

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2012

課題番号：21590009

研究課題名（和文）ラジカル化学を基盤とする官能基密集型機能性分子構築の新戦略開発

研究課題名（英文）Development of new radical chemistry-based strategies for the construction of densely functionalized organic molecules

研究代表者 好光 健彦 (YOSHIMITSU TAKEHIKO)

所属研究機関・部局・職 大阪大学大学院・薬学研究科・准教授

研究者番号：30301576

研究成果の概要（和文）：医薬資源となる生物活性天然物の多くは、密集した官能基を含む独特の構造を有している。我々は、こうした分子の構築に革新的なアプローチをもたらし得る合成ラジカル化学に着目し、創薬分野において注目を集める種々の生物活性天然物の新合成手法と新戦略を確立すべく研究を行った。その結果、(1)-①炭素-水素(C-H)結合のラジカル切断を鍵とする新規アミノ酸合成反応（ $sp^3$ C-H カルバモイル化反応）の開発、(1)-②カルバミン酸誘導体（*N*-トシルオキシカルバマート）の鉄触媒によるラジカルアミノハロゲン化反応の開発、(2)-① $sp^3$ C-H カルバモイル化反応を鍵とする神経興奮性アミノ酸カイニン酸の全合成、(2)-②遷移金属によるラジカル環化と 1,4-遠隔不斉誘起手法を鍵とする新規抗生物質プラテンシンの全合成、(2)-③ラジカルアミノハロゲン化を鍵とする抗腫瘍活性アルカロイドアゲラストチン A の第三世代合成、さらには、(2)-④上記の化学合成によって獲得したプラテンシンの多剤耐性結核菌に対する著しい発育阻害活性の発見、といった多岐に渡る成果を得ることに成功した。

研究成果の概要（英文）：Bioactive natural products often possess unique chemical structures with dense functionalities, serving as a useful medicinal resource. The authors have been engaged in synthetic radical chemistry that would revolutionize strategies for providing access to this class of attractive molecules. In the present study, we succeeded in devising new radical reactions associated with  $sp^3$  carbon-hydrogen ( $sp^3$ C-H) transformation (photochemical  $sp^3$ C-H carbamoylation of tertiary amines) and iron(II)-catalyzed aminohalogenation reactions of *N*-tosyloxycarbamates, and accomplished radical chemistry-based total syntheses of bioactive natural products including kainic acid, platencin, and agelastatin A. Furthermore, we developed a novel means for asymmetric synthesis, which employs remote stereoinduction that allows facile construction of carbocyclic building blocks bearing quaternary stereocenters. The biological evaluation of platencin prepared by the above-mentioned total synthesis has allowed the authors to assess its significant inhibitory activity against multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, adding a new dimension to the development of antitubercular agents.

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：全合成、ラジカル、生物活性天然物、炭素-水素 (C-H) 結合変換、創薬

## 1. 研究開始当初の背景

顕著な生物活性や機能性を有する有機化

合物の多くは、分子内に密集した官能基を有している。そのため、機能を司るこれらの官

能基を損なうことなく有機化合物を合成し、供給することは、創薬はもとより幅広い化学産業の発展に必要な不可欠である。この化学合成の高度精密化を推し進めるためには、イオン種、カルベン種、ラジカル種、そしてこれらが融合した反応活性種の有効な活用が望ましい。我々は、特異な反応性を示すラジカル種に着目し、合成ラジカル化学の開拓と活用を基盤とする新合成手法と新戦略を確立し、創薬基盤を成す生物活性物質の精密合成化学の新たな領域を開拓したいと考えた。

## 2. 研究の目的

化学合成に革新的なアプローチをもたらす合成ラジカル化学を開拓し、創薬分野において注目を集める種々の生物活性天然物の新合成手法と新戦略を確立する。

## 3. 研究の方法

我々は、以下に示すラジカル化学を基盤とする合成手法・戦略の確立を試みた。すなわち、(1)-①炭素-水素 (C-H) 結合のラジカル切断を鍵とする新規アミノ酸合成反応 ( $sp^3$ C-H カルバモイル化反応) の開発、(1)-②カルバミン酸誘導体の鉄触媒によるラジカルアミノハロゲン化反応の開発、(2)-① $sp^3$ C-H カルバモイル化反応を鍵とする神経興奮性天然物カイニン酸の全合成、(2)-②遷移金属ラジカル環化と 1,4-遠隔不斉誘起手法を鍵とする新規抗生物質プラテンシンの全合成、(2)-③*N*-トシルオキシカルバマートのラジカルアミノハロゲン化を鍵とする抗腫瘍活性アルカロイドアゲラスタチン A の第三代合成である。さらには、創薬の観点から、本研究の立案当初に予定していた研究内容を拡大し、(2)-②の化学合成によって得たプラテンシンの多剤耐性結核菌に対する育成阻害効果の評価も行った ((2)-④)。これらの成果を以下列挙したい。

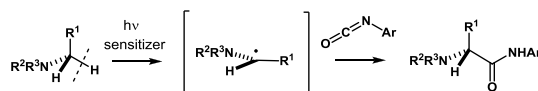
## 4. 研究成果

### (1) 合成ラジカル化学反応 (方法論) の開発 ①紫外線による炭素-水素(C-H)結合の切断を鍵とする新規アミノ酸誘導体合成

先に我々は、有機ホウ素と二酸化炭素等価体であるイソシアナートを用いる第三級アミンの  $sp^3$ C-H カルバモイル化によるアミノ酸合成を報告した。しかし、本反応においては、強力な酸素親和性に起因する有機ホウ素反応剤の取扱い上の危険性が解決すべき課題となっていた。この難点を克服するため、我々は、光化学を用いるラジカル反応を新たに立案した。すなわち、光増感剤の水素引き抜きを利用して  $sp^3$  炭素-水素( $sp^3$ C-H)結合を切断し、ついでこれをイソシアナート (ラジカル受容体) で補足し、アミノ酸単位を一挙に得る触媒的変換である。種々条件検討の結

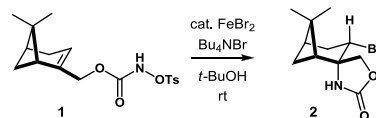
果、三級アミン、ラクタム等、種々のアミン誘導体から対応するアミノ酸アニリドを得る新手法を確立することに成功した。

Photochemical  $sp^3$ C-H carbamoylation with aryl isocyanates



### ②鉄(II)触媒によるカルバミン酸誘導体のラジカルアミノハロゲン化

ヘテロラジカル種の活用は、複素環化合物をはじめ、数多くのヘテロ原子含有物質の合成の新しい手法を与え得る。既に我々は、抗腫瘍活性アルカロイドアゲラスタチン A の第二世代全合成の過程で、アジドホルマートを基質とする鉄触媒による窒素ラジカル生成に基づく新規アミノハロゲン化反応の可能性を見出していた。本研究においては、この窒素ラジカル環化反応の更なる開拓を目指し、危険性が懸念されるアジドホルマートに代わる安全性の高い等価体として *N*-トシルオキシカルバマートに着目し、ハロゲン化鉄(II)による窒素ラジカル環化反応を試みた。その結果、種々の *N*-トシルオキシカルバマートから対応するオキサゾリジノンが得られることを明らかにした (*Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 2363-2365)。

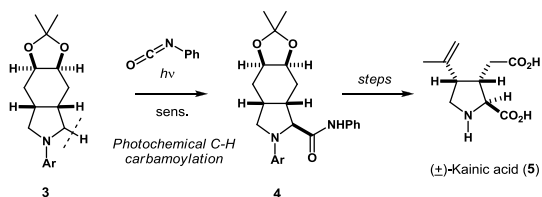


### (2) 合成ラジカル化学戦略に基づく生物活性天然物の全合成

#### ① $sp^3$ C-H カルバモイル化反応を鍵とする神経興奮性天然物カイニン酸の全合成:

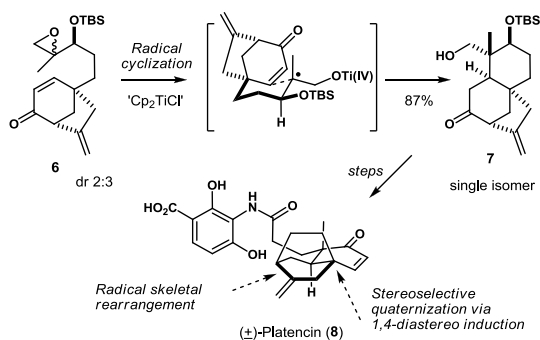
カイニン酸は、海人草 (マクリ) から抽出され古くから駆虫薬として用いられてきた天然アミノ酸である。その生物活性は、神経伝達系の興奮作用によって発現することが知られている。それゆえに、神経薬理学分野においてカイニン酸の入手が望まれているが、最近の天然資源枯渇によって困難に直面している。報告者らは、上記成果(1)-①の  $sp^3$ C-H カルバモイル化反応を基盤として、この魅力的な天然アミノ酸を人工的に獲得すべく全合成研究を展開した。そこで、まずピロリジン誘導体 **3** を紫外線照射下での  $sp^3$ C-H カルバモイル化反応に付し、プロリン誘導体 **4** を一挙に構築した。さらに、これより 6 員環部分の開裂を含む数工程を経て、カイニン酸 (**5**) の全合成を達成した (*Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2674-2677)。なお、本合成において、シリル置換基を導入したシクロヘキサノン誘導体が、過酸による Baeyer-Villiger 反応の際に興味深い転位反応を起こすことも見出した。

以上の成果は、含窒素化合物の新規官能基化反応の誕生を意味すると共に、生物活性アミノ酸の新たな合成手法の確立を意味する。

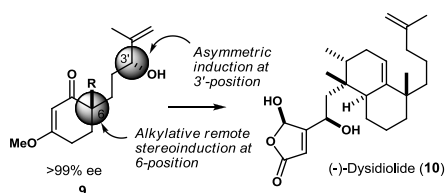


## ②遷移金属によるラジカル環化を鍵とするプラテンシンの全合成:

メルク社が 2006 年に放線菌の代謝産物から見出したプラテンシン **8** は、その類縁体のプラテンシマイシンとともに、次世代の医療を拓く新規抗生物質として興味を集めている。しかし、これらの天然物が有する分子骨格の構築は極めて困難であり、この困難をもたらす要因のひとつが複雑に入り組んだ四級炭素中心の存在である。我々は、立体障害の大きい炭素骨格の構築に有力なラジカル反応の性質に着目し、プラテンシン **8** の全合成に挑んだ。我々の全合成における鍵は、遷移金属チタノセンラジカルによる還元的ラジカル環化、並びに豊田らによって開発されたアリルホモアリルラジカル転位反応である。これらの手法を駆使して、非常に立体障害の大きい四級炭素中心を一挙に分子骨格に組み込む合成経路を確立することに成功した (*Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3698-3701.)。これにより、標的物質のみならず、種々の誘導体の獲得につながる合成経路を開拓することができた。



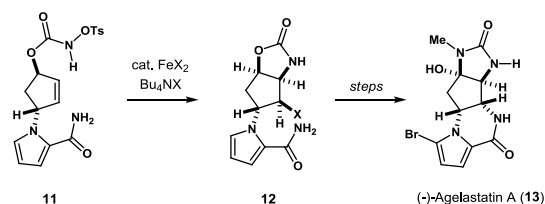
さらに、本全合成研究の途上で見出した遠隔不斉誘起手法による四級炭素構築を発展させ (*J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1202-1207.)、ホスファターゼ阻害剤(-)-dysidiolide の形式不斉全



合成を達成した (*Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8609-8615.)。

## ③鉄触媒によるラジカルアミノハロゲン化を鍵とするアゲラストチン A の第三世代合成:

上記成果(1)-②において述べたラジカル反応を鍵として (**11**→**12**)、抗腫瘍活性アルカロイド アゲラストチン A の第三世代合成に成功した。本成果により、アゲラストチン A のより安全な供給路を確立することができた (*Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 860-865)。



## ④化学合成プラテンシンの抗結核活性評価:

多剤耐性菌の出現は医療界の深刻な問題となっている。特に、多剤耐性結核菌あるいは超多剤耐性結核菌による感染はそのひとつであり、早急な解決が望まれている。我々は、結核研究所 (公益財団法人 結核予防会) との共同研究により、上記成果(2)-②で得た化学合成プラテンシン (ラセミ体) の多剤耐性結核菌に対する発育阻止効果を評価した。その結果、プラテンシンが多剤耐性および超多剤耐性結核菌 (臨床株) に対して顕著な阻止効果を示すことを世界に先駆けて発見した (*Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 720.)。さらに、我々は、この効果が Mt-KasB を主な標的とする脂肪酸合成酵素サイクルの阻害によってもたらされることを明らかにした。

## 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 12 件)

① Shigeoka, D.; Kamon, T.; Yoshimitsu, T., Formal synthesis of (-)-agelastatin A: an iron(II)-mediated cyclization strategy, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 860-865

② Moustafa, G. A. I.; Nojima, S.; Yamano, Y.; Aono, A.; Arai, M.; Mitarai, S.; Tanaka, T.; Yoshimitsu, T., Potent growth inhibitory activity of (±)-platencin towards multi-drug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 720-723.

③ Moustafa, G. A. I.; Kamada, Y.; Tanaka, T.; Yoshimitsu, T., Stereoconvergent route to chiral cyclohexenone building blocks: formal synthesis

of (-)-dysidiolide, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8609-8615.

④ Kamon, T.; Shigeoka, D.; Tanaka, T.; Yoshimitsu, T., Iron(II)-catalyzed intramolecular aminobromination of allyl *N*-tosyloxycarbamates, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 2363-2365.

⑤ Moustafa, G. A. I.; Kamada, Y.; Tanaka, T.; Yoshimitsu, T., Stereoselective  $\alpha$ -quaternization of 3-methoxycycloalk-2-enones via 1,4-diastereoselection of alkoxy dienolates, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1202-1207.

⑥ Li, Z.; Kamon, T.; Personett, D. A.; Caulfield, T.; Copland, J. A.; Yoshimitsu, T.; Tun, H. W., Pharmacokinetics of agelastatin A in central nervous system, *Med. Chem. Commun.*, **2011**, *3*, 233-234.

⑦ Yoshimitsu, T.; Nojima, S.; Hashimoto, M.; Tanaka, T., Total synthesis of ( $\pm$ )-platencin, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3698-3701.

⑧ Kamon, T.; Irifune, Y.; Tanaka, T.; Yoshimitsu, T., Total synthesis of ( $\pm$ )-kainic acid: a photochemical C-H carbamoylation approach, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2674-2677.

⑨ Yoshimitsu, T.; Nakatani, R.; Kobayashi, A.; Tanaka, T., Asymmetric total synthesis of (+)-danicalipin A, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 908-911.

⑩ Yoshimitsu, T.; Fukumoto, N.; Nakatani, R.; Kojima, N.; Tanaka, T., Asymmetric total synthesis of (+)-hexachlorosulfolipid, a cytotoxin isolated from Adriatic mussels, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5425-5437.

⑪ Yoshimitsu, T.; Nojima, S.; Hashimoto, M.; Tsukamoto, K.; Tanaka, T., Studies of the asymmetric total synthesis of clavilactone D by the 'Lariat' Cyclization Strategy, *Synthesis*, **2009**, 2963-2969.

⑫ Yoshimitsu, T.; Ino, T.; Futamura, N.; Kamon, T.; Tanaka, T., Total synthesis of the  $\beta$ -catenin inhibitor, (-)-agelastatin A: a second-generation approach based on radical aminobromination, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3402-3405.

[学会発表] (計 38 件)

①重岡大介、家門拓麻、河内崇志、荒井雅吉、小林資正、Li Z.、Caulfield T.、Qiu Y.、Tun H. W.、田中徹明、好光健彦、細胞増殖抑制天然物 agelastatin A 並びにその誘導体の化学合成と動態・構造活性相関第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム (2012 年 11 月 5-6 日、船橋)

②好光健彦、特異な構造をもつ天然物の全合成-新しい不斉炭素構築法を中心に-、九州大学大学院共通特論「先端有機化学」(2012 年 10 月 15-16 日、福岡)

③好光健彦、ラジカル化学を基盤とする生物活性天然物の全合成、九州大学先導物質化学

研究所 講演会 (2012 年 10 月 15-16 日、福岡) (招待講演)

④ Takehiko Yoshimitsu, Natural product synthesis via free radical chemistry, The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (2012 年 9 月 13-14 日、大阪)

⑤Moustafa A. I. Gamal、鎌田泰正、田中徹明、好光健彦、(-)-Dysidiolide の形式全合成、第 29 回有機合成化学セミナー (2012 年 9 月 5-7 日、静岡)

⑥ Takehiko Yoshimitsu, Radicals in Total Synthesis of Complex Molecules, 11th International Symposium on Organic Free Radicals (Invited Lecture, July 1-5, 2012, Berne, Switzerland)

⑦Moustafa A. I. Gamal、Yasumasa Kamada、Tetsuaki Tanaka、Takehiko Yoshimitsu, Remote 1,4-stereoselection strategy for the total synthesis of bioactive natural compounds bearing quaternary stereocenters, The 7th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists (2012 年 5 月 23-25 日、京都)

⑧鎌田泰正、Moustafa A. I. Gamal、小島直人、田中徹明、好光健彦、遠隔立体誘起による立体収束的四級炭素構築、第 10 回次世代を担う有機化学シンポジウム (2012 年 5 月 11 日、大阪)

⑨Gamal A. I. Moustafa、鎌田泰正、田中徹明、好光健彦、遠隔不斉誘起に基づく高ジアステレオ選択的四級炭素構築、日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 28-31 日、札幌)

⑩重岡大介、家門拓麻、田中徹明、好光健彦、新規アミノハロゲン化手法の開発とアゲラスタチンの第三世代合成、日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 28-31 日、札幌)

⑪好光健彦、ラジカル化学を基盤とする天然物合成、2011 年日本化学会 西日本大会 (依頼講演) (2011 年 11 月 12-13 日、徳島大学)

⑫家門拓麻、入船弥生、田中徹明、好光健彦、カイニン酸の全合成、第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム (2011 年 11 月 7 日、徳島)

⑬重岡大介、家門拓麻、田中徹明、好光健彦、触媒的アミノハロゲン化反応の開発とアゲラスタチンの第三世代全合成、第 61 回日本薬学会近畿支部大会 (2011 年 10 月 22 日、兵庫)

⑭鎌田泰正、Gamal Moustafa、田中徹明、好光健彦、1,4-不斉誘起による高立体選択的四級炭素構築と platencin の不斉全合成研究、第 61 回日本薬学会近畿支部大会 (2011 年 10 月 22 日、兵庫)

⑮家門拓麻、入船弥生、田中徹明、好光健彦、カイニン酸の全合成、第 41 回複素環化学討論会 (2011 年 10 月 20 日、熊本)

⑯家門拓麻、入船弥生、田中徹明、好光健彦、カイニン酸の全合成、第 53 回天然有機化学

物討論会 (2011年9月28日、大阪)

⑰好光健彦、特異な構造を有する生物活性天然物の全合成、日本薬学会東北支部 第10回化学系薬学若手研究者セミナー(招待講演)(2011年8月27日、東北薬科大学)

⑱家門拓麻、入船弥生、田中徹明、好光健彦、カイニン酸の全合成、第9回次世代を担う有機化学シンポジウム(2011年5月27日、東京)

⑲小林亮広、田中徹明、好光健彦、Danicalipin Aの不斉全合成、日本薬学会第131年会(2011年3月31日、静岡)

⑳能島梢司、橋本将志、田中徹明、好光健彦、Platencinの全合成、日本薬学会第131年会(2011年3月31日、静岡)

㉑家門拓麻、田中徹明、好光健彦、カイニン酸の全合成研究、日本薬学会第131年会(2011年3月29日、静岡)

㉒好光健彦、能島梢司、橋本将志、米本博敬、田中徹明、Platencinの全合成、第36回反応と合成の進歩シンポジウム(2010年11月2日、愛知)

㉓Takehiko Yoshimitsu, Naoya Fukumoto, Ryo Nakatani, Akihiro Kobayashi, Tetsuaki Tanaka, ASYMMETRIC TOTAL SYNTHESIS OF CHLOROSULFOLIPIDS, The 13th International Symposium on Marine Natural Products (October 18, 2010, Phuket, Thailand)

㉔Takehiko Yoshimitsu, Takuma Kamon, Tatsunori Ino, Tetsuaki Tanaka, ASYMMETRIC TOTAL SYNTHESIS OF (-)-AGELASTATIN A, The 13th International Symposium on Marine Natural Products (October 18, 2010, Phuket, Thailand)

㉕好光健彦、家門拓麻、伊野達徳、田中徹明、(-)アゲラスタチン Aの不斉全合成、第40回複素環化学討論会(2010年10月15日、宮城)

㉖好光健彦、家門拓麻、伊野達徳、田中徹明、(-)-Agelastatin Aの全合成、第8回次世代を担う有機化学シンポジウム(2010年5月13日、東京)

㉗好光健彦、特異な構造を有する海洋産天然毒の不斉全合成、名古屋市立大学薬学研究科大学院講義(2010年5月12日、名古屋)

㉘好光健彦、高度に官能基化された海洋天然物の全合成、日本薬学会東海支部特別講演会(2010年5月12日、名古屋)(招待講演)

㉙好光健彦、家門拓麻、伊野達徳、田中徹明、(-)-Agelastatin Aの二世世代全合成、日本薬学会第130年会(2010年3月28日、岡山)

㊱好光健彦、橋本将志、田中徹明、Platencin類の全合成研究、日本薬学会第130年会(2010年3月28日、岡山)

㊲Takehiko Yoshimitsu, Total Synthesis of Bioactive Marine Natural Products Directed toward the Discovery of New Anticancer Drugs,

Invited as a 2009 ACP lectureship Award recipient, (January 20, 2010, Chulabhorn Research Institute (CRI), Thailand)

㊳Takehiko Yoshimitsu, Total Synthesis of Bioactive Marine Natural Products Directed toward the Discovery of New Anticancer Drugs, Invited as a 2009 ACP lectureship Award recipient, (January 19, 2010, Ramkhamhaeng University, Thailand)

㊴Takehiko Yoshimitsu, Total Synthesis of Bioactive Marine Natural Products Directed toward the Discovery of New Anticancer Drugs, Invited as a 2009 ACP lectureship Award recipient, (January 18, 2010, Chulalongkorn University, Thailand)

㊵Takehiko Yoshimitsu, Total Synthesis of Bioactive Marine Natural Products Directed toward the Discovery of New Anticancer Drugs, Invited as a 2009 ACP lectureship Award recipient, (January 15, 2010, Mahidol University, Thailand)

㊶Takehiko Yoshimitsu, Tatsunori Ino, Takuma Kamon, Tetsuaki Tanaka, Total synthesis of (-)-agelastatin A toward the discovery of new anticancer agents, IKCOC-11 (The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry) (2009年11月11日、京都)

㊷好光健彦、家門拓麻、伊野達徳、田中徹明、(-)-Agelastatin Aの二世世代全合成、第59回日本薬学会近畿支部(2009年10月24日、近畿大学)

㊸好光健彦、生物活性海洋天然物の全合成、有機合成協会東海支部有機合成セミナー(招待講演)(2009年9月12日、静岡県立大学)

㊹好光健彦、抗腫瘍活性天然物(-)-Agelastatin Aの全合成と活性評価、第8回「生理活性をあまり意図しない自由な天然物合成勉強会」(2009年8月22-23日、大阪)

[産業財産権] (計1件)

○研究成果有体物移転・使用契約締結 MTA11-113: アゲラスタチン(エーザイ株式会社 オンコロジー創薬ユニット) 2011年11月15日

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

好光 健彦 (YOSHIMITSU TAKEHIKO)

大阪大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号: 30301576