

## 論文内容の要旨

論文題目 バンコマイシンアグリコンの全合成

氏名 宮崎 将

### 1) はじめに

バンコマイシン(図1)はグリコペプチド系抗生物質であり、現在問題となっている院内感染 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)に対する治療薬として現在臨床で用いられている。その作用機序としてはバクテリアの細胞壁生成前駆体の C 末端 D-ala-D-ala 部分に水素結合により結合することにより、細胞壁の合成を阻害する。しかし、近年、D-ala-D-ala 部分が D-ala-D-lactate に変異したバンコマイシン耐性菌の出現が問題となっており、この耐性菌の発現により、その克服を目的としたバンコマイシン誘導体合成が脚光を浴びている。また、heptapeptide であるバンコマイシンは、その9つの不斉点、3つの Atropisomerism に由来する立体化学、リジッドな3つの環を如何に構築するかなど合成的にも興味を持たれる化合物である。

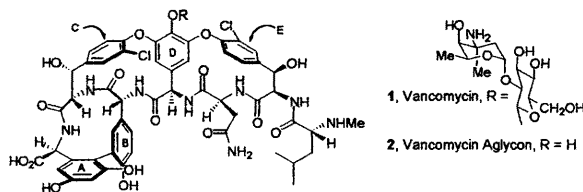


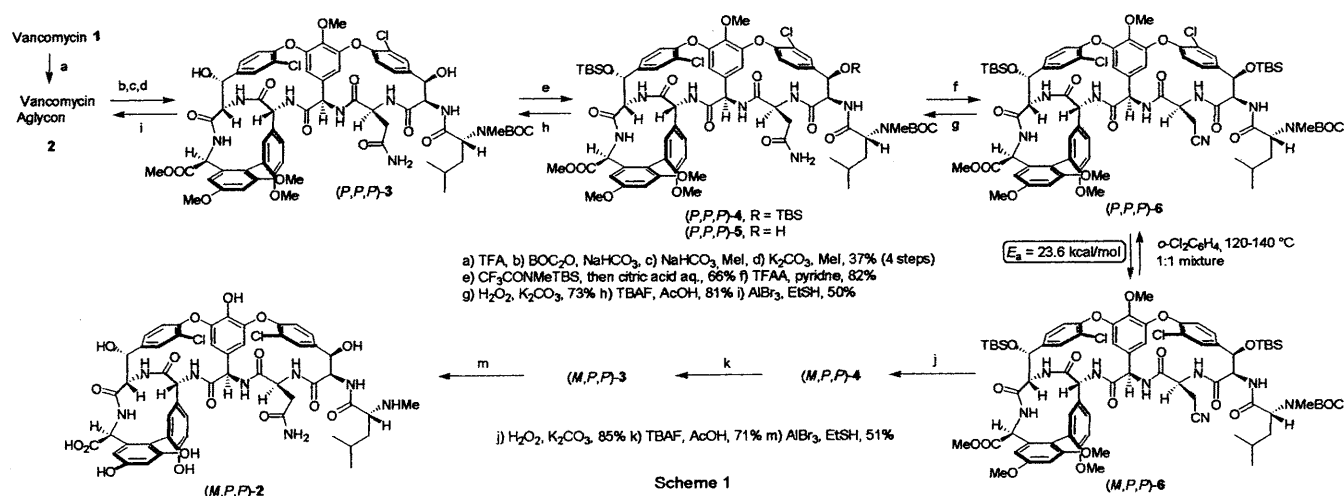
図1

Boger 研では既に、閉環反応として S<sub>N</sub>Ar 法を用いて、部分構造である C-D 環、D-E 環、C-D-E 環のモデル化合物を効率的に合成している。さらに、C-D 環上、D-E 環上での立体異性体である Atropisomer の熱力学的安定性を計算して、その熱力学的安定性の違いを C-D-E 環システムに応用することにより、間接的に C-D-E 環上の Atropisomer の制御にも成功している。私は、biaryl 構造と cis アミド結合を持つ 12 員環であるために構築が困難と予想された A-B 環のモデル化合物の合成に成功し、その Atropisomer の熱力学的安定性を計算した。さらに、これまでに得られた熱力学的安定性の結果に基づ

き3つの環の閉環する順番を理論づけ、3つの **Atropisomerism** を間接的に制御してバンコマイシンアグリコンの全合成に成功した。

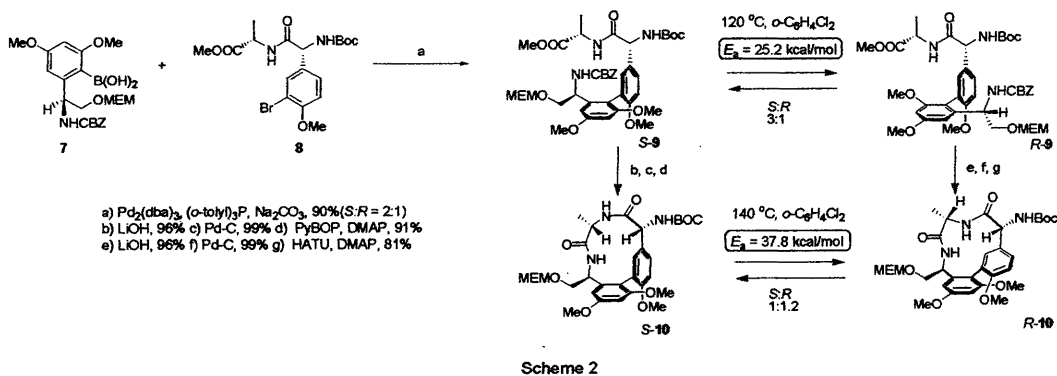
## 2) バンコマイシンアグリコンの Degradation Study.

2環性モデル化合物 C-D-E 環システムにおける D-E 環上の選択的 **Atropisomerism** が既に見出されている。そこで3環性のバンコマイシン誘導体を加熱することにより、A-B 環の存在による **Atropisomerism** への影響を検討した。また得られたバンコマイシン誘導体をバンコマイシンアグリコンに変換することにより、全合成の最終段階における化合物の反応性、安定性を検討した。バンコマイシンを TFA で処理し、糖部分を除去、アミンを BOC で保護した後、メチルエステル化、4つのフェノールをメチルエーテルで保護し、化合物 **(P,P,P)-3** を得た。CF<sub>3</sub>CONMeTBS を用いて、2つの2級アルコールを TBS で保護することを試みたところ、目的物 **(P,P,P)-4** と少量のモノアルコール保護体 **(P,P,P)-5** が得られた。この条件で、分子にさらに TBS が導入された化合物も得られたが、クエン酸で処理することにより、目的物に変換可能であった。TFAA-pyridine を用いた **Asn carboxamide** からニトリルへの脱水反応で目的物 **(P,P,P)-6** を高収率で得た。化合物 **(P,P,P)-6** からバンコマイシンアグリコンへの変換は以下の条件を用いた。ニトリルから **carboxamide** への加水分解は **modified Katritzky** 条件(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>aq.)を用い、AcOH-TBAF で TBS を脱保護し、最後に4つのメチルエーテル、メチルエステル、BOC 全てを AlBr<sub>3</sub>-EtSH を用い脱保護して、目的物であるバンコマイシンアグリコンを合成した。この得られた化合物は標準品と NMR, IR, 旋光度、HPLC で一致した。次に、バンコマイシン誘導体 **3,4,5,6** の **Atropisomerism** について調べた。全ての化合物に関して適切な加熱温度設定、溶媒の選択により D-E 環上の選択的 **Atropisomerism** が観測され、A-B-C-D 環は影響を受けなかった。ただし、2級アルコールの存在により **retro-aldol** 反応が、**Asn carboxamide** の存在により分子内 **succinimide** 生成が、条件により副反応として観測された。一方、2級アルコールを TBS で保護し、**Asn carboxamide** をニトリルでマスクした化合物 **6** では最も効率的に D-E 環上の選択的 **Atropisomerism** が観測され、その **Atropisomerism E<sub>a</sub>** (activation energy)は 23.6kcal/mol であった。**Atropisomerism** より得られた **(M,P,P)-6** からバンコマイシンアグリコンの D-E **Atropisomer (M,P,P)-2** を合成し、合成誘導体の生物活性を調べたが、天然型に比べ 10-20 倍活性の低下が見られた。



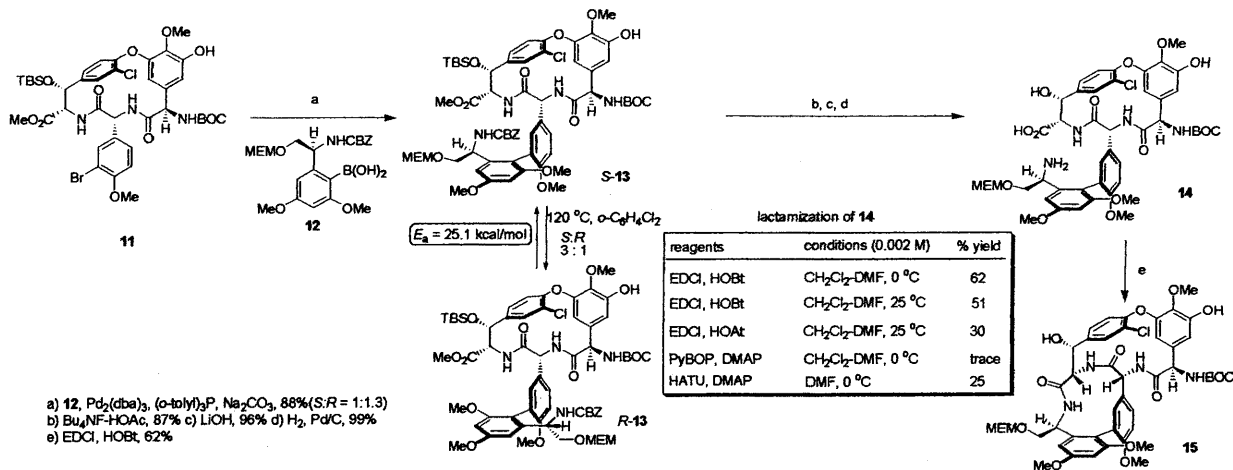
### 3) A-B 環モデル化合物

最もひずみ大きい 12 員環の構築には分子内ラクタム化を用い、立体障害の大きい biaryl の構築には Suzuki coupling を用いることを検討した。まず、Arylboronic acid **7** と、Dipeptide **8** のカップリング反応を様々な Pd、リガンド、溶媒系で検討した。Arylboronic acid **7** は反応系中で不安定であり、分解するために、反応を加速する必要があるため、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、(o-tolyl)<sub>3</sub>P の組み合わせで反応時間 15 分、収率 90% (S-9 : R-9 = 2:1) で biaryl 体が得られた。しかも、望みの立体でない R-9 は 120-130°C に加熱することにより、副反応なく Atropisomerism が観測され、S-9 : R-9 = 3:1 で平衡に達し、この A-B biaryl 化合物の Atropisomerism E<sub>a</sub> (activation energy) は 25.2 kcal/mol であった。望みの立体である S-9 はエステル加水分解、CBZ の脱保護の後、生じたアミノ酸の分子内ラクタム化条件を検討した結果、良好な収率で閉環体 S-10 を得た。R-9 についても同様に分子内ラクタム化を検討した結果、主副生成物である 2 量化して閉環した化合物の生成を抑えて R-10 を得ることができた。この S-10 と R-10 は 140°C に加熱することにより、Atropisomerism が観測され、平衡に達するが、その Atropisomerism E<sub>a</sub> (activation energy) は 37.8 kcal/mol であり、閉環前に比べ閉環体 **10** は熱力学的にかなり安定であることが判明した。



