

抗生物質チアゾスタチン, ワタセマイシンの合成研究

梅村 一之 (医療創生大学 大学院生命理工学研究科, umemura@isu.ac.jp)
 今 拓己 (医療創生大学 大学院生命理工学研究科, mr1101@isu.ac.jp)
 鈴木 裕善 (医療創生大学 大学院生命理工学研究科, mr0805@isu.ac.jp)
 金田 圭隆 (医療創生大学 大学院生命理工学研究科, mr0901@isu.ac.jp)
 岩坂 健志 (新潟食料農業大学 食料産業学部, takeshi-iwasaka@nafu.ac.jp)

Total synthesis of antibiotic thiazostatin and watasemycin

Kazuyuki Umemura (Graduate School of Life Science and Engineering, Iryo Sosei University, Japan)
 Takumi Kon (Graduate School of Life Science and Engineering, Iryo Sosei University, Japan)
 Hiroyoshi Suzuki (Graduate School of Life Science and Engineering, Iryo Sosei University, Japan)
 Yoshitaka Kaneda (Graduate School of Life Science and Engineering, Iryo Sosei University, Japan)
 Takeshi Iwasaka (Faculty of Agro-Food Science, Niigata Agro-Food University, Japan)

要約

ワタセマイシンは、富山湾海洋深層水中の放線菌 (*Streptomyces sp.*) TP-A0597から単離されたグラム陽性およびグラム陰性菌、さらに酵母等に活性を示す新規抗生物質である。その構造は、連続したチアゾリン環とチアゾリジン骨格からなる特徴的なものである。本論文では、サリチル酸を出発原料とし、アミノ酸との縮合条件を最適化しアミド誘導体とした後、分子内環化反応によりチアゾリン環を構築し、次いでアルデヒド誘導体とシステイン誘導体からのチアゾリジン環への変換を鍵反応とした初めてのチアゾスタチンおよびワタセマイシンの合成研究について報告する。

Abstract

Watasemycin is a novel antibiotic having activity against Gram-positive and negative bacteria, yeast, etc. isolated from actinomycete (*Streptomyces sp.*) TP-A0597 in deep sea water of Toyama Bay. Its structure is characteristic of a continuous thiazoline ring and thiazolidine skeleton. In this paper, we report the fast synthesis of Thiazostatin and Watasemycin, which are key to the construction of thiazoline ring and condensation of thiazolidine ring from aldehyde derivative via condensation reaction of salicylic acid derivative and corresponding amino acid.

キーワード

ワタセマイシン, チアゾスタチン, 抗生物質, チアゾリン, チアゾリジン

1. はじめに

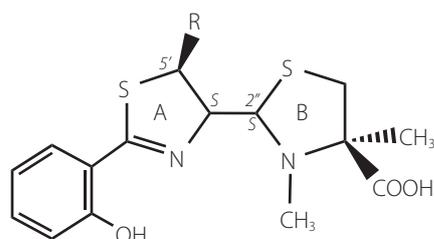
ワタセマイシン (図1) は、2002年富山湾海洋深層水中の放線菌 (*Streptomyces sp.*) TP-A0597から単離された新規抗生物質である。その構造はチアゾリン部位 (A環) およびチアゾリジン部位 (B環) からなる特徴的なもので、分子内に複数の不斉中心を持ち、5'-位および2'-位の立体配置によりワタセマイシン A (5' S,2' R)、B (5' S,2' S) およびチアゾスタチン A (5'

5,2' R)、B (5' S,2' S) と分類されている (Sasaki et al., 2002; Apichaisataienchote et al., 2006; Adler et al., 2012; Inahashi et al., 2017)。生理活性についてはグラム陽性菌およびグラム陰性菌、さらに酵母や種々のバクテリアへの活性も報告されており新たな抗菌抗生物質として注目されている。

本論文では、サリチル酸誘導体からアミノ酸との縮合反応によりアミド誘導体とした後、分子内環化反応によりチアゾリン環 (A) を構築し、次いでアルデヒド誘導体のチアゾリジン環 (B) への変換を鍵反応としたチアゾスタチンおよびワタセマイシンの合成研究について報告する。

2. 合成計画

ワタセマイシン合成のポイントは、連続したチアゾリン環 (A) およびチアゾリジン環 (B) を効率良く構築することにある。そこで合成は、サリチル酸 (a) と対応するアミノ酸誘導体を各種縮合剤条件下でアミド誘導体 (b) または (c) とした後、BOP ((Benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate) や Burgess 試薬 (Methyl N-(triethylammoniumsulphonyl) carbamate) 等を用いた分子内環化反応により、チアゾリン A環 (d) を構築し、最後にアルデヒド誘導体とシステイン誘導体からチアゾリジン環 (e) を合成することとした (図2)。



