

C2 対称ジラクトン骨格を基盤とした三次元構造多様性指向型

マクロライドライブラリーの開発研究

感染制御科学専攻・創薬科学履修コース・生物有機化学

DI-12003 中野 隼人

[背景・目的]

マクロライドは特徴的な大環状構造を有する化合物の総称である。魅力的な生物活性を示すものが多く存在するため、創薬化学における重要な化合物の一つであるとされている。マクロライドは大環状化合物であるため、置換基の種類やその立体化学、環員数により大きく三次元構造が変化し、それに伴って生物活性も変化することが分かっている¹。近年では天然物の誘導体合成あるいは多様性指向型合成において従来から重要視されてきた官能基的多様性のみならず、三次元構造多様性に富んだ誘導体合成も盛んに行われている。いくつかのマクロライド天然物に関しても三次元的多様性を指向した全合成経路の確立と立体構造活性相関研究が行われ、有用な化合物が見出されている。さらに、三次元的に広がりを持つ化合物は様々なタンパク質と相互作用しうることから三次元構造多様性を持つライブラリーの構築あるいは開発が求められている。一方で、複雑な構造の天然物になるにつれ、その化学合成に多大な労力を要する、化学修飾部位あるいは骨格変換部位が限られてしまうなどの問題も生じてくる。そこで、筆者は容易に合成可能かつ複雑な三次元構造を持つテンプレート、すなわち sp^3 炭素を豊富に持つ 14 員環マクロジオライドテンプレートを設計した。そして、立体化学多様性を指向したライブラリーの構築法を確立することで独自のマクロライドライブラリーができると考えた。さらにライブラリーを構築後、アミノ糖などの生物活性に重要な置換基を導入することで生物活性の発現と構造多様性も期待できると考え、本研究に着手した。

[結果・考察]

三次元的多様性を指向した新たなライブラリー構築のため、筆者は 14 員環マクロライド天然物であるエリスロマイシンに着目し、これを模倣した独自のテンプレートを発想した。すなわち、エリスロマイシンの 9

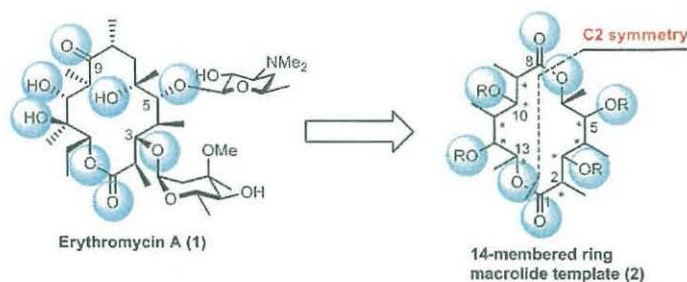
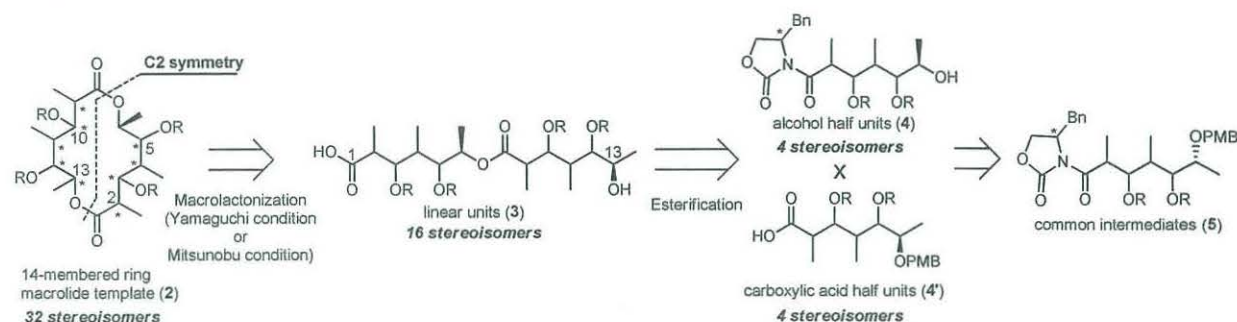


