

機関番号：32680

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590002

研究課題名（和文） キナマイシン・ジャドマイシン系抗生物質の多様型合成研究

研究課題名（英文） Synthetic Studies toward Kinamycin-Jadomycin Antibiotics

研究代表者

熊本 卓哉（KUMAMOTO TAKUYA）

武蔵野大学・薬学研究所・教授

研究者番号：50292678

研究成果の概要（和文）：本課題では，A B 環部位に対応するプロモナフタレン誘導体と D 環部位に対応するフェニルボロン酸誘導体との鈴木 - 宮浦カップリングを機軸とするナフタレンルートを經由して，得られた A B - D 環ユニットからの C 環形成，ジアゾ化を経てプレキナマイシンをまた，イソロイシンの導入，脱保護を経てジャドマイシン A の全合成をそれぞれ達成し，またプレキナマイシン合成の共通中間体より D 環の酸素官能基化などを経てキナマイシン類の骨格合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：Total syntheses of prekinamycin and jadomycin A were achieved via “naphthalene route”, Suzuki-Miyaura coupling of bromonaphthalene unit as AB ring and phenylboronic acid as D ring part. C ring formation of AB-D ring unit followed by diazotization lead to the synthesis of the former compound. The latter was synthesized by introduction of isoleucine and deprotection. The basic carbon skeleton of kinamycins was also achieved by introduction of oxygen functionality on D ring of same synthetic intermediate of prekinamycin.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：キナマイシン，ロマイピチシン，ジャドマイシン，グアニジン，二量化反応

1. 研究開始当初の背景

キナマイシン類は 1970 年に北里研究所の大村らが *Streptomyces murayamaensis* の培養液から単離した抗生物質で，その構造は 6-6-5-6 員環が直線状に縮環した 4 環性化合物で，天然由来の化合物としては非常にまれなジアゾアルカン ($>C-N^+ N$) 構造 1 を持つ。後にキナマイシン類の類縁体として，同じ菌が産出する化合物として，D 環部位が芳

香化したプレキナマイシン (2) が，また *S. venezuelae* からキナマイシンと共通の生合成中間体を持つとされるジャドマイシン A (3) が，さらに近年 *Micromonospora lomaivitiensis* からキナマイシン類の二量化構造を持つロマイピチシン A (4) がそれぞれ単離されている。これら一連の化合物の活性についてはグラム陽性菌に対する抗菌活性や抗腫瘍活性が知られており，特にロマイピチシン A

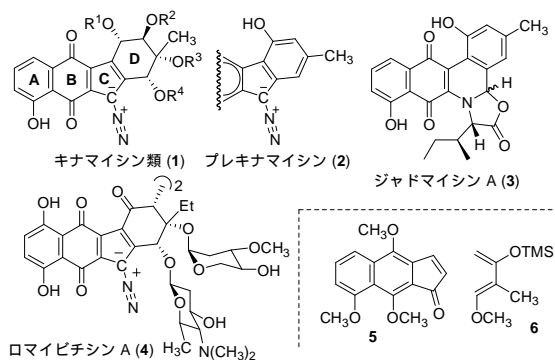


図1 キナマイシン系抗生物質と関連化合物。

(4) は各種がん細胞に対して強力な細胞毒性を示す (IC₅₀ 0.01 ng/mL) . また全合成研究については、2006-2007 年にかけてキナマイシン類の全合成が相次いで報告された . 申請者らも、Porco らの初の全合成研究の報告には後れを取ったものの、ベンズ[*f*]インデノン 5 と Danishefsky 型ジエン 6 との Diels-Alder (DA) 反応と続く D 環部位への立体選択的酸素官能基の導入を基本戦略とする方法により、(±)-メチルキナマイシン C の全合成を達成した . しかしながら、この合成研究において、最終段階の脱メチル化が達成できなかったことと不斉反応への展開の点で問題を残していた . また、キナマイシン類だけでなく、他の類縁体合成に向けた柔軟な合成法の開拓が求められていた .

2. 研究の目的

これまで行ってきたキナマイシン類の全合成研究に鑑み、これまでの合成法を踏襲した DA 反応を経るルート、および新ルートとして 2-アリールナフタレン類を経由するルートを設定し、ロマイピチシン、およびジャドマイシンを新たな標的化合物とした全合成研究を行う . 具体的には (1) 共通の中間体を経由するキナマイシン類、ロマイピチシン類とジャドマイシン類の網羅的合成への展開 (2) ロマイピチシン合成に向けた二量化反応の検討 (3) 酸性プロトンをもつグアニジンの DA 反応の酸触媒としての新機能の開拓について検討する .

