

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253003

研究課題名(和文)収束的合成戦略の革新による巨大複雑天然物全合成の高度一般化

研究課題名(英文)Development and Application of Convergent Strategies for Unified Total Syntheses of Architecturally Complex Natural Products

研究代表者

井上 将行(Inoue, Masayuki)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：70322998

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,200,000円

研究成果の概要(和文)：生物活性天然物からの医薬品の開発は緊急課題である。分子量が500を超え酸素官能基が密集した巨大複雑天然物は、一般的な医薬品や天然物よりも、強力がつ高選択的な生物活性を有する。本課題では、巨大天然物に関する独創的かつ先進的な研究を展開した。まず、革新的な収束的合成戦略として、ラジカル二・三成分カップリング反応およびラジカル二量化・クロスカップリング反応を開発した。これらを合成ルート設計に組み込み、巨大複雑天然物であるリアノジン、クロトホルボロン、4-ヒドロキシジノウオール、ウワバゲニンおよびザラゴジン酸Cの全合成を達成した。さらに、全合成ルートを応用して天然・人工類縁体を創出した。

研究成果の概要(英文)：Architecturally complex and densely oxygenated natural products often have potent and selective biological activities. In this study, we focused on efficient, practical and flexible syntheses of these natural products based on radical chemistry. We developed an α -alkoxy radical methodology for assembly of two- and three components, and efficient radical-radical homo- and heterocoupling reactions of α -alkoxy radicals. By taking advantage of these strategies, we realized the total syntheses of various complex natural products, including ryanodine, crotophorbolone, 4-hydroxyzinowol, oubagenin, and zaragozic acid C. Moreover, these synthetic routes were applied to unified preparation of the structurally related compounds for the future structure-activity relationship studies. Because of the broadness of the reaction scope and the mildness of the conditions, these powerful strategies introduce novel technologies for expedited total synthesis of densely oxygenated natural products.

研究分野：天然物合成化学・生物有機化学

キーワード：合成化学 全合成 生物活性分子の設計 生理活性 収束的合成 ラジカル反応

1. 研究開始当初の背景

生物活性天然有機化合物は、標的タンパク質を介して、生命をつかさどる様々な信号伝達に大きな影響を与える。その特別な生物活性から、天然物は、現在にいたるまで医薬品として開発・臨床応用され続けている。我々は、分子量 500 を超え、多くの密集した酸素官能基を有する巨大複雑天然物(図 2)に注目してきた。水素結合ドナー・アクセプターとなる酸素官能基の数が多くなるにしたがって、より多点相互作用が可能になり、天然物の標的タンパク質に対する結合は強力になる。そのため、これら巨大分子は、信号伝達の新たな制御試薬や革新的な医薬品を提供するための重要なリード構造になる潜在性を持っている。しかし、自然界からの単離は困難であることが多く、創薬応用のためには全合成が必要である。

酸素官能基化された sp^3 炭素が豊富な巨大複雑天然物の効率的・実践的・量的な供給はルーチンワークには程遠い。すなわち、高い生物活性を担う構造複雑性そのものが、全合成の最大の問題になる。このような背景から、天然物の機能解明を視野に入れた、巨大複雑天然物全合成を超効率化する革新的な収束戦略の確立を着想するに至った。

2. 研究の目的

我々は、巨大複雑天然物の全合成における重大問題を根本的に解決し、高い汎用性・一般性を有する様々な収束的合成戦略を開発する。すなわち、反応性の高いラジカルを利用して、極めて形成が困難な $C(sp^3)-C(sp^3)$ 結合を 1 工程で構築する。続いて、これら革新的な収束的戦略を合成ルート設計に組み込み、巨大複雑天然物の全合成ルートを単純化・短縮化し、既存の合成論理を進化させる。巨大複雑天然物の収束的合成戦略は、従来の合成法と一線を画す圧倒的な汎用性をもった類縁体創出法となり、将来的には、天然物を凌駕する高活性・高選択性を有する人工類縁体の開発につながる。

3. 研究の方法

本研究では、強力な生物活性を有し、極めて全合成が困難である巨大複雑天然物に対して、革新的な収束的合成戦略を開発・適用し、全合成を達成する。実現すべき課題とし

て、(1)ラジカルを利用した収束的合成戦略の開発、(2)巨大複雑天然物の全合成および(3)天然・人工類縁体の合成研究を設定した。まず、項目(1)と(2)を完成させ、その成果を応用し(3)を推進する。(1)~(3)により、今まで合成調達が不可能なため利用できなかった分子を創出する。

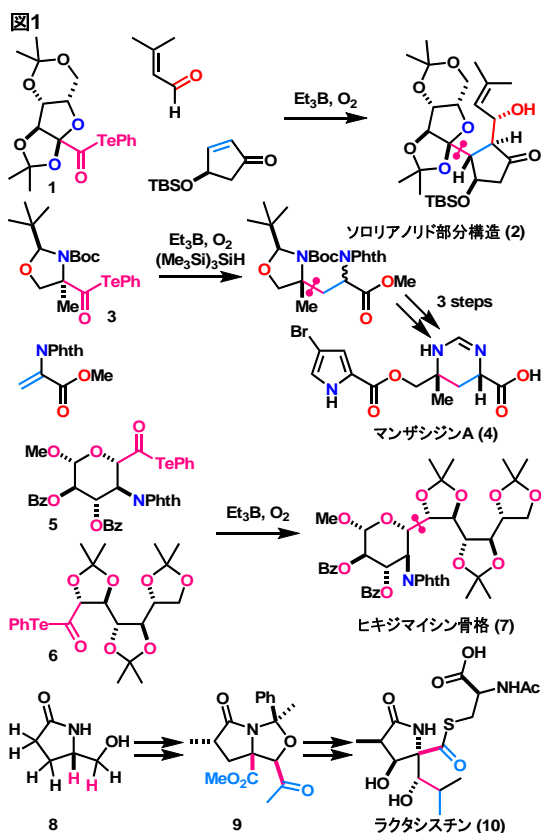
4. 研究成果

(1)ラジカルを利用した収束的合成戦略の開発

我々は、橋頭位 α -アルコキシラジカルの前駆体としての橋頭位 α -アルコキシテルリドを活用し、二成分および三成分カップリング反応を実現してきた^{学術論文 7}。しかし、テルリドを橋頭位に有さない α -アルコキシテルリドは、化学的に不安定であり、その調製の困難さが、ラジカル連結反応の一般性向上の障害となっていた⁴。そこで、より化学的に安定な α -アルコキシアシルテルリド 1 および α -アミノアシルテルリド 3 を新たに設計し、それらがそれぞれ α -アルコキシラジカル¹⁷および α -アミノラジカル¹⁹の前駆体として機能することを明らかにした(図 1)。さらに、開発した反応を、ソロリアノリド部分構造(2)の合成およびマンザシジン A (4)の収束的全合成に応用展開した。

続いて、糖由来の α -アルコキシアシルテルリドを利用して、独創的なラジカル二量化反応およびラジカル-ラジカル-クロスカップリング反応を開発した³。この方法論により、抗生物質ヒキジマイシンの 9 連続不斉中心を有する骨格 7 を、5 と 6 から 1 工程で創出した。これらの基質適用性が極めて高いラジカルカップリング反応は、巨大複雑天然物の全合成を単純化する新しい基盤技術となる。

さらに、光を利用したラジカル分子間反応による炭素環修飾法の開発に取り組んだ。その結果、直接アルケニル化反応²³および直接不斉アルキニル化反応²¹の開発に成功した。また、8 に対して直接アルキニル化反応と Norrish-Yang 光反応を適用し 9 を得たのち、ラクタシスチン(10)を効率的に全合成した¹⁸。本反応は、立体的に混んだ位置に、直接的に酸化度が高い炭素ユニットを導入できる点で、巨大複雑型天然物や医薬分子の合成を革新しうる。



