

機関番号：12608

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21850012

研究課題名（和文）

脱芳香化された多環性天然有機化合物の合成研究

研究課題名（英文）

Synthetic Studies on Dearomatized Polycyclic Natural Products

研究代表者

瀧川 紘 (TAKIKAWA HIROSHI)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：70550755

研究成果の概要（和文）：

II型ポリケチド生合成酵素が産生する多環性化合物には、芳香環と脂環とが混在する複雑な多環構造を有するものが数多く存在する。これらの化合物の中には薬理的に重要なものもあり、その効率的、かつ量的供給を可能とする合成法の開発が望まれている。本研究では、ニトリルオキシドを基盤とする多環構造の構築法を活用し、核間位（環と環との間）に第4級不斉炭素を有する多環性芳香族ポリケチド、セラガキノンAと BE-43472-B の合成に取り組んだ。その結果、海洋性抗菌物質セラガキノンAの初の全合成を達成するとともに、BE-43472B の全合成に向けて有望な知見を得た。

研究成果の概要（英文）：

The type-II polyketide biosynthetic pathway produces a vast array of polycyclic natural products having a partially dearomatized structure, attracting the attention of the biochemical and synthetic communities. Based on the newly developed reactions with particular *ortho*-disubstituted nitrile oxide, we have developed viable methods for constructing the characteristic polycyclic skeleton and applied to the aromatic polyketide synthesis. Through these studies, the first total synthesis of seragakinone A, a novel pentacyclic marine antibiotic, was achieved.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,090,000	327,000	1,417,000
2010年度	990,000	297,000	1,287,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,080,000	624,000	2,704,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：天然物合成、芳香族ポリケチド、多環性化合物、ニトリルオキシド、イソオキサゾール

1. 研究開始当初の背景

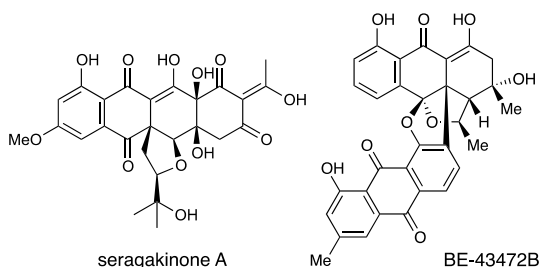
天然由来の多環式化合物には、その生合成経路において多環芳香族骨格の一部が“脱芳香化”されることにより、高度に官能基化された構造を有するものがある。この特異な構造

に生化学的な意義が隠されていることもあり、実際、この類の天然物には、テトラサイクリンに代表されるような抗菌活性をはじめ、抗腫瘍活性、抗ウイルス活性などの重要な生理活性を示すものが少なくない。

この種の天然有機化合物は有機合成化学的にも魅力的な標的化合物であり、現在も効率的な合成法の開発に向けて試行錯誤が重ねられている。すなわち、芳香族と非芳香族とが混在するデリケートな構造を、芳香化を回避しながら巧みに構築するための新しい方法論の開拓が必須である。

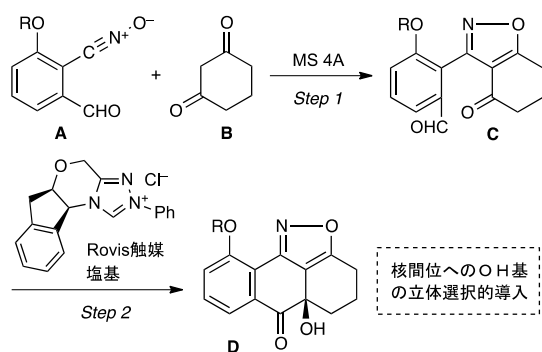
2. 研究の目的

この種の天然有機化合物は有機合成化学的にも魅力的な標的化合物であり、現在も効率的な合成法の開発に向けて試行錯誤が重ねられている。すなわち、芳香族と非芳香族とが混在するデリケートな構造を、芳香化を回避しながら巧みに構築するための新しい方法論の開拓が必須である。この経緯を踏まえ、本研究では、このような多環式天然有機化合物の網羅的な合成を可能とする合成手法の開発を目指し、研究を開始した。具体的には、海洋性抗生物質セラガキノンAと、ビスアントラキノン型抗生物質 BE-43472B の合成を標的化合物とした。

