学会第74春季年会講演要旨集II, 3E5 38 (1998).
- 3) 田邊光二郎、山口洋輝、松本隆司、鈴木啓介、アクアマイシンの合成研究、日本化学会第74春季年会講演要旨集II, 3E5 39 (1998).