

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590018

研究課題名(和文) 基質の柔軟な構造を生かした二量化反応を鍵反応とするロマイピチシン A の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study toward lomaiviticin A with dimerization of the substrate with flexible structure

研究代表者

熊本 卓哉 (Kumamoto, Takuya)

武蔵野大学・薬学研究所・教授

研究者番号：50292678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：二量体構造を有する抗腫瘍活性抗生物質ロマイピチシン A の全合成研究に際し、二量化反応の基質として、溶解性もよく、構造的に柔軟性をもつ 5 員環形成前の 2-アリアルシクロヘキサン誘導体を選択し、その合成と二量化を検討した。プロモシクロヘキサノンの鈴木カップリングと永田試薬を用いて得た基質について二量化を検討したが、所望の位置での二量化が見られなかった。一方、桂皮酸エステルとフラノンからの D 環構築は、Michael-Dieckmann 連続反応により達成した。

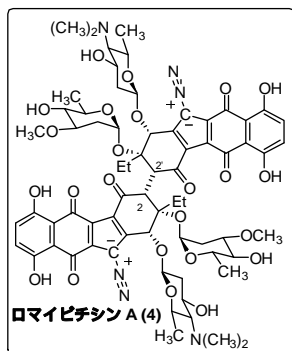
研究成果の概要(英文)：Toward synthetic study towards antitumor antibiotic lomaiviticin A with dimeric structure, the synthesis of the substrate for the dimerization was explored, which has a structurally flexible 2-aryl cyclohexane derivative before the construction of 5-membered B-ring with suitable solubility for dimerization condition. Substrate for the dimerization was obtained with Suzuki coupling of bromocyclohexenone and Nagata reagent but dimerization at a desired position was not observed. On the other hand, D ring construction from cinnamic acid ester and furanone was achieved by Michael-Dieckmann continuous reaction.

研究分野：有機合成化学

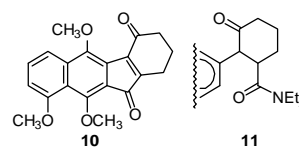
キーワード：ロマイチピチン 抗生物質 抗腫瘍活性 Michael 反応 Dieckmann 縮合 二量化反応 鈴木-宮浦カップリング

1. 研究開始当初の背景

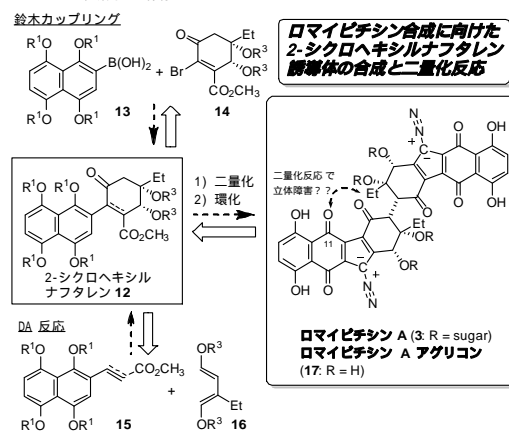
キナマイシン C (1) は 1970 年に大村らにより *Streptomyces murayamaensis* の培養液から単離された抗生物質で、その構造は 6-6-5-6 員環 (ABCD 環に相当) が直線状に縮環し、5 員環 (C 環) 上に天然由来の化合物としては非常に稀なジアゾアルカン (>C<sup>+</sup>N<sup>-</sup>-N) 構造を有している。このキナマイシン類の類縁体として、生合成中間体とされるプレキナマイシン (2), *S. venezuelae* 由来 ジャドマイシン A (3), *Micromonospora lomavittensis* 由来ロマイピチシン A (4) がそれぞれ単離されている。このうちロマイピチシン A (4) は、キナマイシン類 (1) と同じジアゾアルカン部位を含む 4 環性システムが D 環上の 2 位で二量化し、さらに D 環部がグリコシル化された特異な構造を有している。また、ジャドマイシン A (3) はキナマイシン類と共通の中間体を經由して生合成されていることが示唆されている。これら一連の化合物の活性についてはグラム陽性菌に対する抗菌活性や抗酵母活性、抗腫瘍活性が知られており、特にロマイピチシン A (4) は強力な細胞毒性を示す (IC<sub>50</sub> 0.01 ng/mL)。



