

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06955

研究課題名(和文) 複合構造を持つ天然キノイド型色素分子の合成と生物機能の解明

研究課題名(英文) Synthesis and biological properties of naturally-occurring highly ordered quinoidal pigments

研究代表者

北村 圭 (Kitamura, Kei)

徳島文理大学・薬学部・助教

研究者番号：00756695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：複合構造からなる芳香族ポリケチド化合物として、1)二量体天然物ウロロイコナフィン類およびピリダフィン類、2)C-グリコシド天然物エクソリアマイシンの合成研究を行なった。

1)フタリドアニオンと光学活性エノンとの環形成反応(Hauser-Kraus反応)を鍵工程とする単量体合成に成功した。また、酸性および塩基性条件における二量体化合物を用いた骨格変換法を見出した。2)天然物のアグリコン部に関して立体選択的な合成法を開発した。さらにアリール金属種の1,2-付加を用いたC-グリコシド構造の構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然には同じ単量体構造を有するものの、その結合様式や酸化度の違いにより多様な複合構造を形成するものが多く存在する。本研究ではその基本構造となる単量体化合物を簡便に合成する方法を開発するとともに二量体化合物の化学変換による誘導化に成功した。今後、天然および非天然誘導体の合成への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：The syntheses of the hybridized aromatic polyketide natural products, 1) uroleuconaphins and viridaphins, the dimeric natural products, and 2) exfoliamycin, the C-glycoside antibiotic, have been studied.

1) The common monomeric units of uroleuconaphins and viridaphins were synthesized using an annulation of phthalide anion (Hauser-Kraus reaction) with optically active enone as a key step. In addition, the chemical transformations of the dimeric compounds under acidic or basic conditions were achieved. 2) The stereoselective synthesis of the aglycon and the construction of C-glycoside via 1,2-addition were developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ウロロイコナフィン ピリダフィン 二量体天然物 ピラノナフトキノン エクソリアマイシン C-グリコシド 芳香族ポリケチド

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物の中には、分子構造上の複雑さや不安定さを持ちながらも有用な生物活性を示すものも多く存在する。また、その特異な構造を持つがゆえ、生命活動の維持に寄与する例も見られる。そのような化合物がもたらす生命現象を明らかにするためには天然物に加え、関連化合物の実用的な物質供給法の確立が必要となる。本研究では、複合構造をもつ芳香族ポリケチド化合物に着目し、その合成研究と生物機能の解明を目的とした。

### 2. 研究の目的

ウロロイコナフィンおよびビリダフィン、アブラムシから単離した芳香族ポリケチド二量体化合物である。これらは有機色素としてアブラムシの体色を表現するが、単量体間の結合様式や酸化度の違いにより色調は大きく異なる。赤色色素ウロロイコナフィンは二組のピラノナフトキノンをジヒドロフランを介して直交した構造を持つ点で特徴的であり、グラム陽性菌に対する抗菌活性や白血病細胞 HL-60 に対する細胞毒性を示す。一方、緑色色素ビリダフィンは高度に縮環した平面性の高い化合物であり、多剤耐性菌 MRSA に対する顕著な抗菌活性を示す。これらは有用な生物活性を持つものの、天然からの供給が限られるため、合成化学による物質供給が不可欠である。

エクソホリアマイシンは海洋土壌より得られる放線菌から単離され、抗菌活性を示す C-グリコシド化合物である。酸化ストレスに対する神経細胞の保護物質として見出され、パーキンソン病やアルツハイマー病など神経変性疾患に対する候補化合物として期待されている。この化合物は D-リボースの C-グリコシド構造とピラノナフトキノンを上存在する二つの中心不斉を有する点で特徴的であるが、これまでに合成報告例はない。以上の観点から、本化合物の創薬研究に応用可能な合成法の開発を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1) アブラムシから単離精製した色素化合物の化学変換

一連の色素化合物は結合様式の異なるピラノナフトキノンの二量体構造をもつことから、適切な条件下での単量体間の結合組み替えにより、天然および非天然誘導体への変換が期待される。当研究室により単離精製過程で観測された化学変換の知見を利用し、ウロロイコナフィン類に対する酸性および塩基性条件での誘導化を検討する。