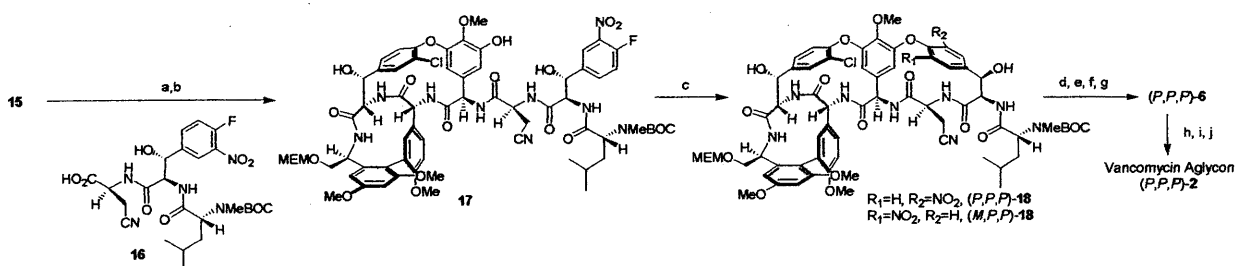
### 4) バンコマイシンアグリコンの全合成

Atropisomerism の熱力学的安定性は D-E 環上 (E<sub>a</sub> = 23.6 kcal/mol) < A-B 環閉環前駆体 (E<sub>a</sub> = 25.1 kcal/mol) < C-D 環上 (E<sub>a</sub> = 30.4 kcal/mol) < A-B 環 (E<sub>a</sub> = 37.8 kcal/mol) であることから、C-D 環、A-B 環、D-E 環の順番で閉環することにより、目的の立体でない Atropisomer を Atropisomerism により目的の立体に変換することが可能であると推測した。まず、C-D 閉環体である **11** と arylboronic acid **12** のカップリング反応はモデル実験で最も良好な結果が得られた条件を用い、望みの立体配置である biaryl 体 S-13 とカラム分離可能な Atropisomer R-13 を合わせて収率 88% (S-13 : R-13 = 1 : 1.3) で得た。主生成物である目的の立体でない R-13 は 120°C で加熱することにより、S-13 に Atropisomerism し、しかも S-13 : R-13 = 3 : 1 で平衡に達する為、最終的に目的の立体である S-13 を主生成物として得ることが可能であった。AcOH-TBAF で TBS を脱保護し、エステルの加水分解、CBZ の脱保護をへて、アミノ酸 **14** を得た。C-D 環存在の為に歪がかかり、分子内ラクタム反応はモデル化合物より困難が予想されたが、様々な条件を検討したところ、EDCI-HOBt 条件が最も良好の結果を与え、目的とする ABCD 閉環体 **15** を収率 6.2% で得ることができた。この閉環反応の際の主な副生成物はカルボン酸の α 位がエピメリ化し、閉環した化合物であった。2 級アルコールを TBS で保護した化合物についても同様に閉環反応を試みたが、満足のゆく結果は得られなかった。反応点に近いかさ高い TBS 基が閉環反応に影響を与えていると推測される。また、モデル実験と異なり、R-13 由来アミノ酸の分子内ラクタム化は進行しなかった。



Scheme 3

ギ酸を用いて MEM 存在下、BOC を選択的に脱保護し、**16** とのカップリング反応で D-E 閉環前駆体 **17** を得た。このカップリング反応で  $\beta$ -cyanoalanine 部分がエピメリ化した化合物が主な副生成物として得られたが、試薬、溶媒を検討した結果、ジアステレオマー比 3:1 で目的とする **17** が主生成物として得られた。CsF を用いた S<sub>N</sub>Ar にて D-E 環を閉環して、目的とする ABCDE 閉環体 **18** を収率 77% ((*P,P,P*)-**18** : (*M,P,P*)-**18** = 8 : 1) で得た。目的の立体を持つ (*P,P,P*)-**18** のニトロ基を接触還元後、Sandmyer 置換反応にて立体配置を失うことなく D-E 環上にクロライドを導入し、2つの2級アルコールを TBS で保護した。BOC 存在下 MEM の選択的脱保護を検討したが満足いく結果は得られなかったため、Boc、MEM 両方を脱保護し、生じたアミンを再び BOC で保護した後、1級アルコールを2段階でカルボン酸に酸化し、TMSCHN<sub>2</sub> にてエステル化して、以前合成した中間体 (*P,P,P*)-**6** を得た。この化合物からバンコマイシンアグリコンへの変換は既に確立した方法にて行った。



Scheme 4

以上まとめると、3つの Atropisomerism により合計8つの Atropisomer の可能性があるが、推測した通り、閉環する順番を C-D 環、A-B 環、D-E 環の順で行なうことにより、加熱による Atropisomerism を最も効率的に利用し、最終的に1つの Atropisomer であるバンコマイシンアグリコンに収束することが実証された。