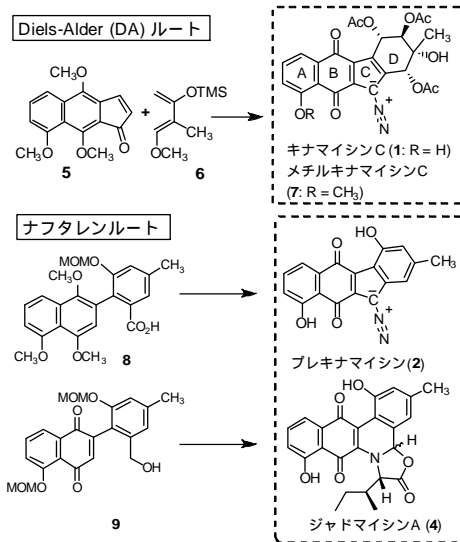
た。さらに、2-アリールナフタレン 8, 9 を共通の合成中間体とするキナマイシン (1), プレキナマイシン (2) およびジャドマイシン A (5) の網羅的全合成研究 (Scheme 1 中ナフタレンルート) を展開し、9 より C 環形成の後のジアゾ化、酸化によりプレキナマイシン (2), およびキナマイシン (1) の基本骨格をもつ化合物をそれぞれ合成し、さらに 9 からジャドマイシン A (3) の全合成を達成した。一方、ロマイピチシン A (4) の全合成は達成されていないが、研究開始当初、その合成研究には我々を含め世界で 5 グループほどが参画しており、アグリコンの単量体やグリコシル化された D 環部位の合成、D 環や CD 環部位の二量体の合成が報告されていた。そのなかで、Shair ら (2010) は 4 環性化合物の二量化反応が報告されたが、11 位 (Scheme 2 参照) に官能基をもつ基質の二量化反応は、別の分子の D 環上のエチル基との立体障害により進行しなかった。一方我々は、10 などの 4 環性単量体モデル化合物の各種二量化反応を検討したが、基質の平面性のため溶解性が低く、期待した二量化は進行しなかった。その一方で、10 の C 環が未環化の 2-シクロヘキシルナフタレン誘導体 11 は 10 などと比較して溶解性は良好で、二量化反応の基質となりうることで期待された。



Scheme 2. 本研究の全体像



Scheme 1 前回までの申請の全体像



申請者らはこれら一連の化合物について全合成研究を行ってきた。まずキナマイシン C (1) については、ベンズ[*f*]インデノン 5 と Danishefsky 型 ジエン 6 との Diels-Alder (DA) 反応、および生じた D 環部位への立体選択的酸素官能基の導入を基本戦略とする方法 (Scheme 1 中 DA ルート) により、(±)-メチルキナマイシン C (7) の全合成を達成し

2. 研究の目的

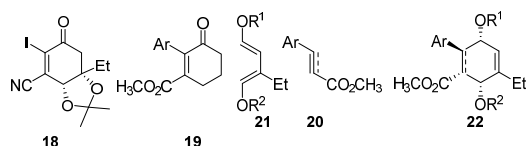
以上のことを鑑み、申請者は、構造的に柔軟性をもつ 2-シクロヘキシルナフタレン誘導体 12 の不斉合成と二量化反応、続く C 環の環化という合成戦略の元、世界初のロマイピチシン A (4) の全合成に向け、研究をスタートした (Scheme 2)。基質の合成ルートとしては、これまでの例を踏襲した簿ロンさん 13 と臭化物 14 の鈴木-宮浦カップリングを経由するルートと、桂皮酸やプロピオール酸誘導体 15 とジエン 16 の DA 反応を経由するルートを考案した。鍵となる不斉 DA 反応には、金属ルイス酸由来不斉触媒や TADDOL などの比較的酸性度の高いアルコ

ール類, 申請者がこれまで培ってきたキラリグアニジンの共役酸やニトログアニジンなどの有機酸触媒を適用する.

ロマイピチシン A のアグリコン (17) を本研究期間内に合成することを目標とした. そのため, 第一にモデル化合物を含めた光学活性 2-シクロヘキシルナフタレン骨格 12 の構築, 続いてモデル化合物を用いた二量化反応と C 環構築の最適条件の確立, さらにロマイピチシン A アグリコンの全合成を指向した酸素官能基化された基質の二量体形成を検討することとした.

### 3. 研究の方法

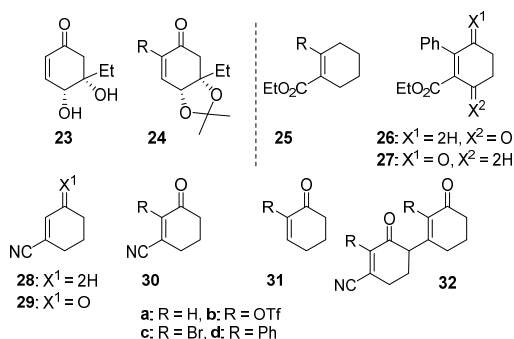
鈴木カップリングを経由するルートについては, D 環に相当するハロエノン 18 の合成, 一部の環や酸素官能基の欠如したモデル化合物を含めた単量体 2-シクロヘキシルナフタレン誘導体 19 への鈴木-宮浦カップリングによる変換, さらに 19 を用いた二量化を検討した. 一方, DA 反応を経由するルートについては, 酸素官能基化されたジエン 21 と桂皮酸やプロピオール酸誘導体 20 をジエノフィルとする DA 反応による 2-シクロヘキシルナフタレン誘導体の別途合成を検討した.



### 4. 研究成果

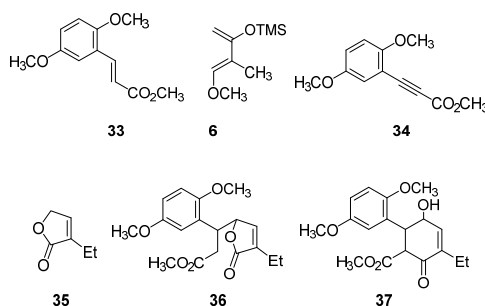
#### (1) D 環に相当するエノンの合成と二量化の試み

Herzon らの報告に従い, ハロエノンの前駆体となるエノン 23 を, 3-エチルフェノールより, Birch 還元, 不斉ジヒドロキシル化, シリルエノールエーテルの酸化を含む 5 工程で合成した. これをアセトニドへ 24a と変換後, 臭素で臭素化したところ, 目的のプロモエノン 24c を得た. 一方, 2 量化体のモデル基質 19 の合成に向け,  $\beta$ -ケトエステルのトリフラート 25b を鈴木カップリングにより 25d とし,  $\text{CrO}_3$  による酸化を試みたが, 目的の 26 の他, 位置異性体 27 をほぼ同量得る結果となった. そこで反応初期に酸化を行うこととし, シアニド 28 を酸化して 29 とし, プロモ化後鈴木カップリングを行い, 30d を得た. しかし, このルートは酸化の工程が低収率であったため, シクロヘキセン 31a の臭素化と鈴木カップリングにより得たエノン 31d を永田試薬で処理したのち, エノンに酸化して目的の 30d を得た. このニトリルエノン 30d を LDA でリチウムエノラートとしたのち, 酸化二量化を試みたが, シクロヘキセン部位どうしではなく, ニトリルが脱離基として機能したと考えられる二量体 32 が生成するにとどまった.



#### (2) DA 反応による D 環構築の試み

まず桂皮酸エステル 33 と Danishefsky 型ジエン 6 との Diels-Alder 反応を試みたが目的の付加体は得られず, またプロピオール酸エステル 40 を用いた場合は複雑な混合物を与えた. また, 酸素官能基の導入の必要性もあり, ジエン部位をフラノン 35 に変更し, Michael-Dieckman 連続反応により D 環を構築することとした. フラノン 35 を LDA もしくは LHMDs で処理してエノラートとし, 桂皮酸エステル 33 と反応させたところ, 少量の付加体 36 と所望の環化体 37 を得た. そこで, 塩基を過剰量用いて検討したところ, 36 や 37 はほとんど得られず, フラノン 35 のみが残留する結果となった. そこで一旦, ほぼ等量の塩基を作用させて反応を行った後, さらに塩基を加えるバッチ法を適用したところ, 目的の環化体 37 の収率が大幅に改善された.



#### (3) 総括

構造的に柔軟性をもつ 2-シクロヘキシルナフタレン誘導体 12 の不斉合成と二量化反応, 続く C 環の環化という合成戦略の元, ロマイピチシン A アグリコン (17) の全合成に向けた検討を行った. D 環部位のモデル反応については基質の合成は達成したものの, 2 量化に向けた検討は今後の課題となっている. また, DA 反応を介したルートについては, 酸素官能基をそろえた D 環部位の合成を達成した. さらに官能基変換を行った後, 2 量化反応に付す予定である.

### 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3件)

Takayoshi Tajima, Yuhsuke Akagi, Takuya Kumamoto, Noriyuki Suzuki, Tsutomu Ishikawa, Synthesis of jadomycin A and related jadomycin aglycons: structural re-examination of jadomycins S and T may be needed. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 383–387.

Noriyuki Suzuki, Kaito Kishimoto, Kohei Yamazaki, Takuya Kumamoto, Tsutomu Ishikawa, Davor Margetić, Immobilized 1,2-Bis(guanidinoalkyl)benzenes: Potentially Useful for the Purification of Arsenic-Polluted Water. *Synlett*, **2013**, *24*, 2510-2514.

Tsutomu Ishikawa, Takashi Heima, Makoto Yoshida, Takuya Kumamoto, Catalytic Performance of Polystyrene- Bound ChibaG Derivatives as Guanidine Organobases in Asymmetric Michael Additions. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 307–314.

〔学会発表〕(計5件)

Takuya Kumamoto, Yasuo Kitani, Hideyoshi Tsuchita, Shingo Kimura, Tsutomu Ishikawa, Synthetic Studies of Kinamycin Antibiotics and Related Compounds, AIMECS 11: The 8<sup>th</sup> AFMC International Medicinal Chemistry Symposium “Frontier of Medicinal Sciences”, 2011年11月30日, 京王プラザホテル(東京都, 新宿区).

熊本卓哉, Synthetic Studies toward Natural Products with Oligomeric Structure, 日本薬学会北陸支部特別講演会(招待講演), 2013年1月21日, 金沢大学(石川県, 金沢市).

熊本卓哉, Synthetic Studies toward Natural Products with Oligomeric Structure, Ruder Boskovic 研究所講演会(招待講演), 2013年2月6日, ザグレブ(クロアチア).

小幡七瀬, 片川和明, 熊本卓哉, 抗菌・抗腫瘍活性 Lomaiviticin A の合成研究 環化付加反応によるD環構築の試み, 第58回日本薬学会関東支部大会, 2014年10月4日, 昭和薬科大学(東京都, 町田市).

小幡七瀬, 片川和明, 熊本卓哉, 抗菌・抗腫瘍活性 Lomaiviticin A の合成研究: 環化付加反応によるD環構築の試み, 日本薬学会第135年会, 2015年3月28日, 神戸学院大学(兵庫県, 神戸市).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

熊本卓哉 (KUMAMOTO TAKUYA)

武蔵野大学・薬学研究所・教授  
研究者番号: 50292678

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし