

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27日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22350045

研究課題名（和文） 高度に官能基化されたねじれ構造を持つ天然生理活性物質の合成と開発

研究課題名（英文） Synthesis of bioactive natural products having highly functionalized torsional structures

研究代表者

細川 誠二郎（HOSOKAWA SEIJIRO）

早稲田大学・理工学術院・准教授

研究者番号：10307712

研究成果の概要（和文）：ねじれやひずみの存在する特異な構造を持つ多環式生理活性天然物の全合成研究を行った。これまでに合成例のない数種の天然物の全合成を達成し、その他の化合物の特異な連続多環式骨格の構築に成功した。また、合成研究途上、チオラクトンを使ったハウザー環化やクロモンカルボキシアルデヒドと不飽和マロン酸エステルとのキサントン環構築法、還元型ポリプロピオネートの短工程構築法など、複数の新規骨格形成法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

Synthetic studies on polycyclic and bioactive natural products having torsional and specific structures were performed. The first total syntheses of some natural products have been achieved, and the specific skeletons of other polycyclic natural products have been constructed. Additionally, new methodologies including the cyclization with thiolactones, the construction of a xanthone using chromonecarboxaldehyde and unsaturated malonate, and the short-step synthesis of reduced propionates have been developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
2011年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2012年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：有機合成化学・生理活性・天然物・創薬・全合成

1. 研究開始当初の背景

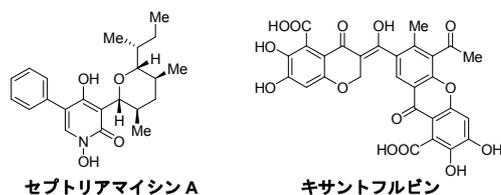
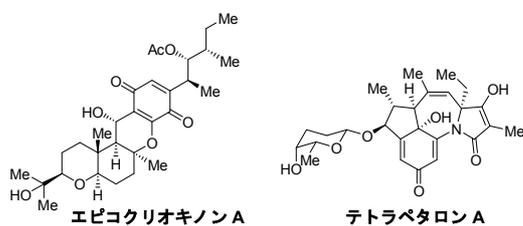
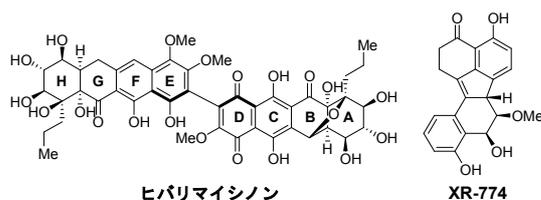
有機合成は成熟期にあり、現在まで様々な複雑な化合物が合成されている。しかしながら、多くの官能基を含む多環式化合物はいまだに合成が難しく、それにねじれ構造が加わると難度はさらに高くなる。この難度の高い、高度に官能基化されたねじれ構造を持つ多環式化合物を合成するためには既存の方法では不十分であり、それぞれの化合物に適し

た骨格構築法を開発しなければならない。この部類に入る天然生理活性物質は多数存在するが、あまりに合成が困難であるため、開発が全く進んでいない。従って、効率的な合成法を確立することで、これらの複雑な化合物の開発が可能になることが望まれていた。

2. 研究の目的

本申請では、顕著な薬理活性を持ちながら

も天然からの供給量が限られた複雑な天然物の全合成研究を中心に有用生理活性物質、特に合成が困難とされる特異な共役系をもつ化合物の実用的合成研究に挑戦する。本合成研究を通じて、未だに一般的合成法が無い化合物群の合成法を提示するとともに、新しい生理活性化合物群の創製を目指す。研究対象物質は、社会問題にもなっている疾病（がん、感染症、神経欠損など）に有効な医薬品を指向した生理活性を有するものである。全合成、もしくは基本骨格の構築に成功した化合物については、順次構造-活性相関研究を行い、新しいタイプの創薬を目指す。



3. 研究の方法

ねじれた構造を持つ多官能基多環式化合物の合成を行うためには、特異な骨格構築のための(1)不斉炭素構築法の開発および(2)環化反応の開発を行わなければならない。

(1) 不斉炭素構築法の開発

①糖類を出発原料とする不斉炭素の構築

ヒバリマイシノンのようなポリオール環を持つ化合物の合成には、糖を不斉源とした合成が効率的である。ヒバリマイシノンの AB 環と GH 環は酸素官能基が同じ配列であるため、このデカリン環を糖より当研究室の方法論を用いて合成した。また、エピコクリオキノンの全合成においては、オキシデカリン環ユニットのピラン環部分を糖から誘導することで効率的に構築した。

