

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253002

研究課題名(和文)革新的分子構築法に基づく医薬リード天然物の高効率合成

研究課題名(英文)Efficient Synthesis of Natural Products Useful for Drug Discovery Based on Innovative Synthetic Methodologies

研究代表者

畑山 範 (HATAKEYAMA, Susumi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：20143000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,900,000円

研究成果の概要(和文)：特異な化学構造と生物活性をもち医薬開発に有用なリード天然物の全合成研究を行った。その結果、当初、標的化合物として設定したラジョラマイシンBとN-メチルウェルウィスタチン(N-methylwelwitindolinone C isothiocyanate)の全合成に成功した。さらに、本基盤研究の途上にRh(II)/Zn(II)を触媒とするホモプロパルギルアルコールの[4 + 1]環化付加反応に基づく新たなテトラヒドロフラン合成法を開発すると共にシナトリンC1、オフィオジラクトンAとB、ならびにマリノマイシンAの全合成にも成功した。

研究成果の概要(英文)：We have studied on the total synthesis of natural products having intriguing structures and biological activities useful for drug discovery. As a result, we have achieved the total syntheses of lajollamycin B and N-methylwelwitindolinone C isothiocyanate. In addition, we have developed a new methodology for tetrahydrofuran synthesis which relies on a Rh(II)/Zn(II)-catalyzed [4 + 1]-cycloaddition reaction of a homopropargyl alcohol, and have achieved the total syntheses of cinatrin C1, opiodilactones A and B, and marinomycin A.

研究分野：有機合成化学

キーワード：合成化学 全合成 天然物

1. 研究開始当初の背景

受容体や酵素などを介して疾病に関わる細胞の機能を制御する低分子化合物が医薬リードとしてあるいは生物学研究のツールとして大きな注目を集め、その探索が天然物を中心に世界中で活発に行われている。しかしながら、たとえ有望な活性を示す化合物が見出されたとしても、微量成分であったり、類似した化合物の混合物であったりなどの理由から、天然からの獲得が極めて困難な場合が多々ある。また、多くの場合、毒性や化学的不安定性などの理由から、それらの軽減さらには作用増強のための構造改変が求められる。そのような場合、全合成研究をとおしての効率的合成法の確立が極めて重要となる。疾病などの分子機構の解明が強く望まれている現在、今こそ革新的かつ合理的な合成デザインに基づく「分子構築力」の格段のレベルアップが必要である。

2. 研究の目的

本研究では、特異な化学構造と強力な生物活性をもち医薬リードや生物学研究のツールとして有望視されながら天然から純粋な形で供給が困難な状況にあるラジヨラマイシン、ウェルウィスタチン、ハリクロニン A、およびマリネオシン A、B を研究対象として取り上げ、全合成研究をとおしてその量的供給を可能にする効率的合成法と新規な有用分子構築法を確立することを目的としている。また、多様な誘導体を合成することによって、活性に関わる構造情報を引き出し、これら化合物に関わる受容体や酵素などを介した活性発現の分子機構の解明や医薬開発研究に貢献することも目的としている。

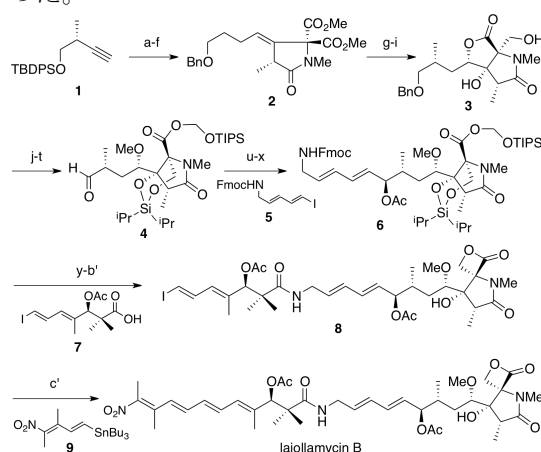
3. 研究の方法

それぞれの標的天然物について、高度な反応制御下に合成を行う。すなわち、ラジヨラマイシンに関しては、高度置換ピロリジノンコア部を含む右セグメントの合成とニトロテトラエン部を含む左セグメントの合成を経て全合成を達成する。ウェルウィスタチンに関しては、高効率な [4.3.1] デカンノン骨格の一式構築法を開発し、選択的な官能基変換を経て全合成を達成する。ハリクロニン A に関しては、ラジカル環化反応や閉環メタセシスを鍵とする方法でコア骨格を構築後、適切な官能基変換を行い、全合成を達成する。マリネオシン A、B についても、ピロールと δ -ラク톤を含む大員環コア構造を立体およびエナンチオ選択的に合成後、オキサアザスピロ [4.5] デセン部を形成し、全合成を達成する。