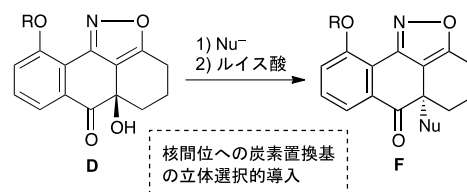


3. 研究の方法

当研究室では、独自のアプローチに基づく芳香族ポリケチドの合成研究が進められており、これまでに二つの反応から構成される新しい骨格構築法を見出している（下図）。すなわち、(i) α, α' -二置換ベンズニトリルオキシド **A** と 1,3-ジケトン **B** との縮合環化反応 (Step 1) と、(ii) Rovis トリアゾリウム塩触媒を用いるケトアルデヒド **C** のベンゾイン生成反応 (Step 2)、である。



ナコール転位反応を基盤とする炭素置換基の導入法、(2) 核間 1,2-ジオールの構築法を開発した。すなわち、ケトール **D** へ求核剤を付加させた後に酸処理すると、位置選択的かつ立体特異的に 1,2-転位が起き、ケトン **F** が得られる。この一連の多環骨格の構築法と核間炭素置換基の導入法とを活用することとした。

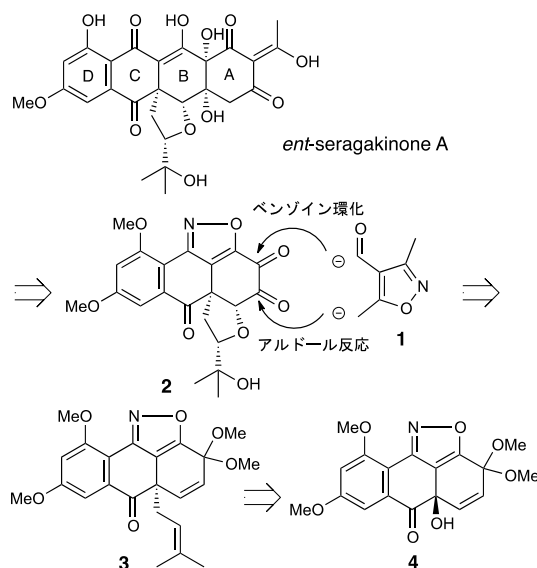


4. 研究成果

(1) セラガキノンAの全合成

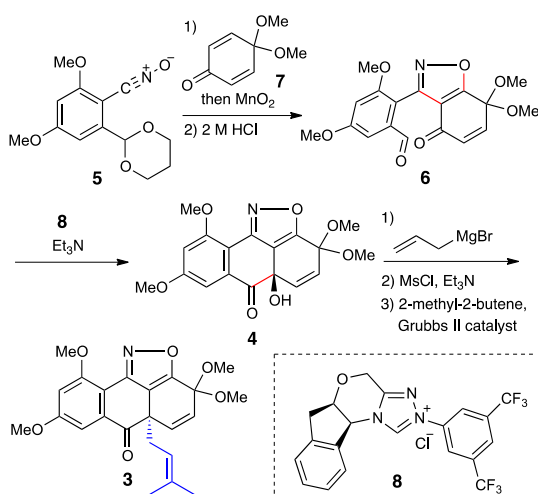
セラガキノンAの合成における主な問題は、以下の三つである。すなわち、1) テトラヒドロフラン環を含む5環骨格の構築、2) 立体的に混雑した核間位へのプレニル基の立体選択的な導入、3) 位置および立体選択的な酸素官能基の導入、である。

これらの課題を踏まえ、逆合成解析を行った。まず、酸素官能基が密集したA環の構築には、イソオキサゾール1を活用した環形成法¹⁾を活用することとした（右図）。すなわち、イソオキサゾールは1,3-ジケトンの等価体であることから、この段階はジケトアルデヒド2をBCD環ユニットに融着させることに相当する。具体的には、ジケトン2に対しアルドール反応によりイソオキサゾール1を結合させた後、ベンゾイン環化反応によりA環を構築する（下図）。また、2はプレニルケトン3から合成し、3の核間位に置換したプレニル基は、ケトール4に対する付加と、それに続く転位反応により導入することとした。さらに、このケトール4は、先述の多環骨格構築

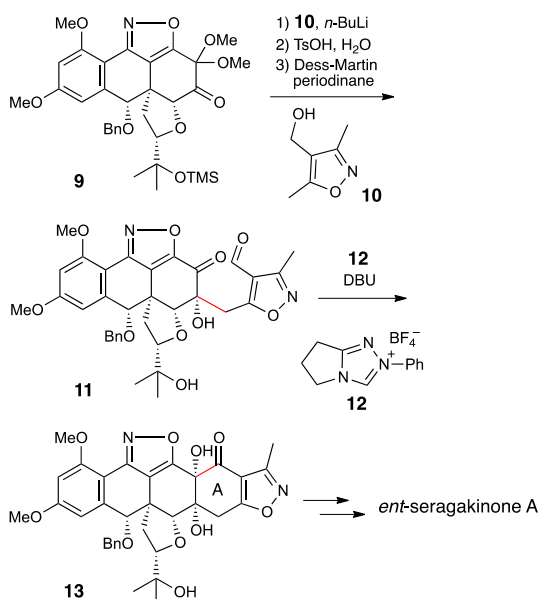


法を用いて合成し得るものと考えた。

上述の合成計画に基づき、まずは多環性ケトール **4** を合成した。まず、ニトリルオキシド **7** とキノンモノアセタール **7** との付加環化反応、続く酸化反応と加水分解により、ケトアルデヒド **6** を得た。次に、**6** に対し、光学活性トリアゾリウム塩 **8** と塩基とを作用させたところ、不斉ベンズイン環化反応¹²が高エナンチオ選択的に進行し、ケトール **4** が得られた。さらに、核間位のプレニル基は3段階の工程を経て導入した。すなわち、まず、ケトール **4** にアリルマグネシウムブロミドを付加させた後、立体特異的なピナコール転位反応、続く交差メタセシス反応により、核間位にプレニル基を有するケトン **3** を合成した。



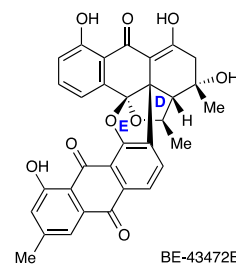
続いて、全合成の完遂に向け、A環の構築を行った。まず、**3** から数工程を経て得たケトン **9** に対し、イソオキサゾール **10** から発生させたジアニオンを付加させた後、2段階の反応を経て環化前駆体であるケトアルデ



ヒド **11** へと誘導した。次に、このケトアルデヒド **11** に対し、トリアゾリウム塩 **12** と塩基とを作用させることにより、ベンズイン環化反応が速やかに進行し、望みの立体化学を有するケトール **13** が得られた。こうしてA環を構築できたので、最後にイソオキサゾールから1,3-ジケトンへの変換を含む種々の官能基変換を行うことにより、セラガキノンAの全合成を達成した。また、解析の結果、合成したセラガキノンA (*ent*-**1**) は天然物のエナンチオマーであることが判明し、不明であった絶対立体配置を決定することができた。

(2) BE-43472B の合成研究

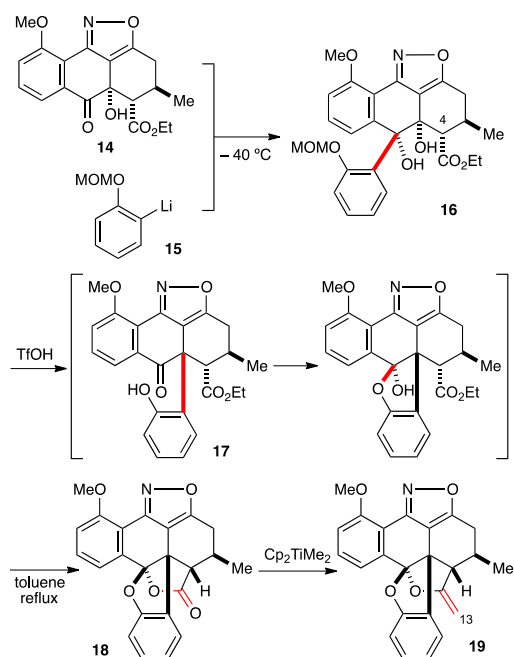
BE-43472B はカリブ海に生育するホヤと共生する放線菌の培養液から単離された抗生物質であり、メシチリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などの多剤耐性菌に対して強力な殺菌活性を示す。さらに、



ヒト腫瘍細胞に対する強い増殖阻害活性も示すことから、医薬の分野で注目されている。さて、BE-43472B は異なる2つのアントラキノン単位から構成されたビスアントラキノンであり、その結合位置が特筆される。すなわち、2つの構造単位の一つが立体的に混雑した核間位に結合している。さらに、それぞれのユニットにテトラヒドロフラン (D環) とジヒドロフラン環 (E環) が融着した8環性骨格を成し、その一部が脱芳香化している。このような特徴的な生理活性や構造に興味を持ち、BE-43472B ならびにその類縁体の全合成研究を開始した。

まず、ケトール **14** に対するアリールリチウム **15** の求核付加反応を試みた。ここでの問題は、化学選択性である。すなわち、求核剤の攻撃は、望みの位置以外に、C4位のエステルに対しても起こる可能性がある上、C4位のプロトンの引き抜きによるエノール化により反応自体が起こらない、あるいはこの位置でエピメリ化が起こるなどの可能性が懸念された。これらの問題を念頭に、適切な反応条件を探索するためのモデル実験を行った。その結果、*t*-BuLiを用いてアリールブロミドから発生させたアリールリチウム **15** を -40°C で作用させると、*cis*-ジオール **16** が収率よく得られることが分った。続いて、このジオール **16** にトリフルオロメタンスルホン酸を作用させたところ、メトキシメチル基の除去と共にピナコール転位反応が進行し、核間位にオキシフェニル基を有する化合物 **17** を与えた。また、ピナコール転位反応にお

いて基質の消費を TLC によって確認した後、溶媒をトルエンに置換して加熱したところ、ヘミアセタールの形成に続き分子内エステル交換反応が進行し、ラクトン **18** が得られた。さらに、標的化合物の C13 位に相当する 1 炭素を導入するため、Petasis 反応剤を作用させたところ、エノールエーテル **19** が得られた。こうして、核間位へのアリール基の導入と、D 環、E 環の構築とを達成した。



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 1 件)

“Total Synthesis and Absolute Stereochemistry of Seragakinone A”, A. Takada, Y. Hashimoto, H. Takikawa, K. Hikita, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2297. (査読有り)

[学会発表] (計 9 件)

高田 晃臣・瀧川 紘・疋田 克善・橋本 善光・鈴木 啓介、「セラガキノンAの全合成」、第 52 回天然有機化合物討論会、2010 年 9 月 30 日、グラシップ (静岡県コンベンションアーツセンター)

[図書] (計 2 件)

瀧川 紘・鈴木 啓介、「化学フロンティア 21、進化を続ける有機触媒、12 章、有機触媒として含窒素複素環式カルベン」、化学同人、2009 年、pp. 136–149 (全 244 ページ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧川 紘 (TAKIKAWA HIROSHI)