(2) 巨大複雑天然物の全合成

高度に酸素官能基化された中間体に適用できる上記の新反応を創造的に組み込むことによって、全合成が事実上不可能であった巨大複雑天然物群を効率的に構築した(図2)。まず、橋頭位 α -アルコキシラジカル反応による極めて立体障害の大きい四置換炭素の構築を鍵反応として、リアノール(11)の全合成に成功した²⁴。さらに、ピロールカルボン酸部位を縮合する新手法を開発し、リアノジン(12, Ca^{2+} チャネル活性化作用)の世界初の全合成を達成した^{11,12}。

クロトホルポロン(14)は、発がんプロモーター活性や抗 HIV 活性を有するチグリアンジテルペンの類縁体である。五員環と六員環を、 π -allyl Stille カップリングと橋頭位ラジカル環化の二つの鍵反応によって縮環させる新たな収束的合成戦略により、14の全合成を達成した¹³。

さらに、橋頭位ラジカルをタンデムラジカル環化へと展開し、ペベルリンCの有する6環性骨格の構築を、世界で初めて実現した⁸。

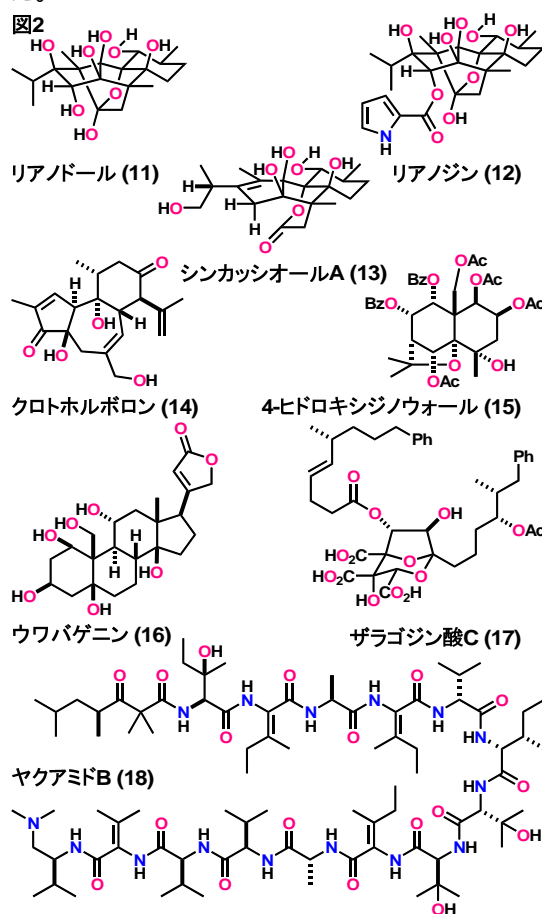
4-ヒドロキシジノウォール(15, P-gp 阻害活性)は、8つの酸素官能基を有する。酸化脱芳香環化と続く Diels-Alder 反応を鍵反応とし、15の全合成を世界で初めて実現した²²。

ステロイド ABCD 環骨格を持つウアバイン(強心作用)のアグリコン部位であるウアバゲニン(16)の収束的全合成に成功した¹⁶。AB環とD環のアセタールカップリングによる連結、ラジカル環化およびアルドール反応によるC環構築を経て、16を効率的に構築した。

新規高脂血症治療薬として期待されるザラゴジン酸C(17)の全合成を達成した²。ここでは、ラジカル反応を利用して Norrish-Yang 光反応による化学・立体選択的な炭素-水素結合の官能基化を実現した。

全体的に、ここで開発した合成ルートは、極めて独創性が高く、先進性に富み、世界的に高く評価されている。また、全合成で利用したラジカル鍵反応は、多数の極性官能基存在下進行するため、様々な類縁天然物を統一的に全合成する強力な方法論となる。