Figure 1. エリスロマイシンを模したテンプレートの設計

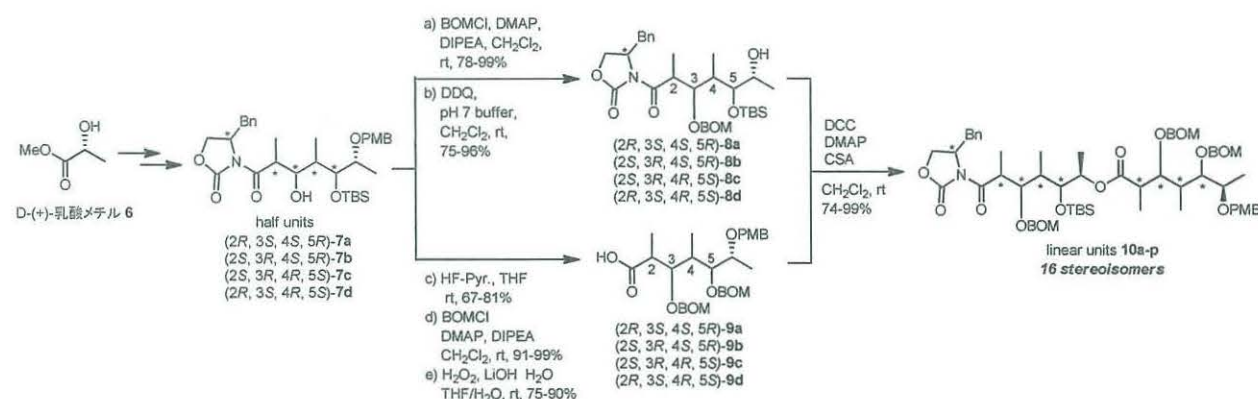
位のカルボニル基をシフトさせ新たに C2 対称のジラクトン骨格へとし、水酸基とメチル基をそれぞれ **Figure 1** に示すように配置し、容易に合成可能かつ多様な誘導体へと導くことができるマクロジオライド骨格を設計した。設計したテンプレートは 10 個の不斉炭素を有しており、理論上 $2^{10} = 1024$ 通りの立体異性体が考えられる。そのため、骨格上のメチル基と水酸基の立体化学を合成化学的に制御することで多様な三次元コ

ンフォメーションを実現したマクロライドライブラリーの構築ができると考えた。そして、**Scheme 1** に示すような合成経路を立案し、実際に三次元コンフォメーションの多様性が生じていることを確認するために 32 種の異なる立体化学を持つマクロジオリドの合成を試みた。すなわち、容易に立体制御可能な Evans aldol 反応により 4 種の異なる立体化学を持つハーフユニット **5** を用意し、エステル化で 4 種のハーフユニットをそれぞれ組み合わせることで 16 種の立体異性体へと導き、さらに山口マクロラクトン化あるいは光延マクロラクトン化を利用することで 32 種のマクロジオリド異性体へと導くこととした。



Scheme 1. 14 員環マクロジオリドアグリコンの合成計画

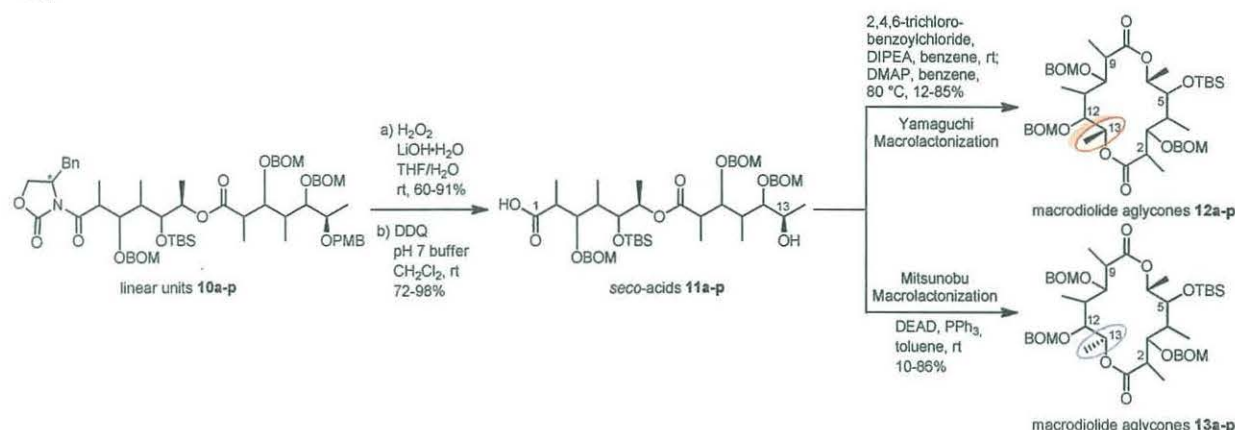
市販の D-(+)-乳酸メチル **6** を出発原料とし、二度の Evans aldol 反応により立体化学を制御することで 4 種の異なる立体化学を有するハーフユニット **7a-d** をそれぞれ立体化学選択的に合成した。それらをアルコール体 **8a-d** とカルボン酸体 **9a-d** へと導いた後、可能な組み合わせのハーフユニットをケックエステル化の条件下縮合することで、16 種の立体化学の異なるリニアユニット **10a-p** を合成した (**Scheme 2**)。