#### 2) ウロロイコナフィン B<sub>1</sub> の合成研究

天然物の化学変換で得られた知見を活用するとともに、誘導化の起点となるウロロイコナフィン B<sub>1</sub> の合成研究を行う。まずは共通化合物である単量体の量的供給のため、アニオン環形成を鍵とする合成法を確立する。ピラン環上の立体化学は糖質原料を不斉源とするキラルプール法により構築する。

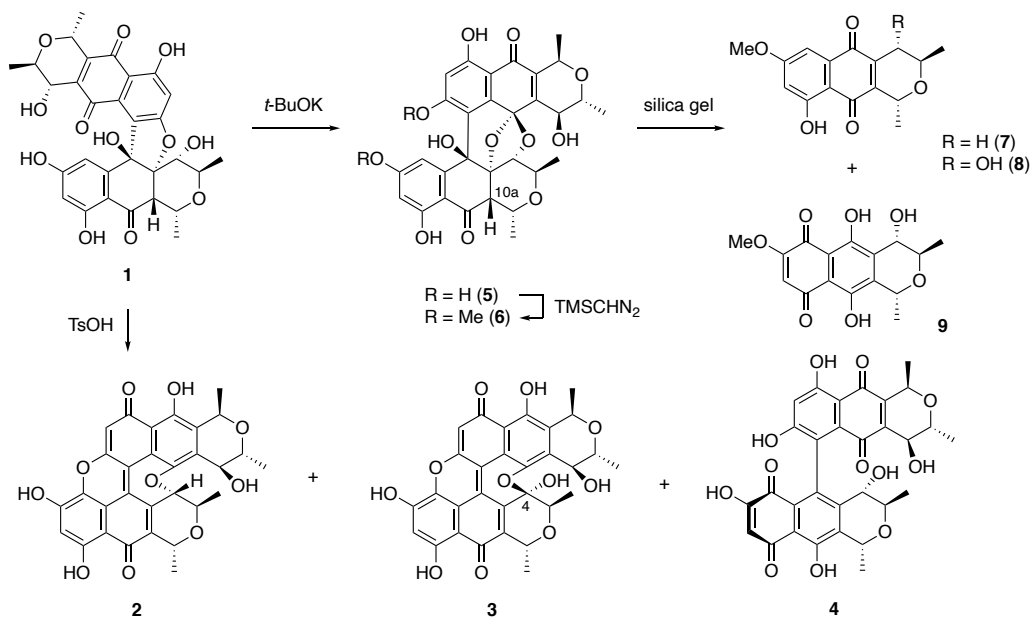
#### 3) C-グリコシド天然物エクソホリアマイシンの合成研究

天然物の C-グリコシド結合は多環構造からなるアリールプロミドから発生する金属種の糖ラクトンに対する 1,2-付加反応により構築する。アグリコン部に相当するピラノナフトキノンはフタリドとエノンとのアニオン環形成により構築するものとし、プロピル基の立体化学は糖質原料から合成したピラン環部分の不斉誘起による構築を検討する。

#### 4. 研究成果

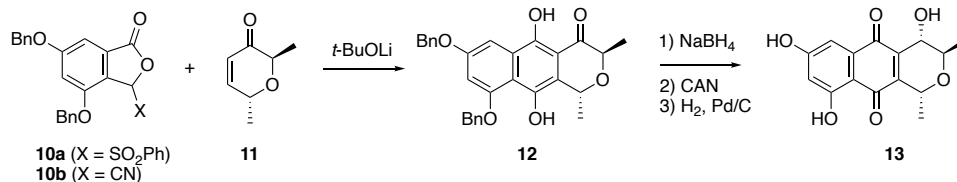
##### 1) アブラムシから単離精製した色素化合物の化学変換

赤色色素ウロイコナフィン **B<sub>1</sub>(1)** に対して酸性および塩基性条件での化学変換を検討した。**1** に対して、*t*-BuOK を用いる塩基性条件で反応を行うと黄色色素ウロイコナフィン **B<sub>2</sub>(5)** に異性化した。しかし精製条件で容易に逆反応が進行したため、TMSCHN<sub>2</sub> と反応させたところ、非水素結合性の二つのフェノールがメチルエーテル化した化合物 **6** が得られた。このものは十分な安定性を示し、C10a 位に関するジアステレオマーを分離後、X 線結晶構造解析にも成功した。また、検討の途上で二量体構造の分解法を見出した。化合物 **6** に対してシリカゲルを作用させ、メタノール中で加熱すると二量体間の結合が切断され、酸化度の異なる単量体 **7-9** が混合物として得られた。一方、**1** に対して TsOH を用いる酸性条件下、有機溶媒中で加熱すると緑色色素ピリダフィン **B<sub>2</sub>(2)** が得られた。水の共存下で同様に反応を行うと化合物 **2** の C4 位が水酸化されたピリダフィン **B<sub>1</sub>(3)** が主生成物として得られた。また、プロトアフィンの酸化体に相当する橙色色素 **4** が単一の立体異性体として得られ、**1** の中心不斉が **4** の軸不斉に転写した。変換反応により得られた一連の化合物について比旋光度および CD スペクトルを天然物のデータと比較し、不明であったアブラムシ色素の絶対立体配置を決定した。その結果、一連の二量体化合物はいずれも同一の立体化学を有する単量体から構成されていると結論づけた。



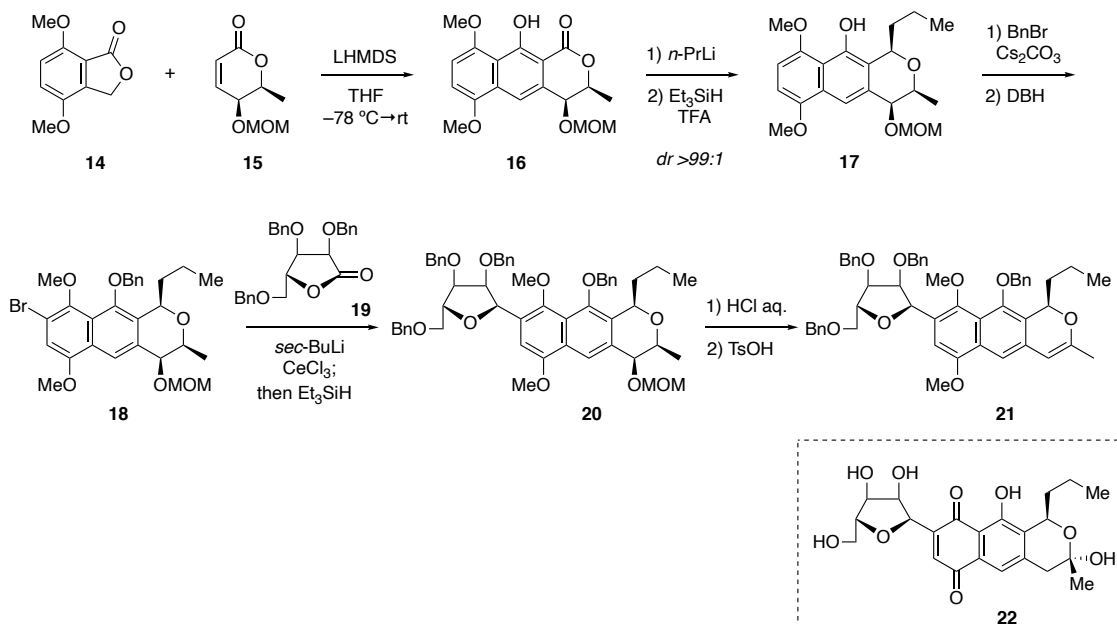
##### 2) ウロイコナフィン B<sub>1</sub> の合成研究

共通構造である単量体の合成にあたり、置換フタリド **10** とエノン **11** とのアニオン環形成反応 (Hauser-Kraus 反応) を鍵工程に用いることにした。3,5-ジヒドロキシ安息香酸を出発原料とし、フェニルスルホニルフタリド **10a** およびシアノフタリド **10b** をそれぞれ 4 段階で調製した。一方、光学活性エノン **11** は D-ブコースから 5 段階で合成した。環形成反応の検討を行った結果、**10a** に対して LHMDs を塩基に用いて反応すると、ヒドロキノン **12** が収率 78% で得られ、**10b** の場合、*t*-BuOLi を用いた際に収率 96% で同化合物が得られた。化合物 **12** のカルボニル基を NaBH<sub>4</sub> により立体選択的に還元し、第二級アルコールとした後、ヒドロキノンの酸化とベンジル基の除去により単量体 **13** を合成した。現在ウロイコナフィン **B<sub>1</sub>(1)** の合成に向け、二量体部分の結合形成について検討している。