Watasemycin R = CH₃
 Thiazostatin R = H

図1: 抗生物質

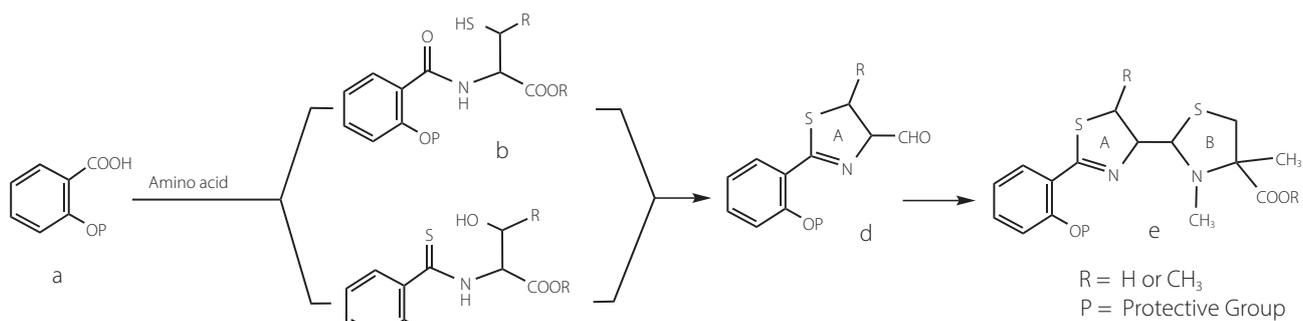


図2：合成計画

3. アミド化反応の検討

表1に示したように、必要とするアミド誘導体 (3) を合成するため、各種縮合剤を用いたサリチル酸 (1) とL-システイン (2) の縮合反応を検討した (日本化学会, 1992; 2005; Umemura et al., 2018)。

BOPを用いた縮合反応では、72時間もの反応時間を要したものの81%の収率で目的のアミド誘導体 (3) が得られた。一方で、第1ステップに用いる試薬としては高価なうえに反応副生成物であるHMPA (Hexamethylphosphoric Triamide) の発癌性も報告されていることから改善の必要が生じた (Entry 1)。

そこでBOPに代わる新たな活性化剤の検討を目的として、DCC (*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide) やSOCl₂ (Thionyl chloride) などの活性化剤を用いたアミド化検討を行った。

SOCl₂を用いたアミド化では、反応点が異なる異性体チオエステル (4) や二量体 (5) が副生してしまい収率の向上には至らなかった (Entry 2)。DCCを用いた系では、DCC中間体の安定性からL-システイン (2) との縮合が進行せず目的物を得る

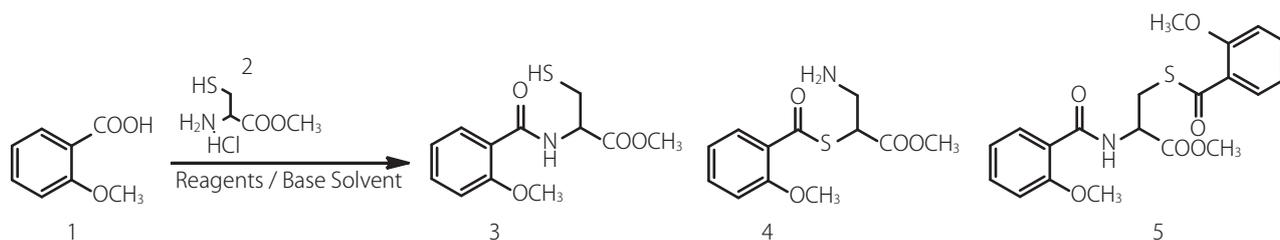
ことはできなかった (Entry 3)。同時にDCCは強力なアレルギー物質として知られており、重度のアレルギー症状を引き起こす危険性が危惧されていた。次いでClCOOEt (Ethyl chloroformate) を用いたアミド化を行ったところ、短時間かつ高収率で目的物を得ることが判明した (Entry 4)。

さらに収率の向上と操作性およびコストの削減を目的として、MsCl (Methanesulfonyl Chloride) およびTsCl (*p*-Toluenesulfonyl Chloride) を活性化剤として用いて検討を行った。TsClを用いたアミド化では、42~45%と低収率となってしまった (Entries 5, 6)。一方で、MsClを用いたアミド化では、迅速な反応が可能となり、さらに高収率で目的とするアミド誘導体 (3) を合成することに成功した (Entries 7, 8)。

