

平成 30 年 4 月 21 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07416

研究課題名(和文)ラクタム類及びキノン二量体類の多様性指向型合成と物性評価

研究課題名(英文) Divergent syntheses of lactams and quinone dimers, and evaluation of their physical and biological properties

研究代表者

倉持 幸司 (Kuramochi, Koji)

東京理科大学・理工学部応用生物科学科・准教授

研究者番号：90408708

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：多様性指向型合成は、標的化合物だけでなくその類縁体を含めた化合物群(ライブラリー)を標的とした合成である。この合成法は、合成化合物群の中から特異な機能や活性を有する分子を探索する際に、その威力を発揮する。しかしながら、多様性指向型合成では複数の化合物を系統的に合成するため、従来とは異なる合成戦略が必要とされる。本研究では、ラクタム類とキノン二量体類をそれぞれ共通鍵中間体から一挙に合成する戦略を実践した。合成研究の結果、多くの天然物や合成アナログを効率的に合成することに成功した。さらに合成化合物の物性・活性の結果、有用化合物を選抜することができた。

研究成果の概要(英文)：Diversity-oriented synthesis (DOS) aims to generate chemical libraries, which have structural diversity in an efficient manner. Diversity-oriented synthesis is used as a tool for the discovery of biologically and functionally active small molecules. However, DOS requires novel strategies that differ from the majority of traditional chemical syntheses. In this study, we focus on unified and common intermediate strategies for the synthesis of lactams and naphthoquinone dimers. Efficient syntheses of lactams and naphthoquinone dimers were developed. Several natural products and their structurally related analogues were prepared based on the strategies. Functional and biological evaluation of synthetic compounds revealed novel candidate compounds.

研究分野：生物有機化学

キーワード：多様性指向合成 ラクタム キノン 天然物合成 生合成

### 1. 研究開始当初の背景

多様性指向型合成は、標的化合物だけでなくその類縁体を含めた化合物群(ライブラリー)を標的とした合成である。この合成法は、合成化合物群の中から特異な機能や活性を有する分子を探索する際に、その威力を発揮する。しかしながら、多様性指向型合成では複数の化合物を系統的に合成するため、従来とは異なる合成戦略が必要とされる。

研究代表者は、これまでにラクタム類とキノン二量体類の合成研究を行ってきた。その合成研究のなかで、標的化合物と関連化合物群を1つの共通鍵中間体から一挙に合成する方法論を着想した。すなわち、いずれの研究でも共通中間体の骨格を分岐させることで、多くの化合物群を合成できることに気付いた。本研究では、ラクタム類とキノン二量体類を標的に定め、それぞれ共通鍵中間体からの多様性指向型合成により化合物ライブラリーを作製することとした。また、合成化合物の機能と活性の物性評価を通じ、有用化合物を創製することを目標とした。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、これまでの合成研究をもとにしてラクタム類とキノン二量体類のライブラリーを構築する。またラクタム類に関しては生物活性を評価し、キノン二量体類に関しては分光学的物性を評価し、合成化合物の構造活性(もしくは構造機能)相関を明らかにする。そして得られた情報をもとに新規誘導体を分子設計する。合成・活性・機能評価・分子設計を繰り返し、最終的に有用化合物を創製することを目的とした。

### 3. 研究の方法

ラクタム類及びキノン二量体類の合成と物性評価の研究を通じ、有用化合物の創製を目指した。本研究は、次の2つの研究テーマを同時並行で推進した。

#### 【ラクタム類の合成と生物活性評価】

共通鍵中間体であるエポキシラクタムから、合計5つの天然物の合成を計画した。同様の経路で多くの誘導体を合成し、合成化合物群の生物活性を評価した。得られた構造活性相関をもとに新たな誘導体を設計、合成し、最終的に医薬品のリード化合物となりうる化合物の創製を目指した。

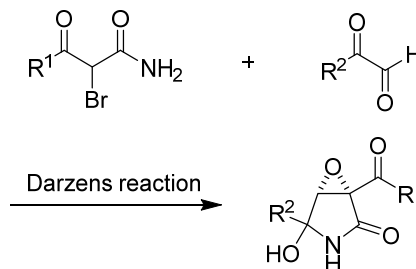
#### 【キノン二量体類の合成と物性評価】

共通鍵中間体である1,4-ナフトキノンの2つの二量化反応を新たに開発した。開発した合計6種類の二量化反応を駆使し、キノン二量体ライブラリーを構築した。合成化合物群の物性を評価し、その結果を計算化学的に考察した。さらに、その情報をもとに新規誘導体を設計し、色素、蛍光剤などの材料の開発を目指した。