4. 研究成果

(1) **ラジヨラマイシン B の全合成**: ラジヨラマイシン天然物は海洋微生物が産生するアルカロイドであり、スピロ- β -ラクトン- γ -ラクタム構造とニトロ基を含むテトラエ

ン構造をからなる特徴的な化学構造を有しており、抗菌活性や抗腫瘍活性を示す。本研究では、そのメンバーの一つであるラジヨラマイシン B の初の全合成を達成し、他の類縁体の合成にも適用できる一般合成法の開発に成功した。まず、関連天然物であるオキサゾロマイシン A の合成において確立した方法に従って、**1** から **2** と **3** を経て **4** に導き、**5** と連結して右セグメント **6** を合成した。次に、カルボン酸 **7** を連結し **8** に変換後、さらに **9** との Stille カップリングを行い、ラジヨラマイシン B の全合成を達成した。しかし、最後のカップリング段階でテトラエン部の異性化が起こり、この点の改善が課題として残った。



Reagents: (a) *n*-BuLi, (S)-3-(benzyloxy)-2-methylpropyl trifluoromethanesulfonate; (b) TBAF; (c) H₂CrO₄; (d) SOCl₂; (e) 2-(methylamino)malonate; (f) In(OTf)₃, DBU; (g) OsO₄, NMO; (h) LiOH; (i) (COCl)₂, then NaBH₄; (j) MOMCl; (k) NaBH₄; (l) TBSOTf; (m) Me₃O⁺BF₄⁻; (n) TBAF; (o) H₂CrO₄; (p) ZrCl₄·*i*-PrOH; (q) *n*-C₁₂H₂₅SCH₂OTIPS, CuBr₂·*n*-Bu₄NBr; (r) *i*-Pr₂Si(OTf)₂; (s) H₂, Pd(OH)₂; (t) Dess-Martin; (u) 5, NiCl₂·CrCl₂; (v) Dess-Martin; (w) L-Selectride; (x) Ac₂O; (y) DBU, then **7**, BOPCl; (z) HF·pyridine; (a') LiOH; (b') HATU; (c') Pd(PPh₃)₄, CuI, CsF.

図 1: ラジヨラマイシン B の全合成

(2) ***N*-メチルウェルウィスタチン (*N*-Methylwelwitindolinone C isothiocyanate) の全合成**: 本アルカロイドはシアノバクテリアが産生する一連のウェルウィットインドリノンアルカロイドの代表化合物であり、薬剤耐性に関わる P-糖タンパクに対して強力な阻害活性を示す。本研究では、*N*-methylwelwitindolinone C isothiocyanate の全合成を達成し、他の同族アルカロイドの合成にも適用できる一般合成法の開発に成功した。すなわち、市販の光学活性ラクトン **10** から **11** を得、**12** とカップリング後エピメリ化して **13** を合成した。続いて、**13** から **14** に導き、Pd 触媒を用いるタンデム環化反応を試みた。その結果、110 °C に熱した Pd₂(dba)₃、XPhos、K⁺t-Bu のトルエン溶液に **14** をゆっくりと滴下すると、ビシクロ骨格を有する **15** が 2:1 エピマー混合物として定量的に生成した。次に、エピマー混合物 **15** を対応するケトンに変換後、*t*-BuOLi 存在下 MeI を反応させると、メチル化が位置および立体選択的に進行し、**16** が単一生成物として得られた。最後に、ビニルクロリド **17** を経てアルデヒド **18** に変換後、Rawal らの手法に従い、インドールの酸化およびイソチオシアナー

トの形成を行い、*N*-methylwelwitindolinone C isothiocyanate の全合成を達成した。一方、中間体 **15** よりシリル基の脱保護、ニトリルの還元、酸化、メチル化を行い、Rawal らの既知中間体 **19** に導くことができた。これによりウェルウィットインドリノンアルカロイドの中で特異な 3,14-エーテル構造をもつ *N*-methylwelwitindolinone D isonitrile の形式合成も達成できた。

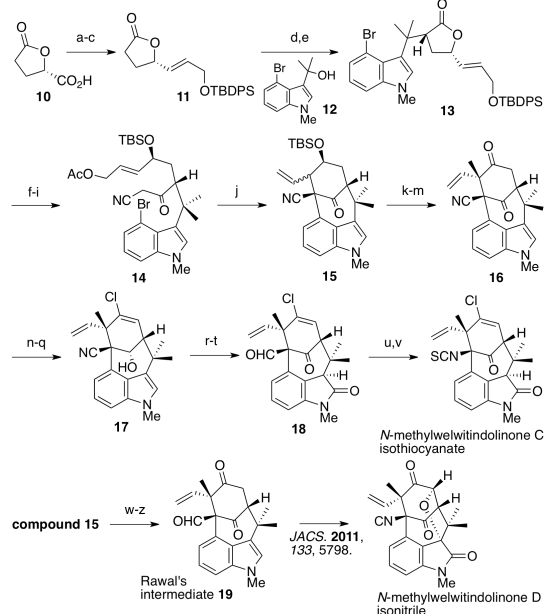
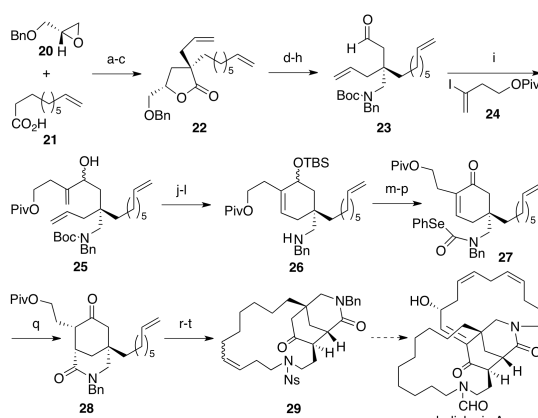


図 2 : *N*-メチルウェルウィスタチンの全合成

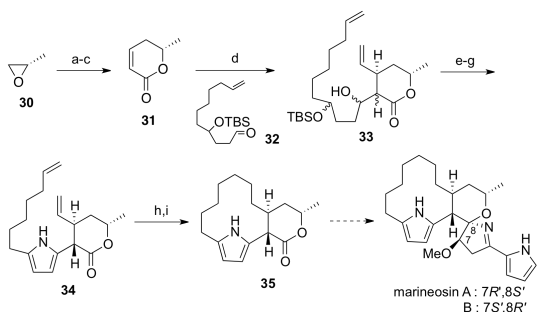
(3) ハリクロニン A の合成研究 : ハリクロニン A は海綿より単離されたアルカロイドであり、新規なビシクロ [3.3.1]アザノナノン骨格を含む多環性ジアミド構造を有し、多様な細菌に対して抗菌活性および細胞毒性を示す。本研究では、ラジカル反応と閉環メタセシスに基づき、ビシクロ骨格構築法を開発し、3 環性重要中間体 **29** の合成に成功した。まず、(*S*)-ベンジルグリシジルエーテル (**20**) とカルボン酸 **21** から合成したキラルγ-ラク톤の高ジアステレオ選択的アリル化によって不斉 4 級炭素を構築し、ラクトン **22** を得た。続いて、**22** から 5 段階で **23** とした後、**24** との野崎-檜山-岸反応で **25** に導いた。次に、**25** から閉環メタセシス反応、シリル化、脱 Boc 化を経て **26** を得、さらに 6 段階操作でセレノカルバメート **27** へと変換した。この段階で、**27** に対して (TMS)₃SiH と V-40 を用いるラジカル環化反応を行ったところ、ビシクロ [3.3.1]アザノナノン骨格をもつ **28** が収率良く生成した。環化体 **28** よりピバロイルエステルのメタノリシス、光延反応、続く閉環メタセシス反応を経て、ハリクロニン A の重要中間体となる 3 環性化合物 **29** に到達した。



Reagent: (a) **21**, LDA, HMPA, then **20**; (b) 110 °C; (c) LDA, HMPA, allyl bromide; (d) BCl₃; (e) BnNH₂, DIBALH; (f) LiAlH₄; (g) Boc₂O; (h) NaOAc; (i) **24**, CrCl₂, NiCl₂; (j) Hoveyda-Grubbs 2nd; (k) TBSOTf; (l) 180 °C; (m) triphosgene; (n) PhSeSePh, NaBH₄; (o) HF; (p) Dess-Martin; (q) (TMS)₃SiH, V-40; (r) K₂CO₃, MeOH; (s) H₂C=C=CH₂CH₂NHMs, DEAD, Ph₃P; (t) Grubbs 1st.