4. チアゾスタチンの合成

チアゾスタチンの合成は、アミド (3) を塩化メチレン中Tf₂O (Trifluoroacetic Anhydride) Ph₃PO (Triphenylphosphine oxide) を作用させる分子内環化脱水反応によりチアゾリン環 (A) を構築し (6) を86%で得た。次いで、チアゾリジン環 (B)

表1：各種縮合剤によるアミド誘導体 (3) の合成検討



Entry	Reagents	Base	Solvents	Temp.	Time (h)	Yield (%)		
						3	4	5
1	BOP	Et ₃ N	CH ₃ CN	r.t.	72	81	-	-
2	SOCl ₂	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1	48	13	38
3	DCC	Et ₃ N	CH ₃ CN	reflux	19	Non	-	-
4	ClCOOEt	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	r.t.	2	85	-	-
5	TsCl	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	r.t.	2	42	-	-
6			CHCl ₃	r.t.	2	45	-	-
7	MsCl	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	r.t.	2	79	trace	trace
8			CHCl ₃	r.t.	2	98	-	-

の構築を目的としてエステル部位をアルデヒドへの変換を検討した。

まず、LiOH-H₂O条件下加水分解によりカルボン酸誘導体(7)とした後、TMS (Trimethylsilyl) 誘導体を経由したDIBAL-H (Diisobutylaluminium hydride) 還元によるアルデヒド誘導体(8)の合成を試みたが、目的の(8)は得られずチアゾール誘導体(9)となってしまった。反応条件を検討すると共に、カルボン酸(7)をアルデヒド合成に有効とされているワインレブアミド(10)および(11)とした後に、LiAlH₄ (Lithium Aluminium Hydride) によりアルデヒド(8)への変換を試みたが、カルボン酸(7)からと同様にチアゾール誘導体(9)となってしまった (Balasubramaniam and Aidhen, 2008; Lee, 2007; Smith et al., 2005)。

これらの結果から、チアゾリン環誘導体(7, 10, 11)では、4-位にアルデヒド基導入されると同時に、系内の酸素により自動酸化反応が進行しチアゾール誘導体(9)へと変換されることが示唆された。

そこで、アルデヒド誘導体(8)の単離を断念し、DIBAL還元およびシステインとの縮合をワンポットで行う合成法を試みたところ、(6)の還元体(13) (アルコール誘導体)とともに、目的とするチアゾスタチン骨格(12)が57%の収率で得られた。最後に、ギ酸-無水酢酸条件下でHCOONaを作用させ、チアゾリジン環のN-原子をホルミル化後、ZnCl₂-NaBH₄ (Sodium borohydride) 還元によりN-メチル体へと変換しチアゾスタチンを合成した(図3)。

5. ワタセマイシンの合成

ワタセマイシンの合成は、チアゾスタチン合成と同様にサリチル酸(1)にC1COOEt存在下トレオニン誘導体(14)を

作用させ、対応するアミド誘導体(15)とした後、水酸基をイミダゾール存在下でTBDMSCl (tert-Butyldimethylsilyl Chloride) を用いて保護体(16)とした。次いで、Lawesson's 試薬 (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane 2,4-disulfide) によりアミドカルボニル基をチオアミド誘導体(17)とした後にTBAF (Tetrabutylammonium Fluoride) により脱TBDMS化し(18)とし、(18)をBurgess試薬 (Methyl N-(triethylammoniumsulphonyl)carbamate) による分子内環化反応により5-メチルチアゾリン環を構築し(19)とした (Jesberger et al., 2003)。

チアゾスタチン合成と同様に、エステル部位をDIBAL還元およびシステインから別途合成したメチルシステイン(20)との縮合をワンポットで行い(21)とした後、HCOONaを作用させ、チアゾリジン環のN-原子をホルミル化後、ZnCl₂-NaBH₄還元によりN-メチル体へと変換しワタセマイシンを合成した(図4)。

6. まとめ

以上、本論文ではサリチル酸誘導体とアミノ酸から効率的にアミド誘導体とした後、二段階の分子内環化反応によるチアゾリン環(A)およびチアゾリジン環(B)の構築を鍵反応としたチアゾスタチンおよびワタセマイシンの初めての合成について報告した。何れも酸化的に不安定な4-チアゾリジルアルデヒド誘導体の単離を回避し、ホルミル基への変換とチアゾリジン環の構築をワンポットで行うことが合成の鍵となった。