### 4. 研究成果

#### 【ラクタム類の合成と生物活性評価】

1. Darzens 反応による  $\alpha$ -ラクタム形成反応  
我々は、Darzens 反応を利用した  $\alpha$ -ラクタム形成反応を開発した (Scheme 1)。この合成法では、 $\alpha$ -プロモ- $\beta$ -ケトアミドとグリオキサールからわずかに一工程で、 $\alpha$ -エポキシ- $\beta$ -ラクタム環を構築できる。今回我々はこの新規  $\alpha$ -ラクタム形成反応もしくは類縁 Darzens 反応を利用して様々なラクタム天然物の全合成を達成した。



Scheme 1. Darzens 反応による  $\alpha$ -ラクタム形成反応

#### 2. ラクタム天然物の全合成

Darzens 反応を鍵反応に用いて、epolactaene, berkeleyamide D, rubrobramide, flavipucine, isoflavipucine のラセミ体合成に成功した (Figure 1)。さらに、合成したラセミ体の berkeleyamide D と rubrobramide を光学分割した後、VCD 励起子キラリティー法を用い天然型の絶対立体配置を明らかにすることができた。また berkeleyamide D に関しては改良合成も達成した。

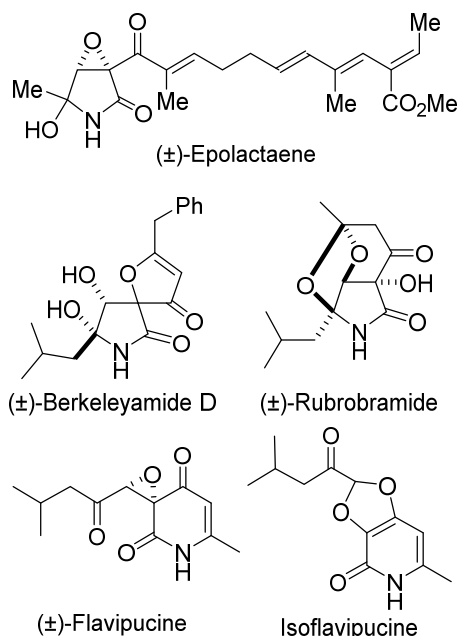


Figure 1. 本研究で合成した天然物の合成

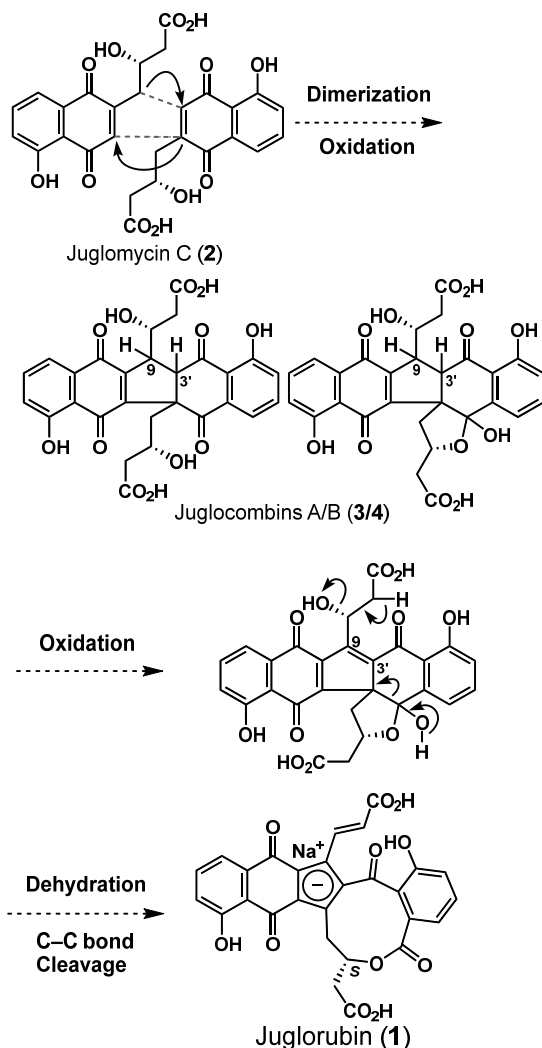
合成した化合物の抗菌活性とヒトがん細胞に対する細胞毒性活性を評価した。

抗菌活性を微量液体希釈法で評価した結果、flavipucine がグラム陽性菌である枯草菌 (*Bacillus subtilis*) に抗菌活性を示した。また、flavipucine は枯草菌に対して殺菌的に作用していることも明らかにした。一方、グラム陰性菌である大腸菌に対しては、どの化合物も抗菌活性を示さなかった。

水溶性テトラゾリウム塩 WST-8 を用いた比色法によりヒトがん細胞の細胞毒性評価を行った。その結果、使用したすべての細胞に対して flavipucine が最も強い細胞毒性を有することが明らかとなった。Flavipucine のメチル基の水素をフェニル基へと置換した類縁体には活性がないことから、側鎖メチルが活性に大きく影響を与えることがわかった。

#### 【キノン二量体類の合成と物性評価】

天然ナフトキノン単量体である juglomycin C もしくはその誘導体の二量化反応を鍵反応として、juglocombins A/B や juglorubin の全合成を達成した (Scheme 2)。また未決定であった天然物の絶対立体配置も明らかにした。



Scheme 2. 生合成から着想を得た天然物ナフトキノン二量体の合成

全合成は、juglomycin C 誘導体から juglocombins A/B を経て juglorubin を合成する経路と、juglomycin C から直接 juglorubin を合成する経路の2つの方法で達成した。前者の方法では、juglomycin C 誘導体の二量化反応の開発と、juglocombins A/B の骨格変換反応による juglorubin 形成を鍵反応とし、既知化合物から 13 工程、収率 3.1% で全合成を達成した。また中間体である二量体の相対及び絶対立体配置を ROESY 相関と CD スペクトルの解析により決定することができ、これらの結果により天然物の絶対立体配置を決定することに成功した。後者の方法では juglomycin C からわずか 1 工程、収率 48% で全合成を達成した。また、この反応と、juglocombins A/B の骨格変換反応の結果を併せて解析した結果、juglorubin の生合成を分子レベルで明らかにすることができた。すなわち、juglorubin の生合成では、2 分子の juglomycin C が分子間-分子内連続マイケル付加反応により二量化し、生じたヒドロキノンが酸化されて、juglocombins A/B が生じる。続いて 9, 3 位が酸化を受けたあと、炭素-炭素結合開裂反応と脱水反応と進行することで juglorubin が生合成される。このような炭素-炭素結合開裂を経てシクロペンタジエニルアニオンと九員環ラク톤を構築する生合成は前例が無く、本研究でこの反応の進行が実際に確認された。

合成したキノン二量体天然物やその誘導体の分光学的性質を評価した。その結果、juglorubin の溶液が赤色に呈色するだけでなく、オレンジ色の蛍光を発するという興味深い知見が得られた。我々が調べた限りでは、シクロペンタジエニル基を発色団に持つ蛍光剤はこれまで報告は見つからない。また、誘導体合成と蛍光特性を調査した結果、juglorubin のジメチルエステル誘導体のアセトニトリル溶液が特に強い蛍光を発することを見出した。この化合物の紫外・可視吸収 (UV-vis) スペクトルと蛍光スペクトルを Figure 2 に示す。この化合物は 200-600 nm に幅広い吸収を有していた (実線)。また 550-900 nm にかけて蛍光を有しており (点線)、その発光は近赤外領域に及んだ。またアセトニトリル中の絶対量子収率は 5.3% であった。

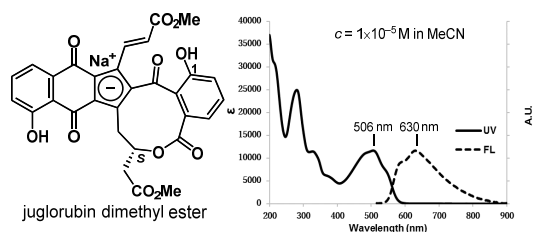


Figure 2. Juglorubin ジメチルエステルの構造式、UV-vis スペクトル、蛍光スペクトル

合成したキノン二量体天然物の抗菌活性を評価した結果、枯草菌(*Bacillus subtilis*)に抗菌活性を示すことがわかった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### [雑誌論文](計 6 件)

Shogo Kamo, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. 「Bioinspired Synthesis of Juglorubin from Juglomycin C.」 *Organic Letters*, 査読有、Vol. 20, 2018, pp. 1082-1085.

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b04051

倉持幸司, 小森健太, 水谷将馬, 椿一典. 「Darzens 反応を利用したラクタム天然物の合成」 *有機合成化学協会誌*, 査読有、Vol. 76, 2018, pp. 218-225.