図 3 : ハリクロニン A 重要中間体の合成

(4) マリネオシン A, B の合成研究 : マリネオシン A および B は海洋放線菌が産生するアルカロイドであり、ピロールを含むマクロ環とスピロイミナル環が縮環した特異な 5 環性構造を有し、ヒト結腸がん細胞に対し強力な細胞毒性を示す。今日までにこれら天然物の全合成の報告は無く、絶対構造も未決定である。本研究では、ピロールを含むコア骨格の構築法を開発し、重要中間体 **35** に到達できた。すなわち、(*S*)-プロピレンオキシド (**30**) から不飽和 δ-ラクトン **31** に変換後、1,4-付加反応で立体選択的にビニル基を導入後、反応系中に **32** を加えることで、ワンポット 3 成分連結反応を行い、**33** を合成した。次に、Jones 酸化、Paal-Knorr ピロール合成を経て望む立体化学を有するピロール **34** へ変換した。その後、**34** を閉環メタセシスに続いて接触還元を付し、マリネオシン A, B の重要合成中間体である **35** に導くことができた。その立体構造は X 線結晶構造解析により確認した。



Reagent: (a) *n*-BuLi, ≡CO₂Me, BF₃·Et₂O; (b) H₂, Pd/CaCO₃, quinoline; (c) conc. HCl; (d) K₂CO₃; (e) HF-pyr.; (f) H₂CrO₄; (g) NH₄OAc; (h) Grubbs 2nd; (i) H₂, Pd/C.

図 4 : マリネオシン重要中間体の合成

(5) シナトリン C₁ の全合成 : シナトリン C₁ は真菌が産生するシナトリン類天然物の一つであり、連続不斉中心を含む置換クエン酸構造を有し、ホスホリパーゼ A₂ 阻害活性を示す。本研究では、インジウム触媒 Conia-エン反応に基づく複素環合成を鍵とする天然物の一環として、シナトリン C₁ の全合成を行っ

た。アルキン **36** をロジウム触媒 0-H 挿入反応に付し、マロン酸誘導体 **37** に導いた。このものを触媒量の $\text{In}(\text{OTf})_3$ と DBU の存在下トルエン中加熱還流すると、Conia-ene 型の環化反応が速やかに進行し、テトラヒドロフラン **38** がほぼ定量的に得られた。続いて、これをジヒドロキシル化に付し、連続する 4 級不斉中心を一挙に構築し、**39** に導いた。**39** から **40** に変換後、ラクトン部の DIBAH 還元へ続く Wittig 反応で側鎖を伸長し、さらに 4 段階を経て **41** を合成した。続いて、アルデヒドへの酸化、Baeyer-Villiger 酸化、ギ酸エステルのメタノリシス、ラクトールの酸化を連続的にを行い、 γ -ラクトン部を構築し **42** へと導いた。最後に、アセトニドを除去後、酸化、脱保護を行い、シナトリン C_1 の全合成を達成した。