立体を制御した不斉合成の検討が次の課題となるが、本研究が新たな抗生物質をはじめ多くのチオアゾリン骨格やチアゾリジン骨格を有する様々な医薬品の研究開発や高機能化合

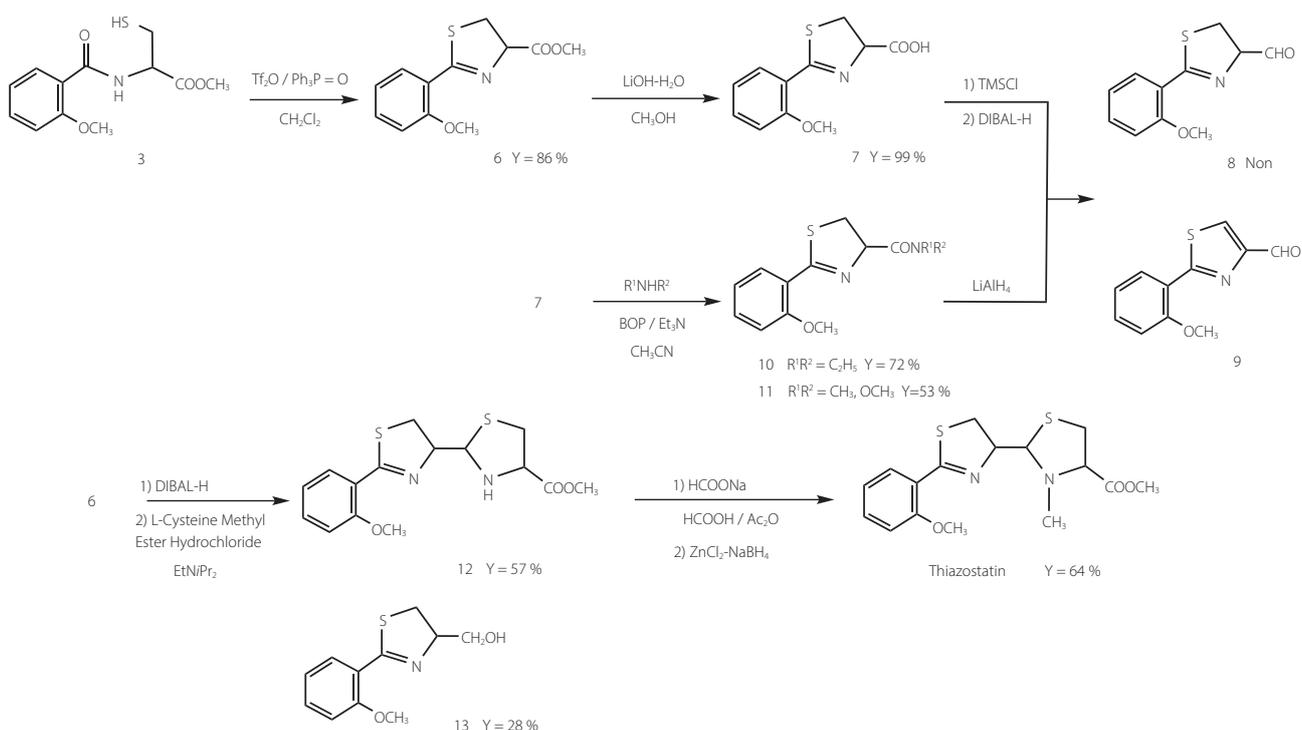


図3：チアゾスタチンの合成

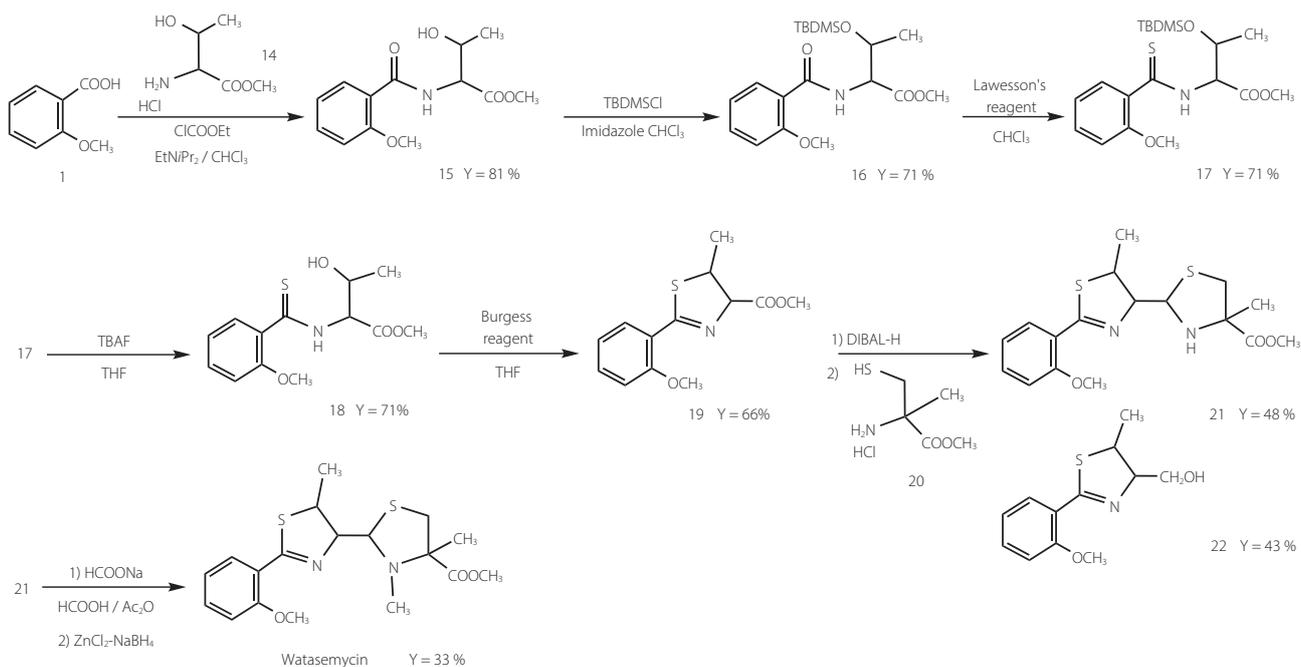


図4：ワタセマイシンの合成

物の合成研究の一助となることを期待する。

引用文献

- Adler, R., Natalia, S., Natalia, R., Maria, F., Ricardo, E., Jon, C., Roberto, K., and Paula, V. (2012). Catecholate siderophores protect bacteria from pyochelin toxicity. *Public Library of Science*, Vol. 7, 46754.
- Apichaisataienchote, B., Korpraditskul, V., Fotso, S., and Laatsch, H. (2006). Aerugine, an antibiotic from streptomyces fradiae strain SU-1. *Kasetsart Journal-Natural Science*, Vol. 40, 335-340.
- Balasubramaniam, S. and Aidhen, I. (2008). The growing synthetic utility of the weinreb amide. *Synthesis*, Vol. 23, 3707-3738.
- Inahashi, Y., Zhou, S., Bibb, M., Song, L., Albassam, M., and Challis, G. (2017). Watasemycin biosynthesis in *Streptomyces venezuelae*: Thiazoline C-methylation by a type B radical-SAM methylase homologue. *Chemical Science*, Vol. 8, No. 4, 2823-2831.
- Jesberger, M., Davis, T., and Berner, L. (2003). Applications of lawesson's reagent in organic and organometallic syntheses. *Synthesis*, Vol. 13, 1929-1958.
- Lee, J. (2007). A novel synthesis of *N*-methoxy-*N*-methylamides from 4,6-pyrimidyl urethane and grignard reagents. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, Vol. 28, No. 4, 695-697.
- 日本化学会(編) (1992). 実験化学講座22 有機合成IV 酸・アミノ酸・ペプチド1・7酸アミドおよび酸イミド, 第4版. 丸善.
- 日本化学会(編) (2005). 実験化学講座16 有機化合物の合成IV カルボン酸・アミノ酸・ペプチド1・7酸アミドおよ

び酸イミド, 第5版. 丸善.

- Sasaki, O., Igarashi, Y., Saito, N., and Furumai, T. (2002). Watasemycins A and B, new antibiotics produced by *Streptomyces sp.* TP-A0597. *The Japanese Journal of Antibiotics*, Vol. 55, No. 3, 249-255.
- Smith, A., Beiger, J., Davulcu, A., and Cox, J. (2005). Preparation of *Z*-unsaturated *N*-methoxy-*N*-methylamides from phosphonic acid esters. *Organic Syntheses*, Vol. 82, 147.
- Umemura, K., Oogai, M., Iwasaka, T., Yoshizawa, T., Yamanobe, A., and Noda, T. (2018). Studies of effective amidation and esterification reaction utilizing sulfonyl halide. *Studies in Science and Technology*, Vol. 7, No. 2, 149-152.

(受稿：2020年12月30日 受理：2021年1月12日)