

25. マンノペプチマイシンアグリコンの短段階合成法の確立

布施 新一郎

Key words : MRSA, VRE, マンノペプチマイシン,
不斉アルドール反応, グアニジン

*東京工業大学 大学院理工学研究科
応用化学専攻 分子機能設計講座

緒言

MRSA や VRE 等の重要抗生物質に対する耐性を獲得したグラム陽性菌の出現は医療現場において深刻な問題であり、新規な構造・作用標的を持つ新規薬剤の開発が切望されている。2002 年に He らによって同定されたマンノペプチマイシン類 (図 1) は、特異なグアニジン含有アミノ酸を含む環状ペプチドであり、MRSA や VRE に対し *in vitro*, *in vivo* 双方において強い抗菌活性を示すことから注目されている¹⁾。アグリコン部位は活性に必須とされているが、その合成は未だ達成されておらず類縁体合成や詳細な構造活性相関の解明は進んでいない。その最大要因は Aiha-A, B と呼ばれる高度に官能基化された非天然アミノ酸の合成の困難さであり、我々が研究に着手した当初は合成例が皆無であった。最近、二例の合成が報告されたが^{2,3)}、工程数と収率 (Aiha-A: 22 工程 10%, 16 工程 0.8%, Aiha-B: 27 工程 16%, 17 工程 2.5%) に問題を残す。一方、我々はこれまでの研究でマンノペプチマイシンアグリコンの提唱構造に誤りがあることを突き止めた。新規構造・作用標的を有するマンノペプチマイシンを基盤とする創薬開発を加速するためにも、一刻も早い真の構造の確定が望まれる。我々は全合成を阻む最大要因である Aiha-A, B と呼ばれる高度に官能基化された非天然アミノ酸の合成法の短段階合成法の確立を目指して多角的なアプローチから検討を実施した。また、確立した合成経路を用いて、アグリコン候補構造を合成し、NMR 解析の結果、真の構造の同定に世界で初めて成功した。さらに、合成したアグリコンおよび中間体の抗菌活性試験を実施し、マンノペプチマイシンの抗菌活性発現には糖鎖部位が重要であることを明らかにした⁴⁾。

方法および結果

我々はこれまでの合成、構造解析、および過去の報告の検討から、マンノペプチマイシンアグリコン (図 1) の β -MePhe 残基のメチル基の立体配置が、提唱されている *S* 配置ではなく、*R* 配置のものが真の構造であると推測した。そこで、実際に *R* 配置のメチル基を有するアグリコンを標的として、その短工程合成法の開発に着手した。

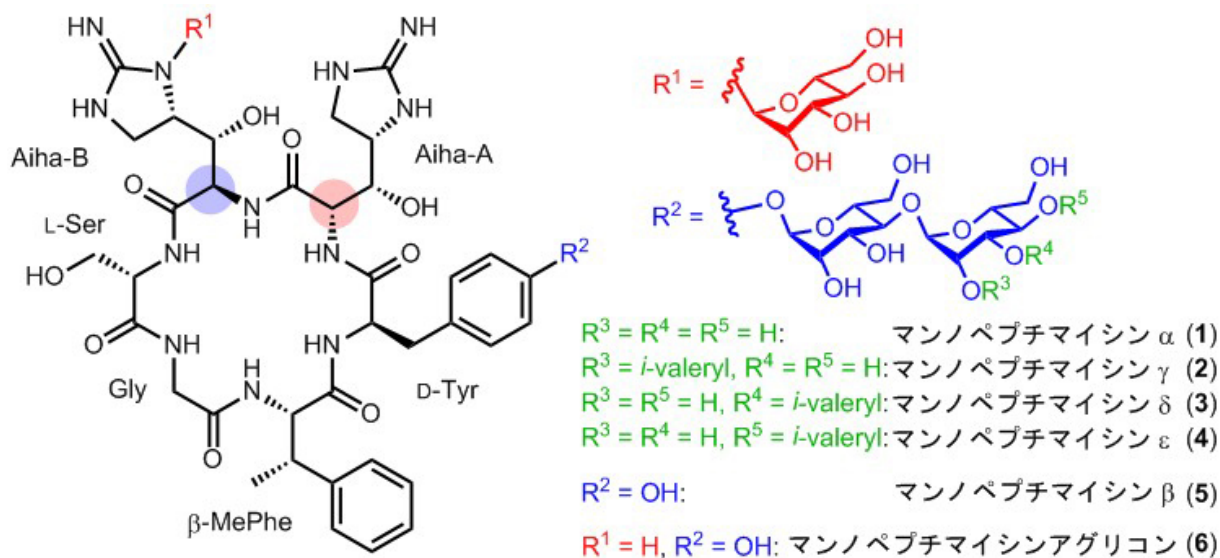


図1. マンノペプチマイシン類の構造.

成功のカギを握る高度に官能基化された Aiha-A と Aiha-B の合成法として、図2に示す二つのルートを立案した。ルート A では、予め環状グアニジン部位をもつアルデヒド **11** と **12** の不斉アルドール反応により、生成物 **9** と **10** を合成し、これを分離後に目的物 **7** と **8** へ誘導する方法である。一方、ルート B では、グアニジンを持たないアルデヒド **15** と **16** の不斉アルドール反応により、生成物 **13** と **14** を合成し、これを分離後に環状グアニジン部位を形成して目的物 **7** と **8** へ誘導する方法である。ルート A, B いずれにおいても不斉アルドール反応の3位の立体化学については、窒素原子上の保護基 P の嵩高さを利用した立体的要因による制御を期待した。また、2位の立体化学についてはわざと制御せずに、生成物をジアステレオ混合物として得て、これを分離することにより、一挙に二つの目的物を得ようと計画した。

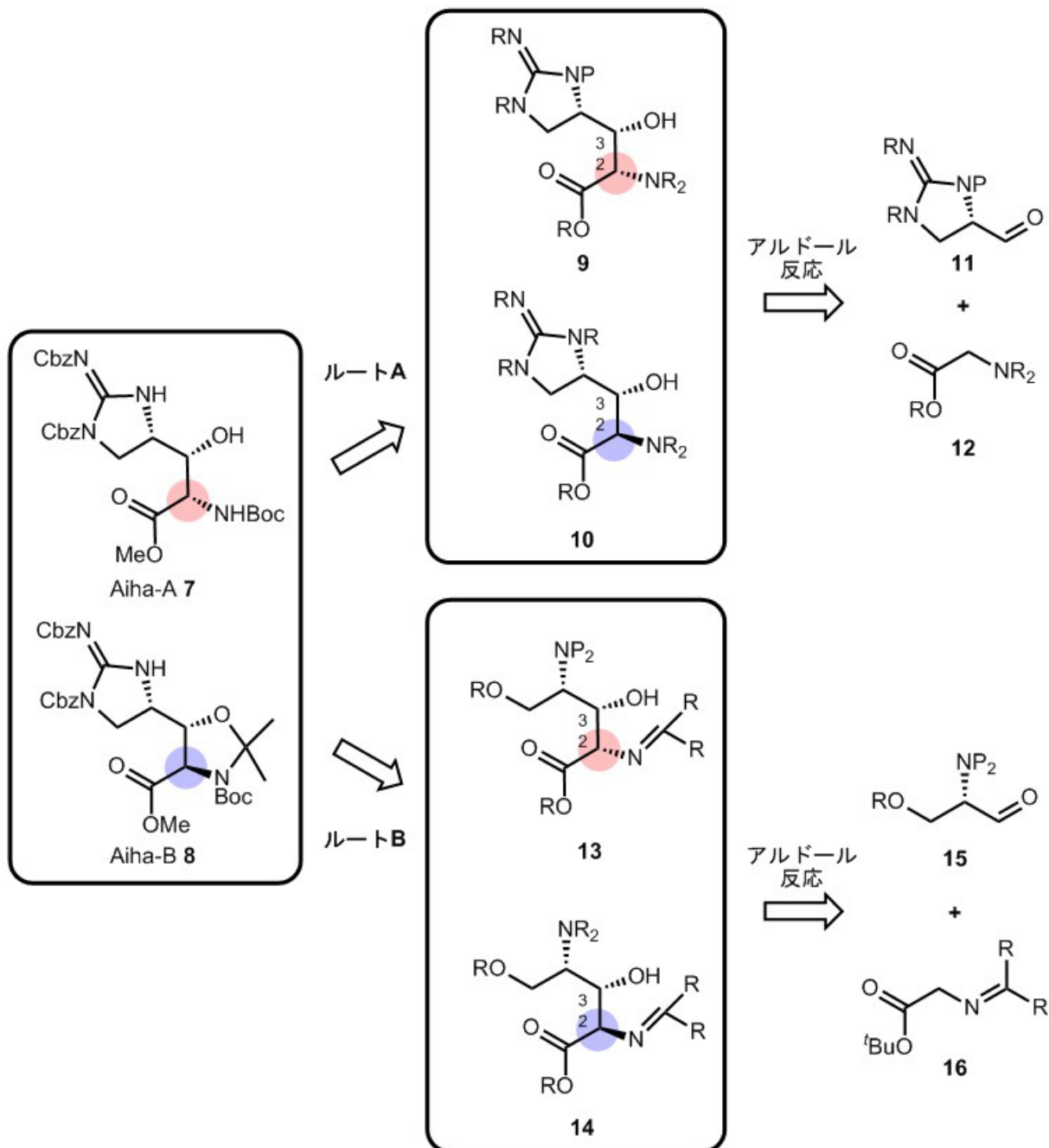


図2. Aiha-A および Aiha-B の合成計画.