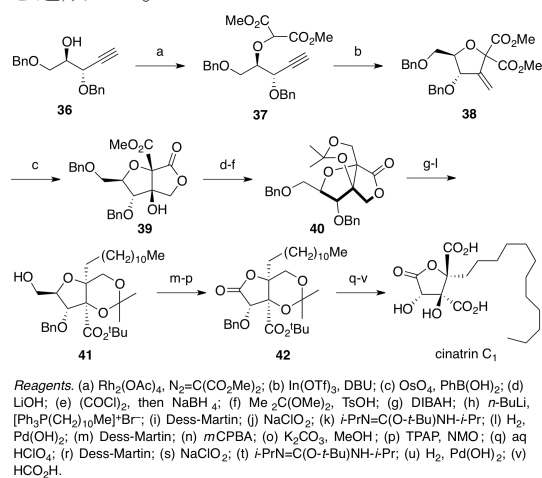


図 5: シナトリン C_1 の全合成

(6)テトラヒドロフラン合成法の開発: シナトリン C_1 の合成を検討中、0-H 挿入反応と Conia-ene 反応からなるタンデム環化反応を見出し、新たな置換テトラヒドロフラン体の合成法を開発できた。すなわち、ホモプロパルギルアルコール **43** に対して 1 当量のジアゾ化合物 **44** と 1 mol% の $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ と 10 mol% の ZnCl_2 を使い、4 Å モレキュラーシーブ存在下、ジクロロメタン中室温で反応を行うと、高収率で環化体 **45** が生成することがわかった。この反応は様々な基質に適用でき、幅広い一般性を示した。

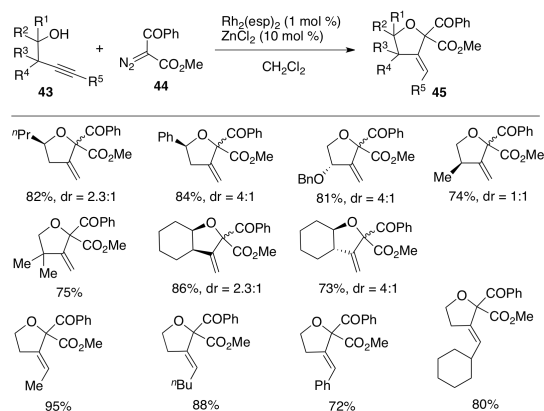


図 6: テトラヒドロフラン合成法

(7) オフィオジラクトン A と B の全合成: オフィオジラクトン A と B はウデフリクモヒトデから単離された高度に置換した γ -ラクトン・ δ -ラクトン縮環構造の天然物であり、マウスの白血病細胞 P388 に対し顕著な細胞毒性を示す。本研究では、オフィオジラクトン A と B の不斉全合成に成功し、それらの絶対構造を明確にした。すなわち、メルドラム酸 **46** から *Z* 体のエノールトリフラーと **47** を合成し、ビニルスタナンとの Stille カップリング後、メチルエステルの還元を行い **48** に導いた。続いて、**48** を山本らの条件で不斉エポキシ化に付したところ、**49** が良好な収率かつ光学純度で生成した。この **49** をカルボン酸に導き、ヨードラクトン化後アルカリ加水分解さらに酸処理条件でラクトン化を行うと、 γ -ラクトン **50** が高ジアステレオ選択的に得られた。なお、この時点で、**50** から誘導したメシラートの X 線結晶構造解析により、その絶対構造が明確となった。次に、**50** にフェニル基を導入してケトンとし、Peterson オレフィン化反応、*t*-ブチルエステルの脱保護、オレフィンの立体選択的な還元を行い、エポキシカルボン酸 **51** に導いた。これをエチレングリコール中 150 °C に加熱することにより、オフィオジラクトン A の初の全合成に成功した。さらに、オフィオジラクトン A を酸素雰囲気下 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ を用いトルエン中 200 °C に加熱する条件で、 δ -ラクトンとベンゼン環とのラジカル環化反応が選択的に進行することを見出し、オフィオジラクトン B の初の全合成にも成功した。合成した両化合物は、天然物の各種スペクトルデータと良い一致を示し、天然物のオフィオジラクトン A と B の絶対構造も決定できた。