DOI:

10.5059/yukigoseikyokaiishi.76.218

Moe Kawamura, Shogo Kamo, Shuhei Azuma, Konomi Kubo, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. 「Skeletal Rearrangements of Polycyclic -Ketols.」 *Organic Letters*, 査読有、Vol. 19, 2017, pp. 301-303.

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03541

Shoma Mizutani, Kenta Komori, Chiharu Kai, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. 「The second generation synthesis of (±)-berkeleyamide D.」 *Tetrahedron*, Vol. 72, 2016, pp. 6640-6645.

DOI: 10.1016/j.tet.2016.08.080

Shogo Kamo, Kai Yoshioka, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. 「Total Syntheses of Juglorescein and Juglocombins A and B.」 *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 55, 2016, 10317-10320.

DOI: 10.1002/anie.201604765

Shoma Mizutani, Kenta Komori, Tohru Taniguchi, Kenji Monde, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. 「Bioinspired Synthesis of (±)-Rubrobramide, (±)-Flavipucine, and Isoflavipucine.」 *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 55, 2016, 9553-9556.

DOI: 10.1002/anie.201602910

##### [学会発表](計 15 件)

Shogo Kamo, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. 「One-pot Synthesis of

Juglorubin」日本化学会 第 98 春季年会 (2018)、2018 年

加茂翔伍、吉岡 快、倉持幸司、椿 一典、「シクロペンタジエニルアニオンを有する天然赤色色素 Juglorubin の全合成」第 59 回 天然有機化合物討論会、2017 年

日下部泰葉、水谷将馬、椿 一典、倉持幸司「合成ラクタム天然物群の生物活性評価」日本農芸化学会関東支部 2017 年度支部大会、2017 年

Shogo Kamo, Kai Yoshioka, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. 「Total Synthesis of Juglorubin, A Natural Red Dye Containing a Cyclopentadienyl Anion」45th National Organic Chemistry Symposium, 2017 年

Kouji Kuramochi, Shoma Mizutani, Kenta Komori, Chiharu Kai, Yasuha Kusakabe, Kazunori Tsubaki. 「Biomimetic Syntheses of (±)-Rubrobramide, (±)-Flavipucine, Isoflavipucine, and (±)-Berkeleyamide D」45th National Organic Chemistry Symposium, 2017 年

加茂翔伍、吉岡 快、倉持幸司、椿 一典「シクロペンタジエニルアニオンを有する天然色素 Juglorubin の全合成」日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都)、2017 年

倉持幸司、「生合成経路に着想を得た天然物の全合成」第 18 回 静岡ライフサイエンスシンポジウム、2017 年

吉岡 快、加茂翔伍、真鍋祐梨、倉持幸司、椿 一典、「1,4-ナフトキノ天然物群の系統的合成法の開発」第 58 回天然有機化合物討論会、2016 年

加茂翔伍、吉岡 快、倉持幸司、椿 一典、「1,4-ナフトキノ二量体天然物の全合成研究」第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2016 年

吉岡快、加茂翔伍、倉持幸司、椿一典、「系統的手法を用いた 1,4-ナフトキノ天然物群の合成研究」日本農芸化学会関西支部例会 第 494 回講演会、2016 年

加茂翔伍、吉岡 快、倉持幸司、椿 一典、「Juglocombin A, B 及び Juglorescein の全合成研究」日本薬学会 136 年会、2016 年

水谷将馬、谷口 透、小森健太、門出健次、倉持幸司、椿 一典、「Darzens 反応を利用した天然ラクタム化合物群の全合成」

第 45 回複素環化学討論会、2015 年

( )

加茂翔伍、吉岡快、倉持幸司、椿 一典、  
「1,4-ナフトキノン二量化反応の開発と  
ナフトキノンに量体天然物の全合成研  
究」第 57 回 天然有機化合物討論会、2015  
年

加茂翔伍、倉持幸司、椿 一典、  
「Juglorubin 及び関連天然物の合成研  
究」第 489 回 日本農芸化学会関西支部例  
会、2015 年

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rs.tus.ac.jp/kuramoch/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

倉持 幸司 (KURAMOCHI, Kouji)  
東京理科大学・理工学部・准教授  
研究者番号：90408708

### (2) 研究分担者

水品 善之 (MIZUSHINA, Yoshiyuki)  
信州大学・学術研究院農学系・教授  
研究者番号：20307705

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者