なお、ルート A については、窒素上の保護基 P を用いずに外部不斉源（有機触媒）の利用による 3 位の立体化学制御も検討することとした。まず、ルート A の検討結果を述べる（図 3）。環状グアニジン部位含有アルデヒドとして、窒素原子上に嵩高いトリチル基を保護基および立体制御基としてもつ化合物 **20** を設計し、4 つの合成ルート (A-1 ~ A-4) を検討した。ルート A-1 ではセリン **17** の 2 位アミノ基を足がかりとしてグアニジンを導入し、さらにトリチル基を導入後に、環状グアニジン部位を形成するルートである。セリン **17** から二工程を経て合成した **18** に対して、トリチル基の導入を種々の条件で検討したが、立体障害のためか目的物は得られなかった。

そこで、予めトリチル基を導入した窒素原子からの求核攻撃により環状グアニジン部位を構築するルート A-2 を検討した。化合物 **21** を用いた環状グアニジン部位の構築を検討したところ、望む赤点線矢印の求核攻撃は進行せず、望まない青実線矢印に示す求核攻撃が進行した化合物 **23** を得る結果となった。

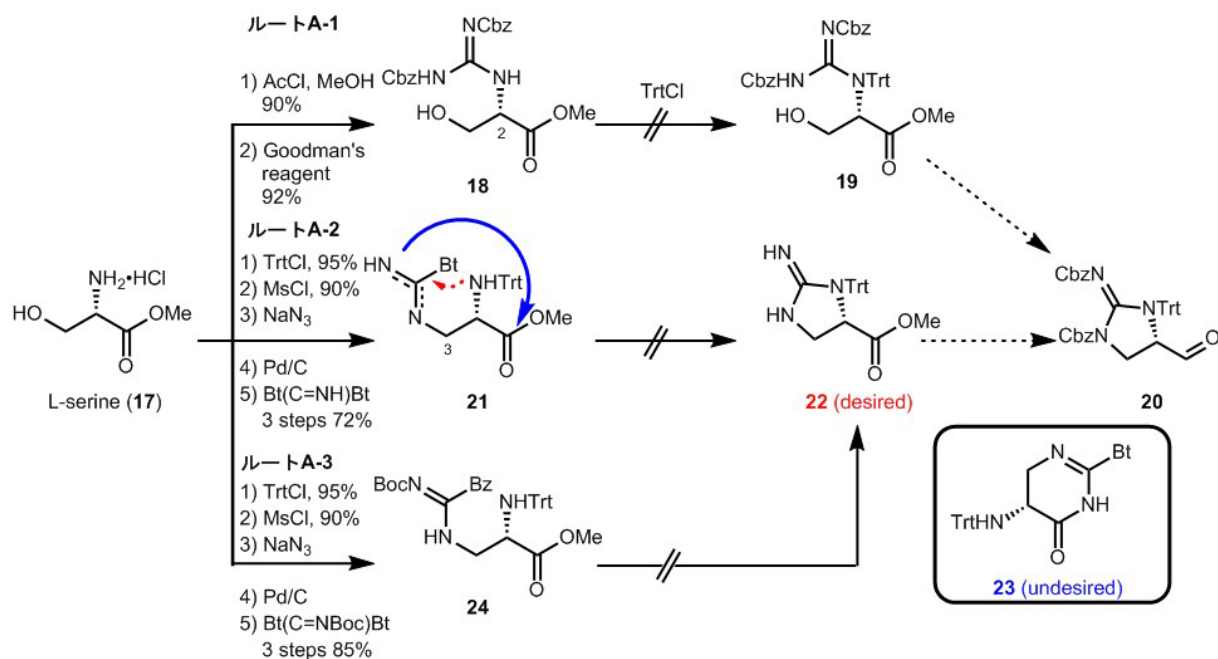


図3. Aiha-A および Aiha-B の合成検討1.

この結果を受け、望まない求核攻撃を抑止すべく、窒素原子上に Boc 基を導入した化合物 **24** を合成し、環状グアニジン部位の構築を検討したが、やはり立体障害のため、目的物 **22** は得られなかった。

そこで、アルデヒド **20** の合成は断念し、トリチル基をもたない環状グアニジン含有アルデヒド **28** と外部不斉源として有機触媒 **30** を用いる不斉アルドール反応を目指すこととした (図4)。セリン **25** から5工程を経て、アルコール **27** を合成し、Dess-Martin 酸化反応条件によりアルデヒド **28** を調製したところ TLC 解析により目的物と思われるスポットが観察された。しかし、本化合物は安定性が十分でなく、室温、中性条件下でも経時的に化合物が損壊して複数の化合物を与える様子が TLC 解析により観察された。また、数回、アルデヒドを調製後、すぐにこれを用いて不斉アルドール反応を試みた。本アルドール反応は低温条件で、長時間反応させないと十分な立体選択性を得にくい、目的のアルドール反応より先にアルデヒド **28** が損なわれる様子が TLC 解析により観察された。以上の結果から、ルート A を断念することとした。

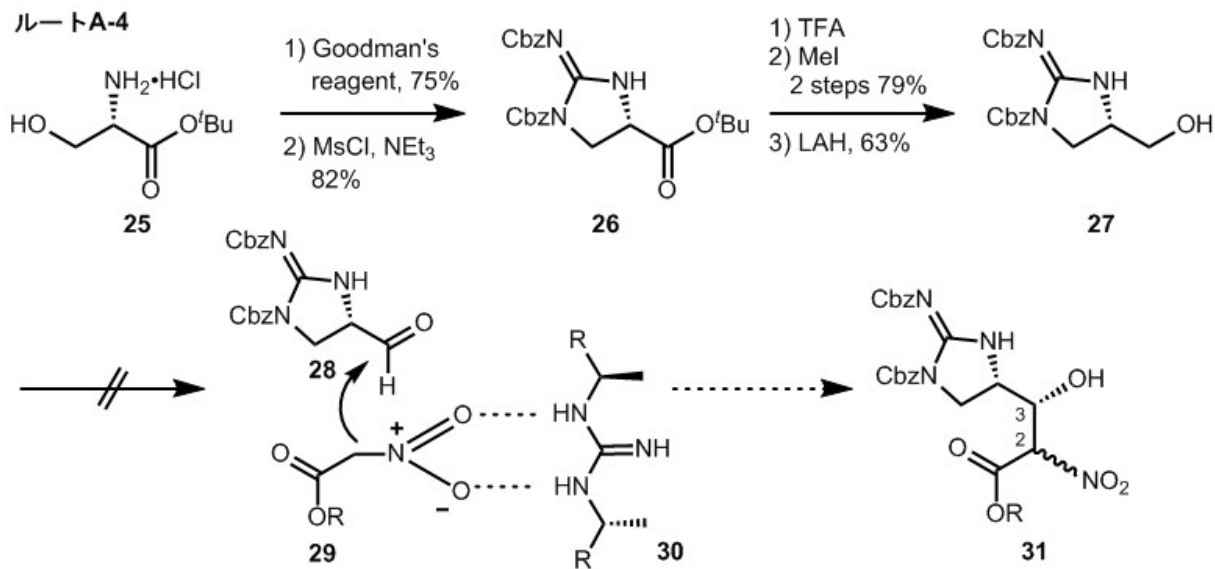


図4. Aiha-A および Aiha-B の合成検討 2.

次にルート B を検討した (図5). セリンから誘導したアルデヒド **33** とグリシン誘導体 **34** との不斉アルドール反応により, 期待通り 3 位の立体化学は望む *S* 配置に制御しつつ, 二つの望むジアステレオマーを一挙に得ることに成功した. なお, この際, 立体化学の差に起因する閉環速度の差を利用し, 生成物 **37** は鎖状分子として, 生成物 **38** は環状分子として得ることにより目的物を容易にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離できた. 得られた両化合物の 4 位アミノ基を足がかりとしてグアニジン部位を導入し, 閉環することで目的の Aiha-A **41** と Aiha-B **44** を高収率かつ短工程で得ることに成功した⁴⁾.

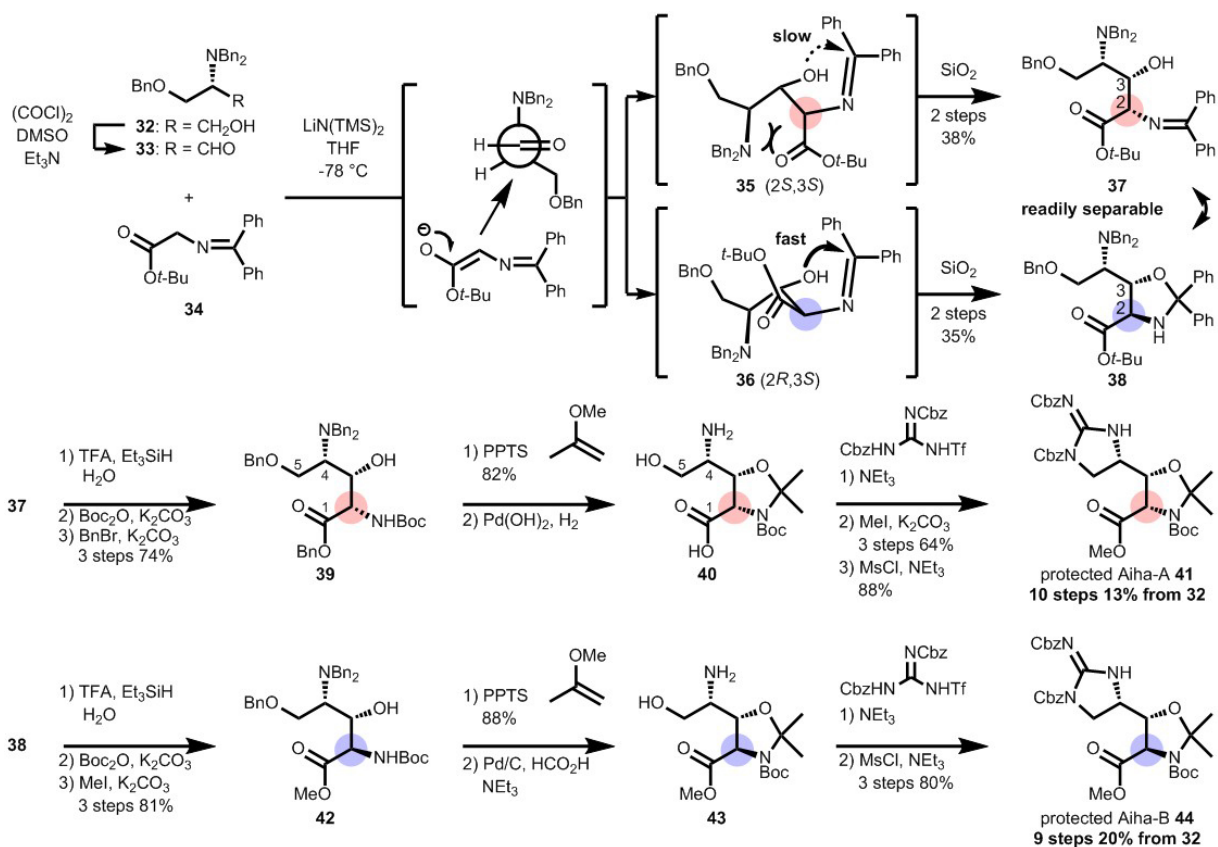


図5. Aiha-A および Aiha-B の合成検討3.

得られた Aiha-A および Aiha-B を用いて、ペプチド鎖の伸長および、マクロラクタム化を行うことにより、目的のマンノペプチマイシナグリコン **53** の合成を達成した (図6)。合成した化合物の NMR 解析の結果は、報告されている天然物由来のアグリコンの値と良い一致を示したことから、我々は、 β -MePhe 残基のメチル基の立体配置が、*R* 配置のものが真のアグリコンの構造であると決定した⁴⁾。得られたアグリコンおよび合成中間体について抗菌活性試験を実施したところ、いずれの化合物も抗菌活性を保持しないことが明らかになった。この結果から、マンノペプチマイシン類の抗菌活性発現には糖鎖の存在が重要であることが示唆された。

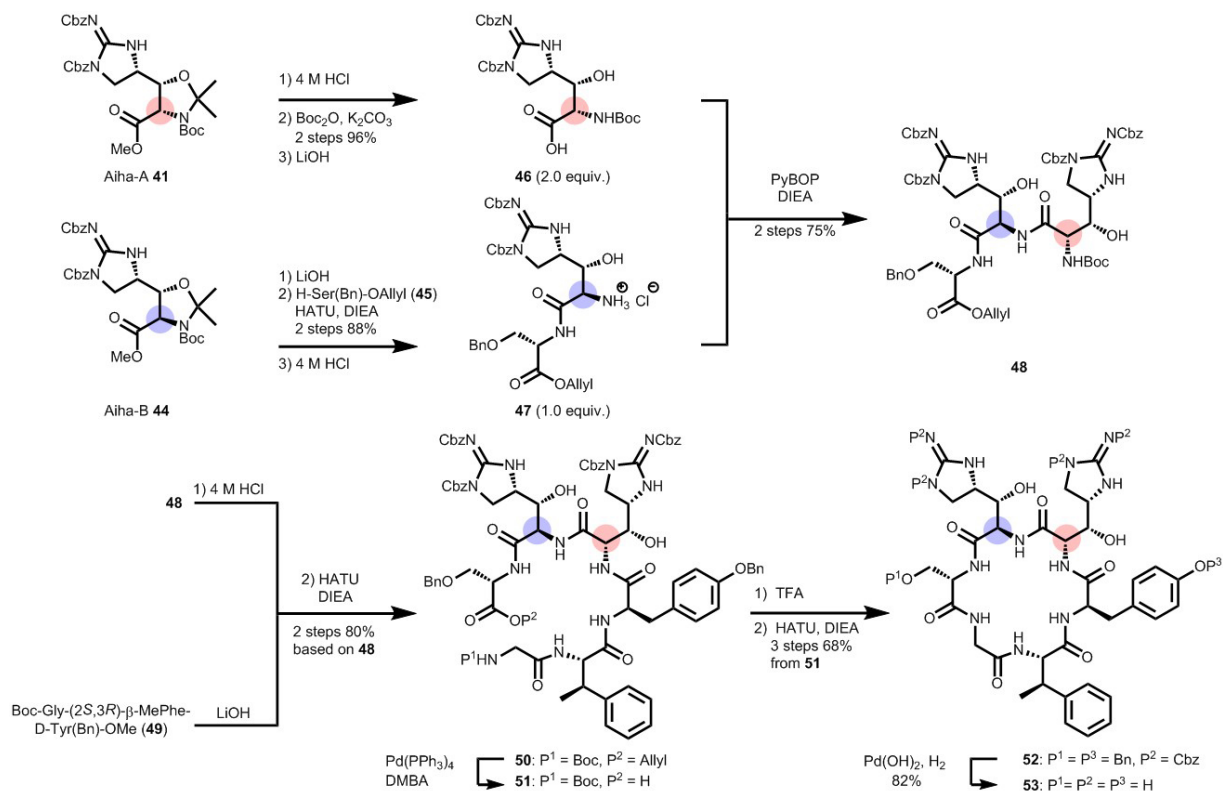


図6. マノペプチマイシニアグリコンの全合成.

共同研究者

本研究の共同研究者は東京工業大学の肥沼宏次博士，金原 篤博士，御船悠人氏，一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアムの泉川美穂博士，産業技術総合研究所の新家一男博士，横浜薬科大学の高橋孝志教授，東北大学の土井隆行教授，ファイザー社の Heyin He 博士である。本稿を終えるにあたり，本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) He, T., Williamson, R. T., Shen, B., Graziani, E. I., Yang, H. Y., Sakya, S. M., Petersen, P. J. & Garter, G. T. : Mannopectimycins, novel antibacterial glycopeptides from *Streptomyces hygroscopicus*, LL-AC98. *J. Am. Chem. Soc.*, **124** : 9729-9736, 2002.
- 2) Schwörer, C. J. & Oberthür, M. : Synthesis of highly functionalized amino acids: An expedient access to L- and D- β -hydroxyenduracididine derivatives. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009** : 6129-6139.
- 3) Olivier, K. S. & Van Nieuwenhze, M. S. : Synthetic studies toward the mannopectimycins: Synthesis of orthogonally protected β -hydroxyenduracididines. *Org. Lett.*, **12** : 1680-1683, 2010.
- 4) Fuse, S., Koinuma, H., Kimbara, A., Izumikawa, M., Mifune, Y., He, H., Shin-ya, K., Takahashi, T. & Doi, T. : Total synthesis and stereochemistry revision of mannopectimycin aglycone. *J. Am. Chem. Soc.*, **136** : 12011-12017, 2014.