その他に、ペプチド系天然物であるボゴロール¹⁵・ライソシン²⁰の全合成、ヤクアミドB(18)の完全構造決定と全合成¹⁴を完成させた。



(3) 天然・人工類縁体の合成研究

項目(1)および(2)を応用展開することで、巨大複雑天然物の様々な人工類縁体の構築を実現した。まず、リアノジン(12)の構造類縁

体であり、殺虫・抗補体・免疫抑制など多様な活性を有する4つの巨大複雑天然物(13など)の全合成に成功した¹⁰。

イオンチャネルに対する選択的作用が期待されるタラチサミン⁵およびプベルリン⁸の類縁体、多様な活性が期待されるアガロフランの類縁体¹を調製した。

また、ペプチド系天然物であるポリセオナミドBの天然・人工類縁体の合成と機能評価を推進し、類縁体の疎水性と細胞毒性の正の相関を明らかにした⁹。ペプチド系天然物であるヤクアミドB(18)の14個の人工類縁体の合成と機能評価を推進し、天然物のアミノ酸の立体化学が細胞毒性に与える影響を解明した⁶。このように、本課題において開発した全合成ルートは、特定天然物だけでなく類縁体の全合成へと適用可能であることを示した。

以上のように、我々は、独創的な合成反応・論理・方法論を開発し、数多くの重要かつ多様な生物活性を有する巨大複雑天然物の全合成を達成した。さらに全合成に留まらず、天然・人工類縁体を活用した生物機能解析に関しても、顕著な成果を挙げた。当研究課題で目的としている項目(1)~(3)において、申請書記載の課題だけでなく、それ以外の重要課題も3年間で実現しており、全般的には当初の計画以上の達成がなされた。結果的に、53報の学術論文を出版し、39件の招待講演を行うに至った。これらの成果は、国内外から高い評価を得ており、Mukaiyama Awardおよび長瀬研究振興賞を受賞し、英国王立化学会フェローに選出された。

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53件)

学術論文:46件(全て査読有)

1. H. Fujisawa, T. Ishiyama, D. Urabe, *M. Inoue, "Construction of the Septahydroxylated ABC-Ring System of Dihydro- β -Agarofurans: Application of 6-exo-dig Radical Cyclization," *Chem. Commun.* **2017**, 53, 4073-4076. DOI:10.1039/C7CC00507E
2. T. Kawamata, M. Nagatomo, *M. Inoue, "Total Synthesis of Zaragozic Acid C: Implementation of Photochemical C(sp³)-H Acylation," *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1814-1817. DOI:10.1021/jacs.6b13263
3. K. Masuda, M. Nagatomo, *M. Inoue, "Direct Assembly of Multiply Oxygenated Carbon Chains by Decarbonylative Radical-Radical Coupling Reactions," *Nature Chemistry*, **2017**, 9, 207-212. DOI:10.1038/nchem.2639
4. S. Matsumura, Y. Matsui, M. Nagatomo, *M. Inoue, "Stereoselective Construction of *Anti*- and *Syn*-1,2-diol Structures via Decarbonylative Radical Coupling of α -Alkoxyacyl Tellurides," *Tetrahedron* **2016**, 32, 4859-4866. DOI:10.1016/j.tet.2016.06.056
5. T. Tabuchi, D. Urabe, *M. Inoue, "Construction of the Fused Pentacycle of Talatisamine via a Combination of Radical and Cationic Cyclizations," *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10204-10213. DOI:10.1021/acs.joc.6b01011
6. H. Mutoh, Y. Sesoko, T. Kuranaga, H. Itoh, *M. Inoue, "The Total Synthesis and Functional Evaluation of Fourteen Stereoisomers of Yaku'amide B. The Importance of Stereochemistry for Hydrophobicity and Cytotoxicity," *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4199-4204. DOI:10.1039/C6OB00640J
7. D. Kamimura, M. Nagatomo, D. Urabe, *M. Inoue, "Expanding the Scope of Et₃B/O₂-Mediated Coupling Reactions of O,Te-Acetal," *Tetrahedron* **2016**, 72, 7839-7848. DOI:10.1016/j.tet.2016.04.023
8. K. Hagiwara, T. Tabuchi, D. Urabe, *M. Inoue, "Expedient Synthesis of the Fused Hexacycle of Puberuline C via a Radical-Based Cyclization/translocation/cyclization Process," *Chem. Sci.* **2016**, 7, 4372-4378. DOI:10.1039/C6SC00671J
9. A. Hayata, H. Itoh, S. Matsutaka, *M. Inoue, "Dual Chemical Modification of a Polytheonamide Mimic: Rational Design and Synthesis of Ion-Channel-Forming 48-mer Peptides with Potent Cytotoxicity," *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 3370-3377. DOI:10.1002/chem.201504632
10. M. Koshimizu, M. Nagatomo, *M. Inoue, "Unified Total Synthesis of 3-*epi*-Ryanodol,

- Cinnzeylanol, Cinnassols A and B, and Structural Revision of Natural Ryanodol and Cinnacasol," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2493-2497. DOI:10.1002/anie.201511116
11. K. Masuda, M. Koshimizu, M. Nagatomo, *M. Inoue, "Asymmetric Total Synthesis of (+)-Ryanodol and (+)-Ryanodine," *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 230-236. DOI:10.1002/chem.201503641
12. M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, M. Koshimizu, T. Kawamata, Y. Matsui, D. Urabe, *M. Inoue, "Symmetry-Driven Strategy for the Assembly of the Core Tetracycle of (+)-Ryanodine: Synthetic Utility of a Cobalt-Catalyzed Olefin Oxidation and α -Alkoxy Bridgehead Radical Reaction," *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 222-229. DOI:10.1002/chem.201503640
13. T. Asaba, Y. Katoh, D. Urabe, *M. Inoue, "Total Synthesis of Crotophorbolone," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457-14461. DOI:10.1002/anie.201509160
14. T. Kuranaga, H. Mutoh, Y. Sesoko, T. Goto, S. Matsunaga, *M. Inoue, "Elucidation and Total Synthesis of the Correct Structures of Tridecapeptides Yaku'amides A and B. Synthesis-Driven Stereochemical Reassignment of Four Amino Acid Residues," *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9443-9451. DOI:10.1021/jacs.5b05550
15. T. Yamashita, T. Kuranaga, *M. Inoue, "Solid-Phase Total Synthesis of Bogorol A: Stereocontrolled Construction of Thermodynamically Unfavored (*E*)-2-Amino-2-butenamide," *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2170-2173. DOI:10.1021/acs.orglett.5b00769
16. K. Mukai, S. Kasuya, Y. Nakagawa, D. Urabe, *M. Inoue, "A Convergent Total Synthesis of Ouabagenin," *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3383-3387. DOI:10.1039/C5SC00212E
17. M. Nagatomo, D. Kamimura, Y. Matsui, K. Masuda, *M. Inoue, "Et₃B-Mediated Two- and Three-Component Coupling Reactions via Radical Decarbonylation of α -Alkoxyacyl Tellurides: Single-Step Construction of Densely Oxygenated Carboskeletons," *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765-2769. DOI:10.1039/C5SC00457H
18. S. Yoshioka, M. Nagatomo, *M. Inoue, "Application of Two Direct C(sp³)-H Functionalizations for Total Synthesis of (+)-Lactacystin," *Org. Lett.* **2015**, *17*, 90-93. DOI:10.1021/ol503291s
19. M. Nagatomo, H. Nishiyama, H. Fujino, *M. Inoue, "Decarbonylative Radical Coupling of α -Aminoacyl Tellurides: Single-Step Preparation of γ -Amino and α,β -Diamino Acids and Rapid Synthesis of Gabapentin and Manzacidin A," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1537-1541. DOI:10.1002/anie.201410186
20. M. Murai, T. Kaji, T. Kuranaga, H. Hamamoto, K. Sekimizu, *M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Antibiotic Lysocin E and Its Enantiomeric, Epimeric, and N-Demethylated Analogues," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1556-1560. DOI:10.1002/anie.201410270
21. M. Nagatomo, S. Yoshioka, *M. Inoue, "Enantioselective Radical Alkynylation of C(sp³)-H Bonds Using Sulfoximine as a Traceless Chiral Auxiliary," *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 120-123. DOI:10.1002/asia.201402983
22. H. Todoroki, M. Iwatsu, D. Urabe, *M. Inoue, "Total Synthesis of (-)-4-Hydroxyzinowol," *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8835-8849. DOI:10.1021/jo501666x
23. Y. Amaoka, M. Nagatomo, M. Watanabe, K. Tao, S. Kamijo, *M. Inoue, "Photochemically Induced Radical Alkenylation of C(sp³)-H Bonds," *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4339-4345. DOI:10.1039/C4SC01631A
24. M. Nagatomo, M. Koshimizu, K. Masuda, T. Tabuchi, D. Urabe, *M. Inoue, "Total Synthesis of Ryanodol," *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916-5919. DOI:10.1021/ja502770n
- 総説：計 6 件（全て査読有）
1. *M. Inoue, "Evolution of Radical-Based Convergent Strategies for Total Syntheses of Densely Oxygenated Natural Products," *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 460-464. DOI:10.1021/acs.accounts.6b00475
2. D. Urabe, T. Asaba, *M. Inoue, "Convergent Strategies in Total Syntheses of Complex