Scheme 2. 異なる立体化学を持つハーフユニット **8a-d**, **9a-d** とリニアユニット **10a-p** の合成

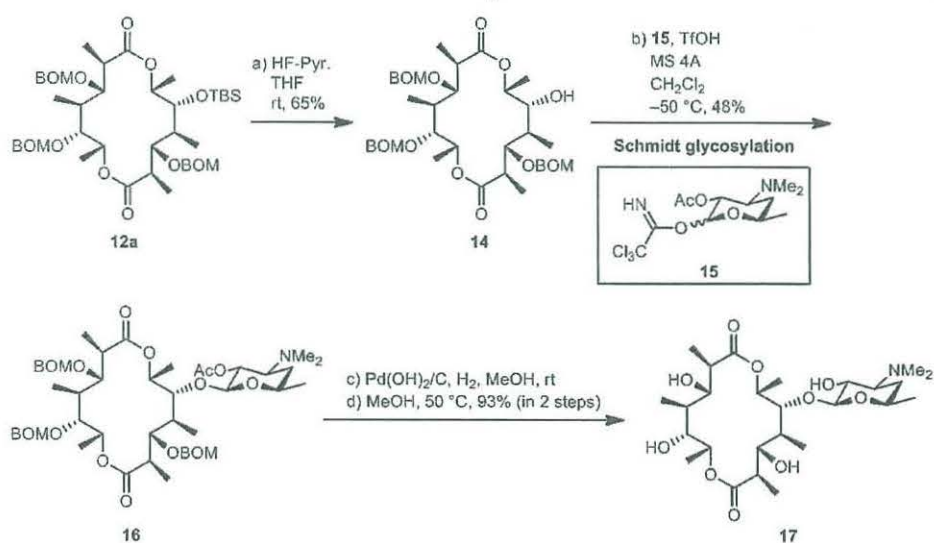
次に、2 工程を経てリニアユニット **10a-p** をセコ酸 **11a-p** へと導いた。合成したセコ酸を山口マクロラクトン化あるいは光延マクロラクトン化により環化させることで、13 位の立体化学が保持したマクロジオリドアグリコン **12a-p** と 13 位の立体化学の反転が生じたマクロジオリドアグリコン **13a-p** をそれぞれ合成した (**Scheme 3**)。山口マクロラクトン化による環化の際、セコ酸の立体化学の影響により収率に違いが生

じ、C2 位がエピメリ化する基質も 4 種存在した。一方、光延マクロラクトン化ではセコ酸の立体化学の違いにより収率に差は見られたが、エピメリ化は起こらなかった。先述したとおりに 16 種のセコ酸から 32 種のマクロジオライドアグリコンを合成することができた。合成したマクロジオライドアグリコン **12a-p**, **13a-p** は NMR スペクトルに違いが見られ、熱を加え測定しないとピークがブロードするあるいは観測されない基質もあった。このことから、それぞれ異なる三次元構造であろうことが予想される。



Scheme 3. マクロジオライドアグリコン **12a-p**, **13a-p** の合成

さらに、計算化学を用いて合成したライブラリー中のマクロジオライドにアミノ糖であるデソサミンを導入した化合物の配座を予測し、エリスロマイシンの真空中の最安定配座に近いものを一つ選びだし、実際の合成を試みた。マクロジオライドアグリコン **12a** に対し TBS 基を除去した後、アミノ糖を Schmidt グリコシル化反応により導入し、残りの水酸基の保護基を除去することで新たなマクロライド **17** を合成した (Scheme 4)。この合成したマクロライド **17** について、CAMDAS²を用いたコンピューター計算と二次元 NMR 解析³により、真空中と重メタノール中の最安定配座を求めた。二次元 NMR 解析の結果から得られた候補となる配座は 10 種類存在したが、その中から最もエネルギーの低い配座と真空中における最安定配座を比較した。その重ね合わせの図を Figure 2 に示す。その結果、二つのマクロライド骨格部位に少し違いが見られるが、置換基の位



Scheme 4. マクロライド **17** の合成

置はほぼ重なることが分かり、全体としてマクロジオリド骨格はエリスロマイシンと類似したコンフォメーションを取り得ることが分かった。そして、ライブラリーのマクロジオリドアグリコンに対してアミノ糖を導入した場合の化合物について CAMDAS を用い最安定配座を算出・比較したところ、アミノ糖の位置、骨格の形、カルボニル基を含む置換基の向きが大きく変化し得ることが分かり、三次元的多様性があることを確認した。

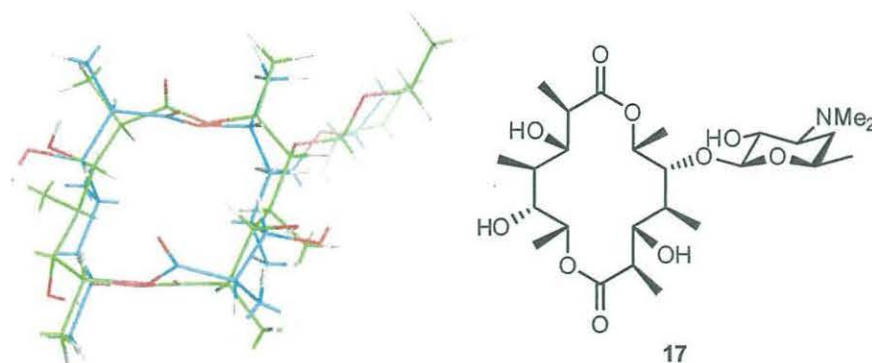


Figure 2. マクロライド **17** の CAMDAS を用いて算出した最安定配座 (緑) と NMR 解析により得られた最安定配座 (青) [左]. マクロライド **17** の構造 [右].

[結論]

筆者は、エリスロマイシンを模倣した新たなテンプレートを発想し、14員環マクロライドの立体異性体ライブラリーの構築を行った⁴。Evans aldol 反応、ケックエステル化、山口マクロラクトン化あるいは光延マクロラクトン化を鍵工程として、4種のハーブユニットから16種の異なる立体化学を有するセコ酸へと導き、さらにマクロラクトン化において13位の立体化学の保持、あるいは反転をさせることで32種の立体化学の異なるマクロジオリドアグリコンの合成を達成した。構築したライブラリーからアグリコンを一つ選び、Schmidt グリコシル化反応を用い、新たなマクロライド化合物を合成した。そして、合成したマクロライド **17** について真空中の最安定配座と NMR 解析より求めた溶液中の最安定配座を比較し、それらのマクロライド骨格部分は非常に近いことが分かった。さらに、構築したライブラリーを利用することで三次元的多様性を持つ誘導体合成が可能であることをコンピューター計算により最安定配座を求めることで示した。本研究により構築したライブラリーは今後様々な生物活性評価や化学変換を行うことで、新たな創薬リード化合物の創製やより幅広いライブラリーの構築に繋がることが期待される。

[参考文献]

1. Ōmura, S. Ed. *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice*, 2nd ed. *Academic Press*, **2002**.
2. Tsujishita, H.; Hirono, S. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1997**, *11*, 305-315.
3. Gouda, H.; Sunazuka, T.; Ui, H.; Handa, M.; Sakoh, Y.; Iwai, Y.; Hirono, S.; Ōmura, S. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 18286-18291.
4. Nakano, H.; Sugawara, A.; Hirose, T.; Gouda, H.; Hirono, S.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Tetrahedron* **2015**, *In Press*.