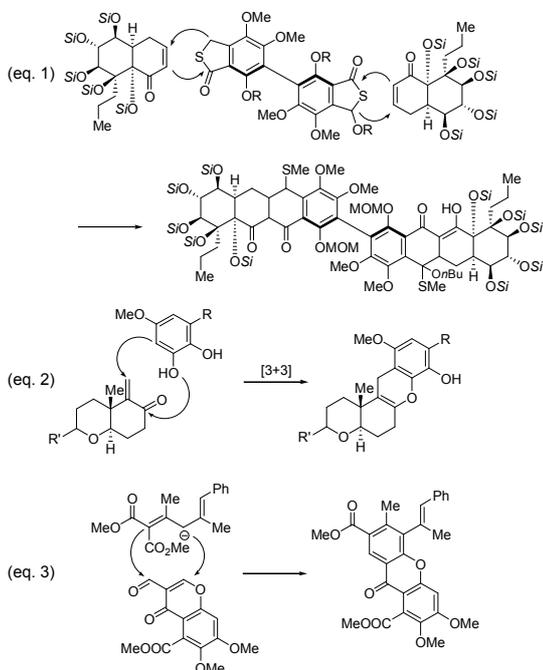
②遠隔不斉誘導反応を用いるポリケチド類の迅速合成

筆者が開発した遠隔不斉誘導反応を用いてポリケチド骨格を迅速に合成する。すなわち、プロピオネート由来の部分構造を含むエピコクリオキノン A やテトラペタロン A およ

びセプトリアマイシン A の不斉炭素構築にこの方法論を応用する。

(2) 特異な骨格構築のための環化反応の開発

テトラサイクリン擬量体であるヒバリマイシノンの合成においては、左右のフラグメントに共通なポリオールデカリンとチオラクトン擬二量体との Hauser 環化を実現した (eq. 1)。エピコクリオキノンの合成では、フェノールとエノンの[3+3]環化 (eq. 2) を、キサントフルビンの合成ではクロマンカルボキシアルデヒドと不飽和マロン酸エステルとの共役付加-アルドール反応-脱メトキシカルボニル化によるキサントン骨格の構築 (eq. 3) を実現した。また、テトラペタロン A の骨格構築においては、パラジウム触媒を用いた Heck 反応と芳香族アミド化反応、XR-774 の合成ではニッケル錯体による分子内 Uimann 反応を用いた。

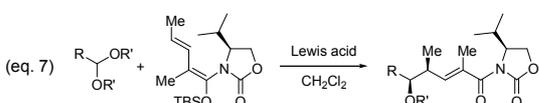
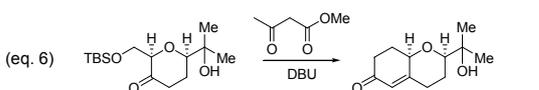
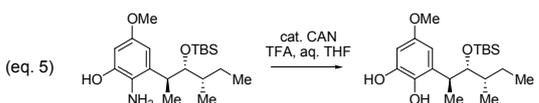


4. 研究成果

テトラサイクリン擬二量体構造を持つ抗腫瘍性物質ヒバリマイシノン、四つの6員環と八つの不斉炭素を有する免疫抑制剤 XR-774 およびベンゼン環-ピリドン環-ピラン環がそれぞれ炭素-炭素単結合でつながった抗リーシュマニア化合物セプトリアマイシン A の全合成を達成した。特にヒバリマイシノンの全合成は、「美しい合成」として月刊「化学」2012年6月号に紹介され、編集部からの依頼により、7月号に解説記事をトップ記事として掲載された他、その号の表紙も飾った。話題となったため、2013年3月の日本薬学会ではシンポジウム「アート(技)

を感じる医薬品のプロセス化学」にて招待講演を行った。また、多置換キサントンに多置換クロモンがつながった神経再生物質キサントフルビンと 5-7-6-5 縮環骨格を持つリポキシゲナーゼ阻害剤テトラペタロン A の骨格の構築に成功した。特にキサントフルビンは脱保護を行えば全合成を達成できる段階になっている。

さらに、合成研究途上、複数の新規骨格形成法を開発した。すなわち、ヒバリマイシノンの全合成では、チオラクトンを使ったハウザー環化が多環式芳香族化合物の合成に極めて有効であることを示した。また、アルコール溶媒中で分子内水酸基誘導型の還元反応が、従来知られている条件や溶媒を用いたものとは異なる反応性を示すことを発見した。エピコクリオキノンの全合成では、共役付加—ニトロディークマン反応によるシクロヘキサノンの立体選択的合成 (eq. 4) および自己酸化還元触媒反応 (eq. 5)、オキサデカリンの短工程合成 (eq. 6) およびフェノールとエノンの [3+3] 環化反応を開発した。キサントフルビンの合成研究では、クロモンカルボキシアルデヒドと不飽和マロン酸エステルとのキサントン環構築法を開発した。テトラペタロン A の短工程合成およびフェノールとエノンの [3+3] 環化反応を開発した。キサントフルビンの合成研究では、クロモンカルボキシアルデヒドと不飽和マロン酸エステルとのキサントン環構築法を開発した。テトラペタロン合成研究では、アセタールを用いた *syn* 選択的ビニログス向山アルドール反応 (新規遠隔不斉誘導反応, eq. 7) を開発した。加えて、セプトリアマイシン A の全合成においては、筆者が開発した遠隔不斉誘導反応と位置および立体選択的還元反応を用いることにより、還元型ポリプロピオネート (5-ヒドロキシ-2,4,6-トリメチルオクタン酸) を 3 ないし 4 工程にてすべての立体化学を作り分けながら合成する方法を開発した。この方法によってセプトリアマイシンは 6 工程 35% の収率で合成された。本合成もその効率



性の高さから評価が高い。

以上のように、本課題研究では、これまでに合成されていなかった複数の多環式天然生理活性物質の全合成に成功するとともに、特異な多環式骨格の構築法や新規立体制御反応を開発した。本研究により、本研究で取り上げたタイプのねじれ構造を持つ多官能基多環式化合物の開発が可能となった。

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 7 件)

1. Hiroyuki Tsukada, Yuki Mukaeda, and Seijiro Hosokawa
Syn-selective Kobayashi aldol reaction using acetals

Organic Letters, **15** (3), 678-681 (2013).
DOI: 10.1021/ol303519y (査読有り)

2. Yuki Mukaeda, Takuya Kato, and Seijiro Hosokawa

Syn-selective Kobayashi aldol reaction using the *E,E*-vinylketene *N,O*-acetal

Organic Letters, **14** (20), 5298-5301 (2012). DOI: 10.1021/ol3024677
(査読有り)

3. Kuniaki Tatsuta, Tomohiro Fukuda, Tatsuya Ishimori, Rearu Yachi, Shinpei Yoshida, Hiroshi Hashimoto, and Seijiro Hosokawa

The first total synthesis of hibarimicinone, a potent v-Src tyrosine kinase inhibitor

Tetrahedron Letters, **53** (4), 422-425 (2012). (査読有り)

4. (共著) 童田 邦明, 細川 誠二郎
達成!! ヒバリマイシノンの全合成
月刊「化学」、67 巻 7 号、p. 12-18、化学同人、2012 年 (査読有り)

5. Kuniaki Tatsuta, Sonoko Tokishita, Tomohiro Fukuda, Takaaki Kano, Tadaaki Komiya, and Seijiro Hosokawa

The first total synthesis and structural determination of K1115B1s (alnumycins)

Tetrahedron Letters, **52** (9), 983-986 (2011). (査読有り)

6. Kuniaki Tatsuta, Hiroaki Tanaka, Hitomi Tsukagoshi, Takafumi Kashima, and Seijiro Hosokawa

The first total synthesis of lactonamycin,

a hexacyclic antitumor antibiotic
Tetrahedron Letters, **51** (42), 5546-5549
(2010). (査読有り)

7. Seijiro Hosokawa, Kaoru Matsushita, Shinpei Tokimatsu, Tatsuya Toriumi, Yasuaki Suzuki, and Kuniaki Tatsuta
The first total synthesis and structural determination of epi-cochlioquinone A
Tetrahedron Letters, **51** (42), 5532-5536
(2010). (査読有り)

[学会発表] (計 22 件)

(1) 2013年3月29日

稲本勝太、迎田裕貴、飯島佑衣、寺田泰比古、細川誠二郎

抗癌作用を持つ蛍光物質ベンゾピレノマイシンの化学生物学研究

日本薬学会第133年会 (横浜)

(2) 2013年3月28日

細川誠二郎 (招待講演)

演題:「v-Src チロシンキナーゼ阻害物質ヒバリマイシノンの全合成」

日本薬学会第133年会 プロセス化学シンポジウム (横浜)

(3) 2013年3月23日午前 10:40-10:50 口頭発表

中村竜也・原地美緒・細川誠二郎

立体選択的還元によるポリプロピオネート鎖の効率的構築とその手法を用いた抗原虫活性物質septoriamycin Aの全合成

日本化学会第93春季年会(2013) (草津)

(4) 2013年3月23日午後 12:00-13:30 ポスター発表

中村竜也・原地美緒・細川誠二郎

立体選択的還元によるポリプロピオネート鎖の効率的構築とその手法を用いた抗原虫活性物質septoriamycin Aの全合成

日本化学会第93春季年会(2013) (草津)

(5) 2012年11月17日

細川誠二郎 (招待講演)

演題:「ポリケチド類の合成研究: 効率的な不斉合成を目指して」

第3回スクリプス合同バイオメディカルフォーラム (ホテルルビノ京都堀川)

(6) 2012年11月9日

佐川直也、迎田裕貴、細川誠二郎

新型不斉素子を用いる遠隔不斉誘導反応
第102回有機合成シンポジウム (東京)

(7) 2012年10月16日

高橋勇太・迎田裕貴・細川誠二郎

遠隔不斉誘導現象に基づく立体選択的アシル化法の開発

第2回化学フェスタ2012 (東京)

(8) 2012年10月16日

中村竜也・原地美緒・細川誠二郎

還元によるポリプロピオネート鎖の立体選択的構築

第2回化学フェスタ2012 (東京)

(9) 2012年10月15日

加藤卓也・迎田裕貴・細川誠二郎

Sym選択的遠隔不斉アルドール反応の開発

第2回化学フェスタ2012 (東京)

(10) 2012年9月1日

細川誠二郎 (招待講演)

演題:「遠隔不斉誘導反応の開発と天然物合成」

第11回化学系薬学若手研究者セミナー (仙台)

(11) 2012年6月30日

細川誠二郎 (招待講演)

演題:「遠隔不斉誘導反応と天然物合成」

有機合成化学ミニシンポジウム「天然に挑む、有機合成化学」 (東京)

(12) 2012年5月13日

Title: "Total Synthesis of Natural Products Possessing the Substituted Quinone and Multiple Stereogenic Centers"

Seijiro Hosokawa (Invited Lecture)

BIT's 3rd Annual International Conference of Medichem-2012

May 13th, 2012, Beijing

(13) 2012年3月28日

塚田洋之・迎田裕貴・細川誠二郎

アセタールを用いたsym選択的なビニロガス向山アルドール反応の開発

日本化学会第92春季年会(2012) (横浜)

(14) 2012年3月28日

迎田裕貴・佐川直也・細川誠二郎

新型ビニロガス向山アルドール反応の開発研究

日本化学会第 92 春季年会 (2012) (横浜)

(15) 2012年3月28日
加野孝明・中村竜也・迎田裕貴・細川誠二郎
ポリケチド鎖の立体選択的構築法の開発
日本化学会第 92 春季年会 (2012) (横浜)

(16) 2012年3月25日
谷地礼有・細川誠二郎
アルコール溶媒におけるNaBH(OAc)₃による還元
日本化学会第 92 春季年会 (2012) (横浜)

(17) 2012年2月14日
細川誠二郎
演題:「多不斉多環式天然芳香族化合物の全合成研究」
第3回 キラルサイエンス&テクノロジー シンポジウム (早稲田大学)

(18) 2011年12月10日
Seiji Hosokawa
Title: “Syntheses of Substituted Quinones in Natural Product Synthesis”
The 6th Global COE International Symposium on “Practical Chemical Wisdom”
Dec. 9-11, 2011, Tokyo

(19) 2011年12月9日
Yuki Mukaeda, Hiroyuki Tsukada, Takuya Kato, Seiji Hosokawa
Title: “Studies in Development of syn-Selective Vinilogenous Mukaiyama Aldol Reaction”
The 6th Global COE International Symposium on “Practical Chemical Wisdom”
Dec. 9-11, 2011, Tokyo

(20) 2011年7月8日
迎田裕貴・細川誠二郎
Benzopyrenomycin の全合成
第 46 回天然物談話会 (熱海)

(21) 2010年12月19日
Kuniaki Tatsuta & Seiji Hosokawa
(Presenter: Seiji Hosokawa, Invited lecture)
Title: “Total synthesis and structural determination of medicinally useful natural products”
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PacifiChem 2010)
Honolulu, Hawaii, USA, December 15-20,

2010

(22) 2010年9月9日
細川誠二郎 (招待講演)
演題:「天然物の全合成: 合成戦略から新反応へ」
2010 年度 基盤科学セミナー (第 3 回天然物セミナー) (横浜)

[図書] (計 1 件)
(共著) 竜田 邦明、細川 誠二郎
天然物合成で活躍した反応
p. 4-5, 184-185.
有機合成化学協会編、化学同人、2011 年

[その他]
ホームページ等
<http://www.waseda.jp/sem-hosokawalab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細川 誠二郎 (HOSOKAWA Seiji)
早稲田大学理工学術院・准教授
研究者番号: 10307712

(2) 連携研究者

竜田 邦明 (TATSUTA KUNIAKI)
早稲田大学名誉教授・荣誉フェロー
研究者番号: 40051627