### 3) C-グリコシド天然物エクソホリアマイシンの合成研究

フタリド **14** とエノン **15** を用いて LHMDS を用いる塩基性条件下、アニオン環形成 (Sammes 反応) を行い、三環性化合物 **16** を得た。次にラクトンカルボニル基に対する *n*-プロピル基の立体選択的導入を検討した。その結果、フェノールを保護していない化合物 **16** を用いて、*n*-PrLi を作用させ、生じたラクトールに対して酸性条件下、Et<sub>3</sub>SiH を用いる条件で還元したところ、アルキル化体 **17** が単一のジアステレオマーとして得られた。化合物 **17** のフェノールをベンジル化した後、ジブロモヒダントイン (DBH) を用いて位置選択的に臭素化し、ナフチルブロミド **18** とした。次に糖ラクトン **19** を用いて、*sec*-BuLi と CeCl<sub>3</sub> を用いる条件で 1,2-付加反応を行なった後、シラン還元により、C-グリコシド **20** を合成した。最後に酸性条件での脱水を行い、ナフトピラン **21** へ誘導した。引き続き、天然物 **22** の合成に向けた検討を行う。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ozakai Chiharu, Kitamura Kei, Kaku Hiroto	4. 巻 47
2. 論文標題 Silica gel-mediated chemical degradation of dimeric pyranonaphthoquinones into their monomeric units	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 New Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D3NJ01957H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ozakai Chiharu, Kitamura Kei, Horikawa Mitsuyo, Tsunoda Tetsuto, Kaku Hiroto	4. 巻 46
2. 論文標題 Base-induced isomerization of red uroleuconaphins revisited: characterization and absolute stereochemistry of the yellow aphid pigments uroleuconaphins A <sub>2</sub> and B <sub>2</sub>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 New Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 16256 ~ 16259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D2NJ02676G	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chiharu Ozakai, Kei Kitamura, Mitsuyo Horikawa, To-sho Hoshiyama, Akari Imamura, Tatsuro Yoneyama, Akemi Umeyama, Masaaki Noji, Tetsuto Tsunoda, Hiroto Kaku	4. 巻 46
2. 論文標題 Strong acid-promoted skeletal remodeling of the aphid pigment: red uroleuconaphin to green viridaphin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 New Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 2600 ~ 2604
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D1NJ05261F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kei Kitamura, Hinano Kanagawa, Chiharu Ozakai, Taichi Nishimura, Hayato Tokuda, Tetsuto Tsunoda, Hiroto Kaku	4. 巻 53
2. 論文標題 Synthesis of the Common Monomeric Unit of Uroleuconaphins and Viridaphins via Hauser-Kraus Annulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1629 ~ 1635
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1334-6982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kei Kitamura, Ryoji Kudo, Haruki Sugiyama, Hidehiro Uekusa, Toshiyuki Hamura	4. 巻 56
2. 論文標題 Isoacenofuran: a novel quinoidal building block for efficient access to high-ordered polyacene derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 14988 ~ 14991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC06620F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makoto Inai, Yuki Oguri, Mitsuyo Horikawa, Hiroto Kaku, Shinya Suzuki, Kei Kitamura, Tetsuto Tsunoda	4. 巻 68
2. 論文標題 Total Syntheses and Cytotoxic Evaluations of Cryptolactones A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , and Their Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 380 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-01114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 北村 圭, 伊勢沙季, 角田鉄人, 加来裕人
2. 発表標題 逐次的光延反応によるポリイソプレノイド化合物の系統的合成
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kei Kitamura, Hiroto Kaku
2. 発表標題 Iterative Mitsunobu Reaction en Route to Polyisoprenoid Natural Products
3. 学会等名 ICPAC Kota Kinabalu 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中峯彩華, 北村 圭, 加来裕人
2. 発表標題 ビタミンEの合成研究
3. 学会等名 2022年日本化学会中国四国支部大会 (広島大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大境千晴, 北村 圭, 加来裕人
2. 発表標題 ピラノナフトキノン二量体天然物の構造変換
3. 学会等名 2022年日本化学会中国四国支部大会 (広島大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村 圭, 加来裕人
2. 発表標題 エクスポリアマイシンの合成研究
3. 学会等名 2022年日本化学会中国四国支部大会 (広島大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大境千晴, 北村 圭, 堀川美津代, 今村朱里, 米山達朗, 梅山明美, 野路征昭, 角田鉄人, 加来裕人
2. 発表標題 アブラムシから単離したピラノナフトキノン二量体色素の化学変換
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大境千晴, 北村 圭, 堀川美津代, 角田鉄人, 加来裕人
2. 発表標題 ピラノナフトキノン二量体色素の化学変換
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中峯彩華, 北村 圭, 加来裕人
2. 発表標題 光延反応を活用した $\alpha$ -トコフェロールの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北村 圭, 伊勢沙季, 角田鉄人, 加来裕人
2. 発表標題 逐次的光延反応によるキラルアルコールの多成分連結法
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎 太暉, 北村 圭, 加来 裕人
2. 発表標題 C-グリコシド天然物エクスホリアマイシンの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 伊勢沙季、北村圭、角田鉄人、加来裕人
2. 発表標題 逐次的光延反応による光学活性鎖状化合物の合成
3. 学会等名 2021年日本化学会中国四国支部大会（高知）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三谷玲奈、岩岡和也、北村圭、角田鉄人、加来裕人
2. 発表標題 光延反応によるインドールのC-選択的アルキル化反応の開発と縮環インドールの合成
3. 学会等名 2021年日本化学会中国四国支部大会（高知）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大境千晴、北村圭、堀川美津代、星山東燮、今村朱里、米山達朗、梅山明美、野路征昭、角田鉄人、加来裕人
2. 発表標題 アブラムシの赤色色素uroleuconaphin類の構造変換
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会（静岡）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大境千晴、北村圭、堀川美津代、角田鉄人、加来裕人
2. 発表標題 アブラムシの赤色色素uroleuconaphin類の化学変換
3. 学会等名 2021年日本化学会中国四国支部大会（高知）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田侑奈、北村圭、角田鉄人、加来裕人
2. 発表標題 アブラムシ色素ウロロイコナフィン類の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊東亜弥、加来裕人、北村圭、角田鉄人
2. 発表標題 熱力学的平衡条件下，不斉分子認識を利用した光学活性ニトロ化合物の調製
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大境千晴，北村圭，星山東燮，今村朱里，堀川美津代，角田鉄人，加来裕人
2. 発表標題 アブラムシの赤色色素uroleuconaphin A1から緑色色素viridaphin類への構造変換
3. 学会等名 2020年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北村 圭，金川雛乃，大境千晴，角田鉄人，加来裕人
2. 発表標題 アブラムシに含まれるポリケチド二量体化合物の合成研究
3. 学会等名 2020年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藺田悠平, 竹内悠生, 北村圭, 角田鉄人, 加来裕人
2. 発表標題 ホスホラン型光延試薬を駆使したジヒドロピラン構築法の開発
3. 学会等名 2020年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藺田 悠平、竹内 悠生、北村 圭、角田 鉄人、加来 裕人
2. 発表標題 ホスホラン型光延試薬を用いたジヒドロピラン誘導体の新規合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大境 千晴、北村 圭、星山 東豊、今村 朱里、堀川 美津代、米山 達郎、梅山 明美、角田 鉄人、加来 裕人
2. 発表標題 アブラムシ色素の化学変換:uroleuconaphin A1 (赤)からviridaphin A2 (緑)への誘導化
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------