Terpenoids," *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207-9231. DOI:10.1021/cr500716f

3. T. Kuranaga, Y. Sesoko, *M. Inoue, "Cu-mediated enamide formation in the total synthesis of complex peptide natural products," *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 514-532. DOI:10.1039/C3NP70103D

〔学会発表〕(計 39 件)

招待講演-国際学会:計 21 件

1. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," The 1st PKU-WuXi AppTec Symposium of Organic Chemistry, Peking University, Beijing, China, October 22, 2016.
2. M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of Peptide Natural Products," The 8th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Biomolecule-Based Medicinal Science: Featuring Mid-Size Drugs, Osaka, Japan, January 21, 2016
3. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 16th Tetrahedron Symposium Asia Edition, Shanghai, China, November 12, 2015.
4. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 45th World Chemistry Congress (IUPAC-2015), Busan, Korea, August 10, 2015.
5. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 7th Pacific Symposium on Radical Chemistry, Singapore, July 15, .
6. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 2nd EOC Symposium, Nankai University, Tianjin, China, July 12, 2015.
7. M. Inoue, "Total Synthesis, Functional Analysis and Biological Evaluation of Antibiotic Peptide Natural Products", 24th American Peptide Symposium, Orlando, USA, June 21, 2015.
8. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Bürgenstock Conference, Brunnen, Switzerland, May 1, 2015.
9. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 24th

French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Lyon, France, September 15, 2014.

10. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," XVI NOST-Organic Chemistry Conference, Agra, India, April 5, 2014.

招待講演-国内学会・学術講演会:計 18 件

1. 井上将行, "ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化," 天然物談話会, 東映ホテル(新潟県, 南魚沼郡, 湯沢町), 2016年7月8日
2. 井上将行, "ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化," 公益財団法人乙卯研究所 創立 100 周年記念講演会, 川崎, 2015年10月10日
3. 井上将行, "ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化," 第 31 回有機合成化学セミナー, 休暇村志賀島, 福岡, 2014年9月19日

〔図書〕(計 1 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

東京大学大学院薬学系研究科有機反応化学
教室ホームページ

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

井上 将行 (INOUE, Masayuki)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号: 70322998

(3)連携研究者

占部 大介 (URABE, Daisuke)
東京大学・大学院薬学系研究科・講師
研究者番号: 80503515
長友 優典 (NAGATOMO, Masanori)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号: 70634161
倉永 健史 (TAKEFUMI, Kuranaga)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号: 70625201