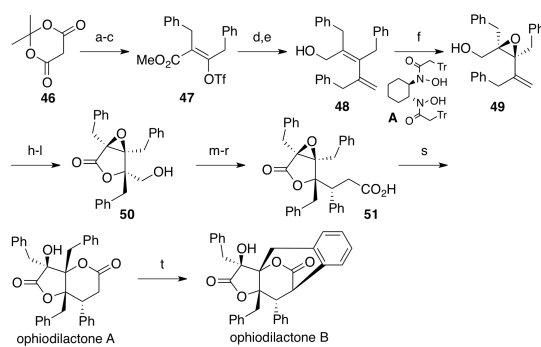
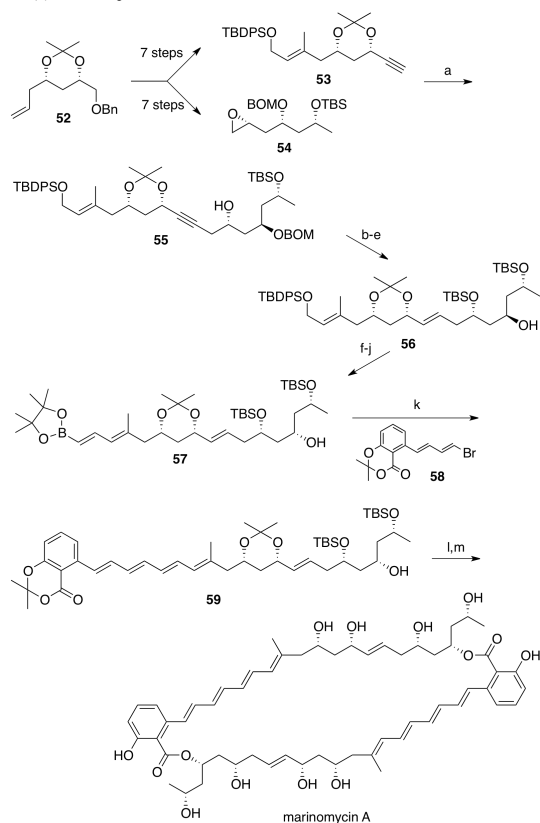


図 7: オフィオジラクトン A と B の全合成

(8) マリノマイシン A の全合成: マリノマイシン A は、海洋放線菌が産生する 44 員環マクロジオリドであり、MRSA と VREF に対して強力な抗菌活性を示し、ヒト結腸癌細胞や黑色素細胞腫に対しても抑制活性を示すことから、新たな抗生物質や抗癌剤のリードとして期待されている化合物である。本研究では、これまでに前例のない直接的二量化アブ

ローチによるマリノマイシン A の全合成を達した。すなわち、既知のエナンチオ純粋な **52** からそれぞれ 7 段階でアルキン **53** とエポキシド **54** に導いた。続いて、両化合物をカップリング後、**55** からヒドロシリル化を経る内部アセチレンの *E*-アルケンへの還元と保護基の脱着を行い、**56** を得た。次に、光延反応や高井反応を含む 4 段階操作でボロン酸エステル **57** に導き、**58** との鈴木-宮浦カップリングに付し、二量化前駆体 **59** を得た。この段階で **59** の二量化について種々検討した結果、NaHMDS の THF 溶液に **59** をゆっくりと滴下する方法において、二量体が収率良く生成することを見出した。最後に過塩素酸により脱保護して、マリノマイシン A の全合成を達成した。



Reagents. (a) **53**, *n*-BuLi, BF₃·Et₂O, then **54**; (b) 1,1,3,3-tetramethyldisilazane, then [Cp*₂Ru(MeCN)₂PF₆]; (c) AgF, aq THF-MeOH-DMSO; (d) TBSCl; (e) Li, naphthalene; (f) DEAD, PPh₃, 4-nitrobenzoic acid; (g) TBAF, AcOH; (h) NaOMe; (i) TEMPO, PhI(OAc)₂; (j) Cl₂CHB(pip), CrCl₂, LiI; (k) **58**, (Ph₃P)₄Pd, aq KOH; (l) NaHMDS; (m) aq HClO₄.

図 7: マリノマイシン A の全合成

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 16 件)

① Hikaru Yoshimura, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Unified Synthesis of Tirandamycins and Streptolydigins, *Chem. Commun.*, **51**, 17004-17007 (2015).

DOI: 10.1039/C5CC07749D, 査読有

② Keita Komine, Yusuke Nomura, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of (-)-*N*-Methylwelwitindolinone C Isothiocyanate Based on a Pd-Catalyzed Tandem Enolate

Coupling Strategy, *Org. Lett.*, **17**, 3918-3922 (2015). DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01952, 査読有

③ Tatsuya Nishimaru, Masashi Kondo, Kimito Takeshita, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of Marinomycin A Based on a Direct Dimerization Strategy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 8459-8462 (2014). DOI: 10.1002/anie.201404408, 査読有

④ Fumiya Urabe, Shohei Miyamoto, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Formal [4 + 1]-Cycloaddition of Homopropargyl Alcohols to Diazo Dicarboxyl Compounds Giving Substituted Tetrahydrofurans, *Org. Lett.*, **16**, 1004-1007 (2014). DOI: 10.1021/ol403746r, 査読有

⑤ Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of Oxazolomycins, *Chemical Record*, **14**, 663-677 (2014). DOI: 10.1002/tcr.201402009, 査読有

⑥ Takaaki Matsubara, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of (-)-Ophiodilactone A and (-)-Ophiodilactone B, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 757-760 (2014). DOI: 10.1002/anie.201307835, 査読有

⑦ Fumiya Urabe, Shunsuke Nagashima, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of (-)-Cinatrins C₁ Based on an In(OTf)₃-Catalyzed Conia-Ene Reaction, *J. Org. Chem.*, **78**, 3847-3857 (2013). DOI: 10.1021/jo400263w, 査読有

[学会発表] (計 58 件)

① Keita Komine, Yusuke Nomura, Pieri Cyril, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Synthesis of welwitindolinone alkaloids by Pd(0)-catalyzed intramolecular enolate coupling, Pacificchem 2015, Honolulu (USA), December 19 (2015).

② Jun Ishihara, Shino Nakadachi, Yuki Watanabe, Susumi Hatakeyama, Lewis acid template-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), Kyoto (Japan), November 12 (2015).

③ 西丸達也, 江藤康平, 石原 淳, 畑山 範, ラジヨラマイシン類天然物の合成研究, 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 近畿大学 11 月ホール (大阪府・東大阪市), 2015 年 10 月 27 日.

④ 小嶺敬太, 野村祐介, 高橋圭介, 石原 淳, 畑山 範, *N*-Me-Welwitindolinone C isothiocyanate の全合成, 第 57 回天然有機化合物討論会, 神奈川県民ホール (神奈川県・横浜市), 2015 年 9 月 10 日.

⑤ Susumi Hatakeyama, Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Tirandamycins, 第 2 回有機分子触媒国際会議, 東京大学伊藤謝恩ホール (東京都), 2014 年 11 月 21 日.

⑥仲達徳乃, 川口康德, 渡邊由貴, 石原 淳, 畑山 範, キラルルイス酸テンプレートを触媒とする Diels-Alder 反応の開発, 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム, 東北大学川内荻ホール (宮城県・仙台市), 2014 年 11 月 11 日.

⑦吉村光, 高橋圭介, 石原 淳, 畑山 範, チランダマイシン類天然物の不斉全合成, 第 56 回天然有機化合物討論会, 高知県立県民文化ホール (高知県・高知市), 2014 年 10 月 16 日.

⑧ Jun Ishihara, Hiroaki Tsuru, Susumi Hatakeyama, Concise Synthesis of Dihydro-sporothriolide Utilized by Indium-mediated Reformatsky Claisen Rearrangement, The 24th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS 2014), Lyon (France), September 15 (2014).

⑨ Susumi Hatakeyama, α -Isocupreine, a New Cinchona Alkaloid Catalyst, The 11th International Symposium on Organic Reaction (ISOR-11), Taipei, November 21 (2013).

⑩畑山 範, 不斉有機触媒を活用する天然物合成, 第 30 回有機合成化学セミナー, せとうち児島ホテル (岡山県・倉敷市), 2013 年 9 月 17 日.

⑪ Susumi Hatakeyama, New Pyrrolidine Synthesis Based on a Rh-catalyzed C-H Amination: Total Synthesis of Kaitocephalin, The 15th Asian Chemical Congress (15ACC), Singapore, August 19 (2013).

⑫畑山 範, アルカロイド合成の新戦略, その発想と展開, 第 23 回万有福岡シンポジウム, 九州大学医学部百年講堂 (福岡県・福岡市), 2013 年 6 月 1 日.

[その他]

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manufac/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

畑山 範 (HATAKEYAMA SUSUMI)
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (薬学系)
・教授

研究者番号 : 20143000

(2) 研究分担者

石原 淳 (ISHIHARA JUN)
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (薬学系)
・准教授

研究者番号 : 80250413

高橋 圭介 (TAKAHASHI KEISUKE)
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (薬学系)
・助教

研究者番号 : 60380854

(2013 年度のみ)