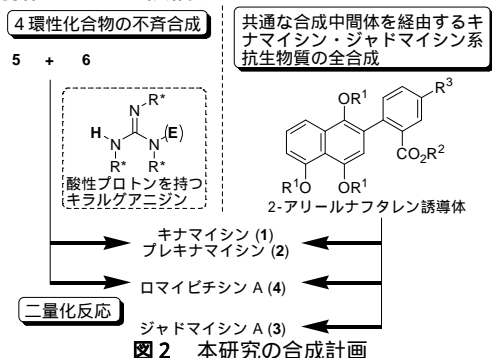


図2 本研究の合成計画

3. 研究の方法

本研究の共通の中間体となる 2-アリールナフタレン誘導体は、D 環部位に相当するプロモベンゼン誘導体と、A B 環部位に相当するテトラロン誘導体のケトン α 位のアリール化反応、もしくはナフタレンボロン酸誘導体との鈴木 - 宮浦カップリングにより合成することとした . このものから C 環構築後、ジアゾ化してプレキナマイシンに、また D 環の酸化的脱芳香化と立体選択的酸素官能基化などを経てキナマイシン類へと変換することとした . 一方、ジャドマイシン合成に対しては、2-アリールテトラロン (ナフタレン) 誘導体に対してイソロイシンの酸化的導入と脱保護により達成するものとした . 一方、ロマイピチシンの合成研究に向け、単量体合成を行うとともに、B - D 環部位の相当するモデル化合物を合成し、二量化反応の最適条件の探索を行うこととした . また、酸性プロトンをもつグアニジン類の合成として、ニトロ化されたチオウレアのアミノ化などを經由した方法でニトログアニジンを合成し、DA 反応の触媒として利用することとした .

4. 研究成果

(1) キナマイシン類、およびプレキナマイシンの合成研究 プレキナマイシンの A B 環部位に相当するナフタレンボロン酸 8 と D 環部位に相当する *o*-プロモベンズアルデヒド 9 との鈴木カップリングにより 10 とし、続くアルデヒドの酸化と分子内 Friedel-Crafts 反応 (IFCR) によりプレキナマイシンの基本骨格となる benzo[*b*]fluorene 11 の合成を達成した . 続く脱メチル化、ジアゾ化、酸化を経て、プレキナマイシン (2) の全合成を達成した .

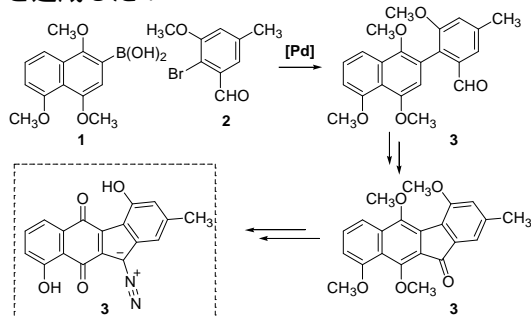


図3 プレキナマイシンの全合成

さらにキナマイシン類の全合成へと展開すべく、11 の D 環部位への選択的な酸化的修飾を試みたが、D 環より B 環の酸化が優先したため、C 環環化前駆体である安息香酸誘導体 12 に対して検討を行った . Pd 触媒を用いたカルボキシル基のオルト位選択的水酸化と IFCR、生じたフェノール 14 の PIFA 酸化により、D 環部位の修飾の足がかりとなるキノン 15 への変換を達成した . また、以上を含むキナマイシン類の合成研究についての業績について、日本薬学会関東支部より奨励賞

を受賞した。

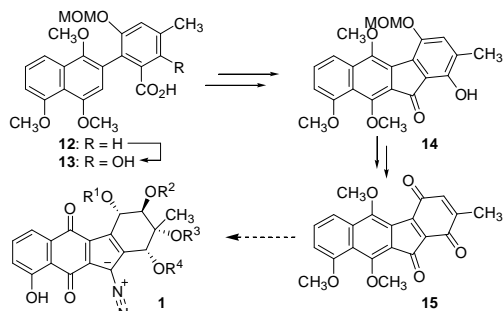


図4 キナマイシン類の基本骨格を持つ X の合成

(2) **ジャドマイシン A の合成研究** 市販品より5工程で合成されたプロモベンゼン 16 を用いたパラジウム触媒存在下のテトラロン 17 のアリール化によりエノールラクトン 18 とした。エノール部位のジヒドロキシル化とベンジル位の酸化，酸化アミノ基の導入によりメチルアミン 20a，およびイソロイシン誘導体 20b へと導いた。このうち，20a については熱条件下でベンゾフェナンスリジン 21 へと変換可能であった。一方，イソロイシン誘導体 20b の熱や脱水縮合の条件下での環化は進行しなかった。そこで，20b のカルボキシル基の BH_3 還元によりアルコール 23c とし，メチルエステルの加水分解後， MnO_2 により酸化したところ，生成したアルデヒドがイソロイシン部位と自然発生的な環化を起こし，アミナル 24，すなわちジメチルジャドマイシン A を得ることが出来た。こうして得られたジメチルジャドマイシン A (24) のジャドマイシン A への脱メチル化を検討した。 BBr_3 を用いた場合，

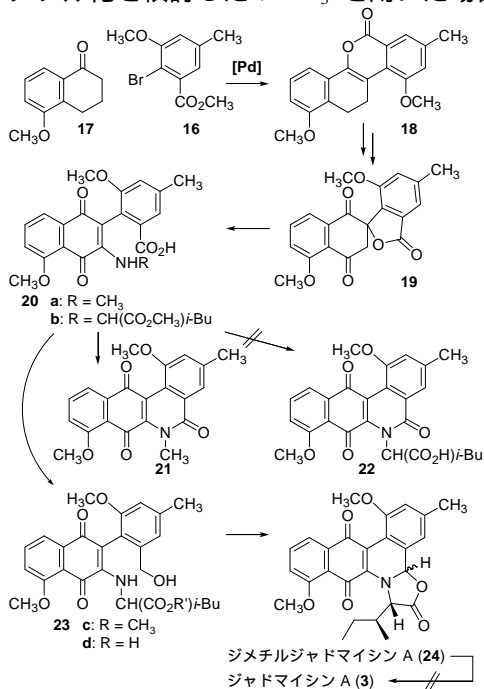


図5 ジメチルジャドマイシン A (24) の全合成

目的のジャドマイシン A (3) の生成は見られたものの，11 位臭素化体などの副生成物を与えた。その他 BCl_3 ，9-I-9-BBN，LiI-lutidine などの脱メチル化の系を検討したが，目的のジャドマイシン A を得ることができなかった。

これまでの検討の問題点として，1) カルボン酸からアルコールへの BH_3 還元が低収率であること，2) ジメチルジャドマイシン A (24) の脱メチル化が困難であることが挙げられた。そこで，保護基としてメチル基の代わりに脱保護の容易な MOM 基を有するプロモジグロン 25 と，あらかじめカルボン酸部位が還元されたベンゾオキサボロール 26 との鈴木 - 宮浦カップリングを経由するルートを検討した。その結果，触媒として $Pd(P(t-Bu)_3)_4$ を用いた場合に対応するカップリング体 27 を得ることができた。キノン部位に L-イソロイシンを導入してアミノ酸 28 とし，アルコール部位を Dess-Martin 酸化してジャドマイシンの基本骨格を持つ環状アミナルへと変換した。さらにこのものの2つの MOM 基を塩酸で脱保護し，目的とするジャドマイシン A (3) の全合成を達成した。

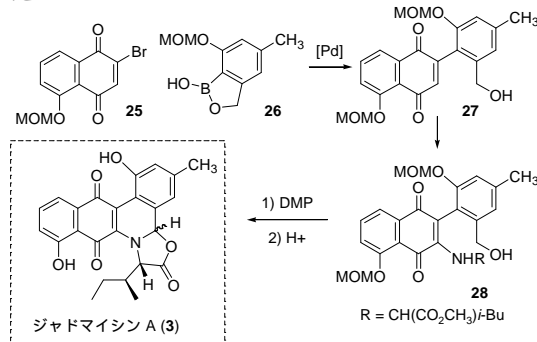


図6 ジャドマイシン A (3) の全合成

(3) **ロマイピチシン合成に向けた二量化反応の検討** D 環部位に相当するエノールトリフラート 29 と市販のフェニルポロン酸との鈴木 - 宮浦カップリングにより 30 を得た。このものの CrO_3 を用いた酸化は目的の 31 以外に位置異性体 32 をほぼ同じ割合で生成したため，唯一の異性体を得るためのルートとして α,β -不飽和ニトリルを用いる系を検討したところ，酸化剤として CrO_3 ，および TBHP- $PhI(OAc)_2$ のいずれの系において

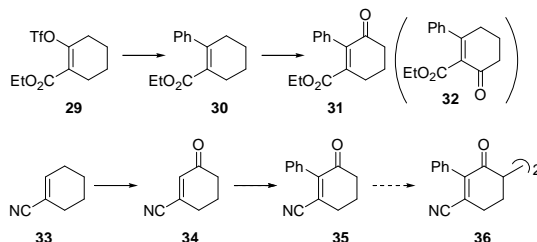


図7 二量化反応の基質 36 の合成

も選択的に目的のエノン 34 を得ることが出来た。このものの臭素化、および鈴木-宮浦カップリングにより、モデル基質である 36 を得ることができた。今後、二量化反応を検討する。

(4) 酸性プロトンを有するグアニジン類の合成と触媒としての機能の開拓 市販のチオ尿素誘導体 37 をニトロ化後、種々の 1 級アミンを反応させ、酸性プロトンを有するニトログアニジン類 39 を合成した。このものを酸性触媒とするシクロペンテンと Danishefsky ジエンとの Diels-Alder 反応を検討したが、期待した触媒活性は見出されなかった。今回合成したニトログアニジンは各種溶媒に対して難溶であったことから、より脂溶性の高い誘導体の合成が望まれる。

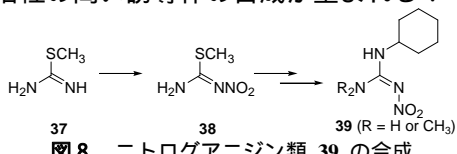


図 8 ニトログアニジン類 39 の合成

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 4 件)

Kimura, S.; Kobayashi, S.; Kumamoto, T. * (以下 3 名), Syntheses of prekinamycin and tetracyclic quinone from common synthetic intermediates. *Helv. Chim. Acta*, 査読有, 94 巻, 2011 年, 578-591.

熊本 卓哉, キナマイシン系抗生物質の全合成研究, *薬学雑誌*, 査読有, 130 巻, 2011 年, 1535-1541.

Akagi, Y.; (以下 5 名, 4 人目), Synthetic studies on jadomycins: synthesis of dimethyljadomycin A, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 51 巻, 2010 年, 1338-1341.

Etomi, N.; Kumamoto, T.*; Nakanishi, W.; Ishikawa, T. Diels-Alder reactions using 4,7-dioxygenated indanones as dienophiles for regioselective construction of oxygenated 2,3-dihydrobenz[f]indenone skeleton. *Beilstein J. Org. Chem.*, 査読有, 4 巻, 2008 年, No. 15 (ページに相当).

〔学会発表〕(計 8 件)

田島 孝祐, 赤木 祐介, 山田 紳一郎, 江富 なつこの, 熊本 卓哉, 石川 勉, ジャドマイシン系抗生物質の合成研究: ジャドマイシン A の全合成, 日本薬学会 第 131 年会, 2011 年 3 月 31 日, 静岡

田島 孝祐, 赤木 祐介, 山田 紳一郎, 江富 なつこの, 熊本 卓哉, 石川 勉, ジャドマイシン類の合成研究, 第 52 回天然有機化合物討論会, 2010 年 9 月 30 日, 静岡

木村 慎吾, 熊本 卓哉, 石川 勉, キナマイシン類の網羅的全合成に向けたプレキナマイシンの合成研究(2), 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 29 日, 岡山大学

赤木 祐介, 熊本 卓哉, 石川 勉, ジャドマイシン系抗生物質の合成研究, 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 28 日, 岡山大学

熊本 卓哉, Kinamycin 系抗生物質の合成研究, 第 53 回日本薬学会関東支部会(奨励賞受賞講演), 2009 年 10 月 3 日, 城西大学

木村 慎吾, 熊本 卓哉, 石川 勉, 抗菌・抗腫瘍活性キナマイシン類の網羅的全合成研究, 第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2009 年 5 月 9 日, 早稲田大学

木村 慎吾, 熊本 卓哉, 石川 勉, キナマイシン類の網羅的全合成に向けたプレキナマイシンの合成研究, 第 129 日本薬学会年会, 2009 年 3 月 27 日, 京都

熊本 卓哉, 抗菌活性 Kinamycin 類の合成研究, (±)-Methyl-kinamycin C の全合成, 第 12 回 がん分子標的治療研究会総会, 2008 年 6 月 26 日, 東京

〔図書〕(計 1 件)

石川勉(編), 熊本 卓哉(共著) John Wiley & Sons, Superbases for Organic Synthesis, Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts, 2009 年, p. 41-91, 295-313.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 1 件)

名称: グアニジン化合物及びグアニジン化合物のポリマー固定化複合体

発明者: 石川 勉, 平馬 崇, 熊本 卓也(卓哉)

権利者: 千葉大学

種類: 公開特許公報(A)

番号: 特許公開 2010-111633

取得年月日: 平成 22 年 5 月 20 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊本 卓哉 (KUMAMOTO TAKUYA)

武蔵野大学・薬学研究所・教授

研究者番号: 50292678

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし