

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成28年6月10日現在

機関番号：12608
研究種目：特別推進研究
研究期間：2011～2015
課題番号：23000006
研究課題名（和文）高度に酸化された複雑な構造を有する生理活性天然有機化合物の合成法の開拓研究
研究課題名（英文）Studies on the Synthesis of Highly Oxidized Complex Natural Products of Biological Significance
研究代表者
鈴木 啓介 (SUZUKI, Keisuke)
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：90162940
交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：339,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では（1）ポリケチド類、（2）ポリフェノール類、（3）多環系複合糖質、の合成研究を行った。以下は成果の概要である。

1) ポリケチド類の合成：アントラキノ系天然物の合成に関し、イソオキサゾールを活用し、i) ピナコール転位に基づく第4級立体制御法、ii) 核間 *cis*-ジオールの構築法を開発した。手法 i) を活用し、抗生物質 BE-43472B（抗腫瘍性、多剤耐性菌活性）の全合成を達成した。また、手法 ii) をもとに抗生物質プレオスピジオン、テトラセノマイシン C の全合成を達成した。さらにピラノナフトキノ二量体の合成に関連し、アクチノロジンの全合成を達成した。さらに、ナフトサイクリン類の合成に関連し、還元的環化反応を開発し、これを活用して抗結核活性天然物エンゲルハーキノンの初の不斉全合成を達成した。また、軸不斉を有する天然ピアリアル化合物の合成に関し、酵素触媒によるエナンチオ選択的対称化法、環融着法を開発し、アントラキノ-キサントン天然物ユーキサモジン B、ピアリアル天然物デルモカナリン 2 の初の全合成を達成した。

2) ポリフェノール類の合成：カテキンオリゴマーには多種多様な類縁体があり、天然から純品を得ることは困難である。本研究では糖とフラボノイドの類似性、オルトゴナル法をもとに効率的な高次オリゴマーの合成法の開発に成功した。また、二重連結型オリゴマーの合成に関し二重連結法を開発し、プロシアニジン A2 やシンナムタンニン B1 の全合成に成功した。さらに、複合キサントンの合成に関し、連続 Fries 転位反応/分子内 S_NAr 反応による骨格構築法、プレニル化法を開発し、エリプトキサントン A の全合成に成功した。

3) 多環系複合糖質の合成：抗腫瘍性抗生物質プルマイシン類は、芳香族ポリケチド由来の四環骨格に二つの異なるアミノ糖が C-グリコシド結合している。本研究では O→C-グリコシド転位反応をもとにビス-C-グリコシド構造を構築し、サプトマイシン B の初の全合成を達成し、立体化学を決定した。さらに研究途上見出したナフトキノ類の特異な光酸化還元反応を活用し、ナフトキノ二量体スピロキシン C の初の不斉全合成を達成した。

研究成果の概要（英文）： The project has dealt with the total synthesis of highly oxidized complex natural products, including (1) polyketides, (2) polyphenols, and (3) glycoconjugates with polycyclic structures. Subject 1 exploited isoxazole as a platform for stereo-controlled dimerization of anthraquinone and installation of angular *cis*-diol, enabling total syntheses of BE-43472B, pleospdione, and tetracenomycin C. Study on the pyranonaphthoquinone dimers led to the development of unusual dimerization protocols, enabling the first total synthesis of actinorhodin and a promising access to naphthocyclines via thiolate-mediated dimerization protocol. Subject 2 was associated with synthesis of the catechin oligomers. Based on the concept of catechin-sugar analogy as well as the orthogonal activation, effective approaches have been established for synthesizing the linear as well as doubly-connected oligomers. Subject 3 dealt with the synthesis of bis-aryl C-glycoside antibiotics, and the first total synthesis of saptomycin B has been accomplished, enabling assignment of the C14-stereochemistry.

研究分野：化学

キーワード：酸化、多環芳香族、ポリケチド、ポリフェノール、複合糖質

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、有用分子の効率的かつ量的な供給を通じ、生命科学を含め、物質関連科学技術の幅広い分野を支える基盤である。その水準は、近年、多様な遷移金属触媒の登場、理論、計算機科学の進歩、分離分析技術、プロセス化学等、周辺技術の進展に支えられ、十分に発展し尽くしたとの見方もある。しかし、合成効率や環境調和性の視点、あるいは合成標的の構造的事情次第では、未だ有機合成化学自体の発展が必要な場面があることは論を待たない。

ところで、天然有機化合物といっても極めて広い化合物類型がある。近年、遷移金属触媒を用いた合成反応、触媒的不斉合成反応が登場し、かつては合成が極めて困難とされた標的化合物でも合成可能な場面が増えてきた。しかし、化合物の構造次第では、これらの手法が効力を持たない場面が少なくない。その典型例が本研究のテーマである“高度に酸化された化合物群”であり、密集した官能基、第4級炭素を含む多くの不斉中心、立体障害、分子ひずみなどにより、既存の合成手法が効力を発揮できず、全合成の達成には、個別の問題を含め、新たな取り組みが必須の課題となる。世界的に見ても、こうした問題に取り組んでいる研究者は限られている。

2. 研究の目的

本研究では、まさに有機合成化学の先鋭的発展なくしては取り扱うことのできない合成標的として、高度に酸化された複雑な構造を有する生理活性天然有機化合物を取り上げる。すなわち、ポリケチド経路をはじめとして、天然の生合成に由来する化合物の中には、未踏峰のように合成を拒み続けている構造があり、しかも重要な生理活性がそうした構造ゆえのことであることも多い。本研究は、このように既存の有機合成手法では達成困難な生理活性有機化合物を標的とした合成研究を行い、諸問題の解決を通じて精密有機合成化学の進歩に寄与するとともに、新規有用分子構造の創出とその機能探索により、特に生命科学分野への貢献を志向することを目的とするものである。

本研究は“高度に酸化された複雑な構造を有する生理活性天然有機化合物の合成法の開拓研究” (Studies on the Synthesis of Highly Oxidized Complex Natural Products of Biological Significance) と題し、具体的な対象化合物としては、以下の3つのタイプの化合物群の合成経路を開拓することにより、その構造機能、解析への道を開くことを目指した。

3. 研究の方法

高度に酸化された複雑な標的化合物の中には、互変異性などによって複雑な動的挙動を示したり、第4級炭素が多いため、NMRによる構造決定が困難であることにより、場

合によっては提案構造が疑問視されるものもある。実際、高次構造を有する天然有機化合物については、合成による構造訂正が頻発している【K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1012 (2005)】。かくして、天然有機化合物の構造確認に有機合成の役割が復活した感もある。このことは、これらの化合物が、最先端の分離、分析技術の粋をもってしても取り扱いの困難なものであることの証左である。

そこで本研究では、対象構造の構築に関し、幹が太く、また立体化学的にも疑問の余地のない“堅牢な合成経路”の開拓を目指した。そのために、これまで我々が開発し、培ってきた合成の方法論を多面的に活用するとともに、個々の標的化合物に特有な問題を十分把握し、それに応じて新たな反応開拓や分離・分析法の確立取り組んだ。さらにそれらを総合して、力強く、柔軟な有機合成プロセスに仕上げることを目指した。以下に具体的な合成標的を示す。

(1) ポリケチド由来の化合物群

ポリケチド生合成経路に由来する生理活性化合物には、多環式芳香族骨格の完成後に脱芳香化を伴う酸化が進むことにより、きわめて複雑な多環式構造に至ったものがある。テトラサイクリンに代表されるように、この特異な構造に、重要な生理活性の起源があることが少なくない。合成におけるポイントは、非芳香族部分を脱水芳香化させないように複雑な多環構造を構築することにあるが、生合成を模倣したアプローチは現実的ではない。そこで、本研究では複雑な多環式構造を有する標的化合物の合成に関し、新しい方法論の確立を目指した。

(2) ポリフェノール化合物

天然から得られるポリフェノール類は、骨格や酸化度のちがいによる多種多様な一大化合物群を成し、その中から有用な生理活性化合物の発見も期待されるが、天然からは類縁物質の混合物しか得られないため、純物質の生理活性が調べられた例は皆無に近い。すなわち、単離、精製の困難、有効な合成法の欠如が生化学研究の妨げとなっている【Green Tea: Health Benefits and Applications, Y. Hara, CRC Press 2001; Catechinology, T. Shimamura, Showa Univ., 2009】。

この背景の下、本研究では、天然から入手困難な高分子フラボノイドを構造が定まった単一化合物として合成し、それらに特徴的な化学的諸性質の解明を通じ、未解明であったポリフェノールの生理活性や新機能の発見を目指した。

(3) 多環系複合糖質

プルラマイシン類は、*Streptomyces pluricolorscens* 由来の抗腫瘍性化合物群である。その構造上の特徴は、アントラピロン骨格に二つの糖が C-グリコシド結合したビス

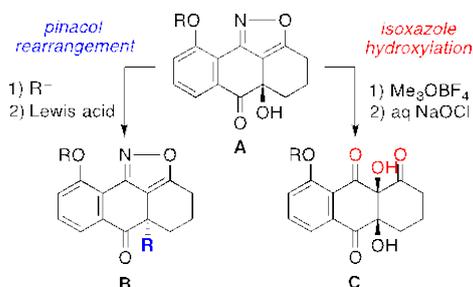
-C-グリコシド構造にある。この化合物群の中には、糖部位での DNA 塩基配列を特異的認識し、エポキシド部位でのアルキル化により DNA 切断することにより抗腫瘍性を発揮するものがある【M. R. Hansen, *Acc. Chem. Res.*, **29**, 249 (1996)】ことから、DNA 研究あるいは抗がん剤開発において注目されるが、ビス-C-グリコシド構造の構築などの難問に阻まれ、全合成は未達成であった。本研究では、その化学合成法の開拓を目指した。

4. 研究成果

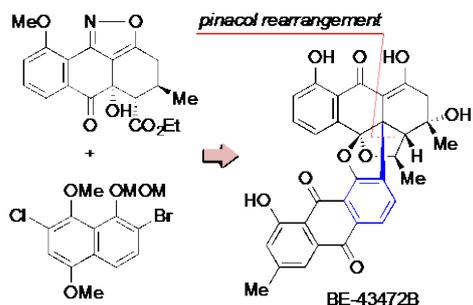
(1) ポリケチド類の合成研究

①アントラキノン系天然物

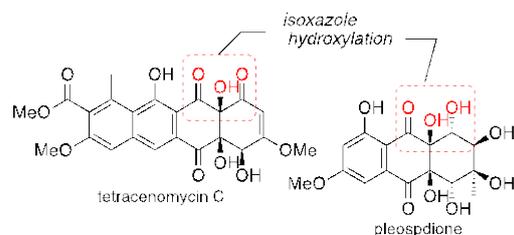
独自に開発した多環性イソオキサゾール **A** を鍵中間体としたアントラキノン系天然物の合成を検討し、(i) ピナコール転位反応を活用した第4級不斉中心の構築 (**A**→**B**) ならびに (ii) イソオキサゾール環のヒドロキシ化による核間 *cis*-ジオールの構築 (**A**→**C**) を活用したアプローチを確立した。



まず、手法 (i) を活用 MRSA や VRE などの多剤耐性菌に対して強力な殺菌活性を示す抗生物質 BE-43472B の不斉全合成を達成した。この成果は *Synfacts* 誌において紹介されるなど、国内外において高評価を得た。



さらに手法 (ii) により構築可能な核間 *cis*-ジオールを構築モチーフとする2種類の抗生物質、プレオスプジオンならびにテラセノマイシン C に関し、いずれも全合成を達成した。前者の合成研究では、天然物の提案構築が誤りであることを明らかにした。

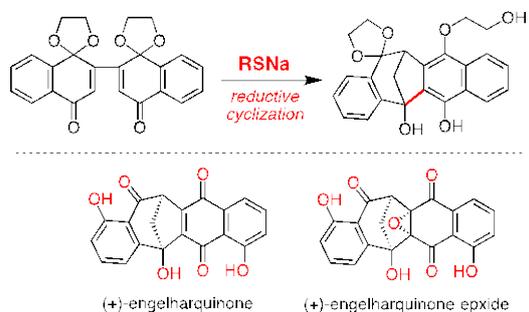


②ピラノナフトキノン二量体天然物

ポリケチド系天然物の中でも二量体構造を有する化合物の合成二焦点を当て、研究を行った。その結果、酸化銀を用いるナフトールの二量化反応を利用し、ピラノナフトキノン二量体を代表する化合物であるアクチノロージンの初の全合成に成功した。

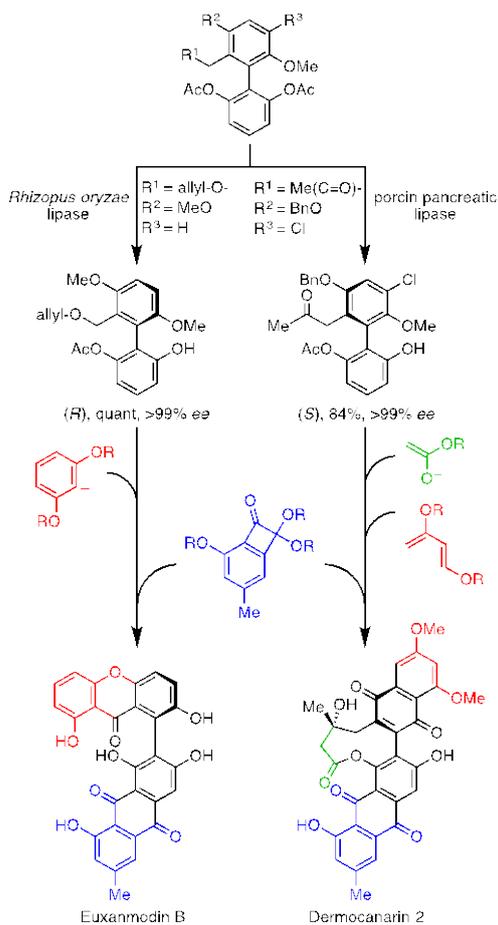


また、ナフトキノンがビスシクロ骨格を介して二量化した特異な構造を有する天然物、エンゲルハーキノンの初の全合成にも成功した。この合成における最大の課題はビスシクロ骨格の構築法であったが、ジチオールの特性を活用したナフトキノンアセタールの還元的環化反応を見出し、この問題を解決することができた。



③ビアリール型ポリケチド

天然の芳香族ポリケチド類の中には、その芳香環同士が互いに直接 C-C 結合し、ビアリール構造を形成している化合物が数多く存在する。それらの中には、ビアリール結合の回転が周辺置換基の影響によって束縛を受け、軸不斉をもつものも多い。近年、軸不斉ビアリール化合物の立体選択的合成法は著しい発展を遂げたが、天然物に見られるような多官能性の、多環芳香環を構成要素とする化合物についての適用は困難であり、効果的で汎用性の高い合成法の確立が望まれている。



そこで、先に開発したアキラルなビフェニル化合物のエナンチオ選択的的非対称化反応、および、軸不斉ビフェニルの選択的縮環法について詳細に検討し、それらを活用する方法論の開発を図った。その結果、アントラキノ骨格とキサントン骨格とがビアリアル型に結合した天然物ユーキサモジン B の初の全合成に成功した。

また、上記の方法論に加え、ビアリアル化合物の軸不斉を足掛かりとし、その骨格周辺部位に高ジアステレオ選択的に不斉中心を構築する手法を開発し、架橋ラクトン鎖上に不斉中心を含むビアリアル型天然物デルモカナリン 2 の初の全合成も達成した。

(2) ポリフェノール類の合成研究

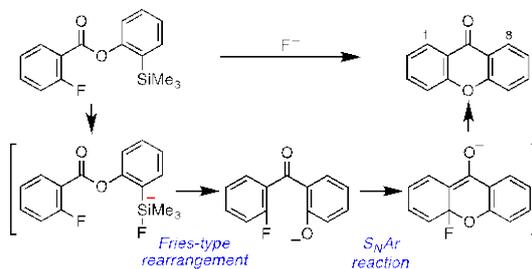
①キサントン類の合成研究

キサントン類はポリケチドおよびシキミ酸経路により生合成されるポリフェノールの一種であり、種々の動植物により産生される。骨格構造自体は単純であるが、様々に置換・官能基化された複雑な構造の類縁体が数多く見出されている。そのため、官能基許容性に優れ、かつ置換基の位置化学を精緻に制御できる合成法の開発が望まれている。

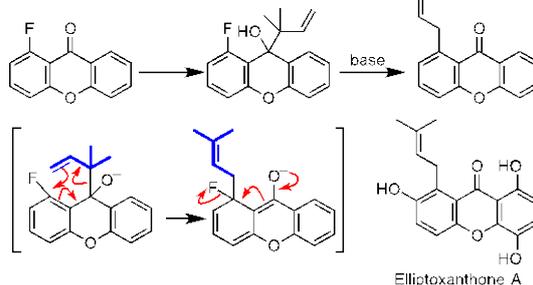
本研究では、one-pot での連続的 Fries 型転位反応/分子内 S_NAr 反応によるキサントン骨格の新構築法、および特異な骨格転位反応 (anion-accelerated aromatic oxy-Cope rearrangement) によるキサントン骨格のプ

レニル修飾法を開発した。また、プレニルキサントン構造をもつ天然物エリプトキサントン A の全合成にも成功した。

■ One-pot synthesis of xanthenes via sequential fluoride-ion promoted Fries-type rearrangement/ S_NAr reaction

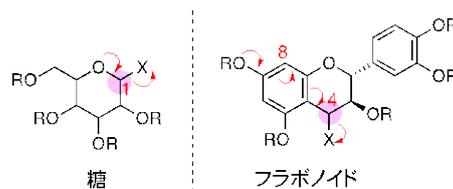


■ Efficient prenylation of xanthenes via anion-accelerated aromatic oxy-Cope rearrangement



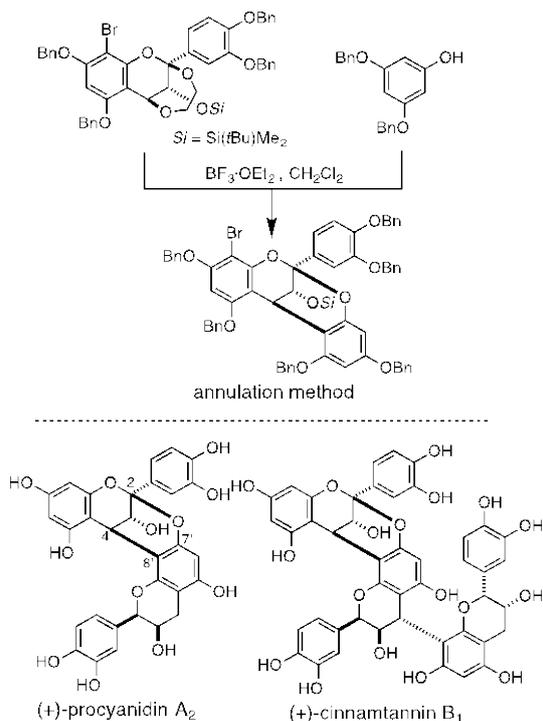
②カテキンオリゴマーの合成研究

茶やワインに含まれるカテキンオリゴマーは様々な生理作用を示すことから、近年注目されている。しかし、天然には驚くほど多彩な類縁体 (立体化学、酸化度、置換様式、重合度、連結様式の相違) が混合物として存在するため、個々を純粋に得ることは容易でない。本研究においては、“糖とフラボノイドの類似性” に注目し、カテキン単位同士を選択的に連結する手法を見出した。



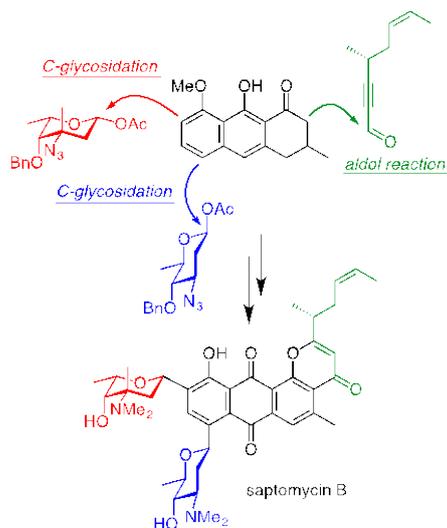
さらに、糖鎖工学で用いられるオルトゴナル法を援用することにより高次のオリゴマーの選択的合成に成功した。すなわち、異なる種類の脱離基 (OAc, SAr) をフラバン骨格の 4 位に導入し、それらをハード/ソフトの概念に基づいて選択的に活性化し、他方と反応させることにより、ユニットを逐次的に伸長することに成功した。

また、本研究ではさらに難度の高い二重連結型オリゴマーの合成に取り組んだ結果、カチオンの発生を契機とした新規アヌレーション法を開発することにより、鍵となる骨格の構築に成功し、実際にこの方法を用いてプロシアニジン A2 やシナムタンニン B1 の初の全合成に成功した。



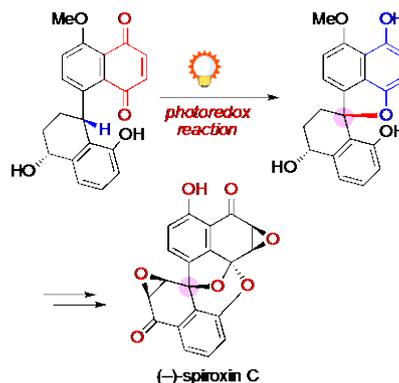
(3) 多環系複合糖質の合成研究

プルマイシン類は、芳香族ポリケチド由来の四環骨格に対して二つの異なるデオキシアミノ糖が C-グリコシド結合したユニークな構造をもつ抗腫瘍性抗生物質である。本研究では、三環骨格を有するアントロンに対して、O→C-グリコシド転位反応によりビス-C-グリコシド構造を構築した後、続くアルドール反応により側鎖を導入し、類縁体の一つであるサプトマイシン B の初の全合成を達成し、その側鎖の立体化学を決定した。この合成法は側鎖構造や糖の種類を変えることにより他のプルマイシン類あるいは人工類縁体の合成に応用可能であると期待される。



さらに、この研究の途上、ナフトキノンの特異な光酸化還元反応を見出し、その一般性、反応機構や立体特異性等に関して精査した。さらに、天然物合成へと応用し、高度に酸化

されたナフトキノニ二量体構造を有するスピロキシニンCの初の不斉全合成を達成した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 39 件)

1. Takikawa H., Ishikawa Y., Yoshinaga Y., Hashimoto Y., Kusumi T., Suzuki K., "Pleospdione, A Tricyclic Natural Product with Dense Oxygenation at the A Ring: Total Synthesis and Incongruity of the Originally Assigned Structure and its C3-Epimer", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, DOI: 10.1246/bcsj.20160134. 査読有
2. Yamaguchi S., Takahashi N., Yuyama D. Sakamoto K., Suzuki K., Matsumoto T., "First Total Synthesis of Dermocanarin 2", *Synlett*, **2016**, 27, 1262–1268, DOI: 10.1055/s-0035-1561417. 査読有
3. Morita M., Ohmori K., Suzuki K., "Total Syntheses of Perenniporides", *Org. Lett.* **2015**, 17, 5634–5637, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02906. 査読有
4. Ando Y., Hori S., Fukazawa T., Ohmori K., Suzuki K., "Toward Naphthocyclinones: Doubly Connected Octaketide Dimers with a Bicyclo[3.2.1]octadienone Core by Thiolate-Mediated Cyclization", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9650–9653, DOI: 10.1002/anie.201503442. 査読有
5. Ito, Y., Ohmori, K., Suzuki, K., "Annulation Approach to Doubly-Linked Oligocatechins: First Syntheses of (-)-Procyanidin A2 and Cinnamtannin B1", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 10129–10133, DOI: 10.1002/anie.201405600. 査読有
6. Kitamura, K., Maezawa, Y., Ando, Y., Matsumoto, T., Suzuki, K., "Synthesis of the Pluramycins 2: Total Synthesis and Structure Assignment of Saptomycin B", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1262–1265, DOI: 10.1002/anie.201308017. 査読有
7. Takiguchi, H., Ohmori, K., Suzuki, K., "Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of Cavicularin by a Symmetrization/Asymmetrization Approach", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 10472–10476, DOI:10.1002/anie.201304929. 査読有

8. Yamashita, Y., Hirano, Y., Takada, A., Takikawa, H., Suzuki, K., “Total Synthesis of the Antibiotic BE-43472B”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6658–6661, DOI: 10.1002/anie.201301591. 査読有
9. Ohmori, K., Shono, T., Hatakoshi, Y., Yano, T., Suzuki, K., “Integrate Synthetic Strategy for Higher Catechin Oligomers”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4862–4867, DOI: 10.1002/anie.201007473. 査読有
10. Takahashi, N., Kanayama, T., Okuyama, K., Kataoka, H., Fukaya, H., Suzuki, K., Matsumoto, T., “Enantioselective Total Synthesis of (–)-Euxanmodin B: Axially Chiral Natural Product with Anthraquinone–Xanthone Composite Structure”, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1752–1756, DOI: 10.1002/asia.201100187. 査読有

[学会発表] (計 239 件)

1. 安藤吉勇、花木淳子、佐々木亮太、松本隆司、大森建、鈴木啓介、ナフトキノンの立体特異的な光酸化還元反応:スピロキシン類の不斉全合成、第 57 回天然有機化合物討論会、2015 年 9 月 10 日、横浜
2. 伊藤勇次、原地美緒、大森建、鈴木啓介、二重連結型カテキンオリゴマーシナムタンニン B₁ の合成研究、第 56 回天然有機化合物討論会、2014 年 10 月 16 日、高知
3. 山口悟、湯山大輔、高橋伸幸、鈴木啓介、松本隆司、デルモカナリン 2 の全合成、第 55 回天然有機化合物討論会、2013 年 9 月 20 日、京都
4. 山下裕、平野陽一、高田晃臣、瀧川紘、鈴木啓介、抗生物質 BE-43472B の全合成、第 55 回天然有機化合物討論会、2013 年 9 月 20 日、京都
5. 北村圭、前澤芳彦、安藤吉勇、松本隆司、鈴木啓介、プルラマイシン類の全合成研究、第 54 回天然有機化合物討論会、2012 年 9 月 20 日、東京

[図書] (計 6 件)

1. Takikawa, H., Suzuki, K., “Carbene-Catalyzed Benzoin Reactions”, in *Asymmetric Organocatalysis, Science of Synthesis*, B. List Ed., George Thieme, Stuttgart, Chapt. 1.1.13, pp. 591–618 (2011).
2. Suzuki, K., M. Tamiya M., “Pinacol Coupling Reactions”, in *Comprehensive Organic Synthesis II*, Elsevier, London, Chapt. 3.11, pp 581–618 (2014).
3. Suzuki, K., Yasui, Y., “Hybrid Natural Products”, in *Drugs Based on Natural Products*, S. Hanessian Ed., Wiley–VCH, Chapt. 13, pp 439–470 (2014).

[その他]

ホームページ:

http://www.chemistry.titech.ac.jp/~org_synth/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 啓介 (SUZUKI, Keisuke)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号: 90162940

(2) 研究分担者

大森 建 (OHMORI, Ken)

東京工業大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号: 50282819

安藤 吉勇 (ANDO, Yoshio)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教
研究者番号: 40532742

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

高橋 治子 (TAKAHASHI, Haruko)

東京工業大学・男女共同参画推進センター・助教
研究者番号: 40297601

松本 隆司 (MATSUMOTO, Takashi)

東京薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 70212222

楠見 武徳 (KUSUMI, Takenori)

東京工業大学・大学院理工学研究科・特任教授
研究者番号: 70015882