

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 23 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26750363

研究課題名(和文) イオンチャネルを形成するヘテロ二量体型多環性天然有機化合物の合成と機能制御

研究課題名(英文) Studies on the synthesis and bioactivity of ion-channel-forming heterodimeric natural products

研究代表者

瀧川 紘 (Takikawa, Hiroshi)

東京工業大学・理学院・助教

研究者番号：70550755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：アントラキノンとキサントンとから構成された複合型天然物には、自己集積することによって独特なイオンチャネルを形成し、様々な生物活性を発現するものが存在する。本研究では、将来的な活性発現機構の解明や構造活性相関研究をを念頭に、こうした天然物の化学合成を検討した。すなわち、アクレモキサントンAを標的化合物とする合成研究を進めた結果、このもののABCDEF環に相当する8環性化合物の合成に成功した。また、この合成研究を通じ、橋頭位に生じたカチオン種やアニオン種を活用した新しい化学反応の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Among a numerous dimeric natural products derived from anthraquinones and xanthenes, the doubly-linked heterodimers have attracted broad interests. These compounds exhibit potent cytotoxic activity by formation of non-selective ion channel. We became interested in the synthesis of acremoxanthone A, and paid initial attention to the construction of the polycyclic structure, including the unique bridged bicyclic structure. Along these lines, this study has revealed a convergent approach to construct the ABCDEF ring system. The key steps include: (1) an effective construction of the bicyclo[3.2.2]nonane skeleton, (2) protocol for generating the bridgehead anion and trapping, and (3) 1,3-dipolar cycloaddition of a nitrile oxide to the internal alkene.

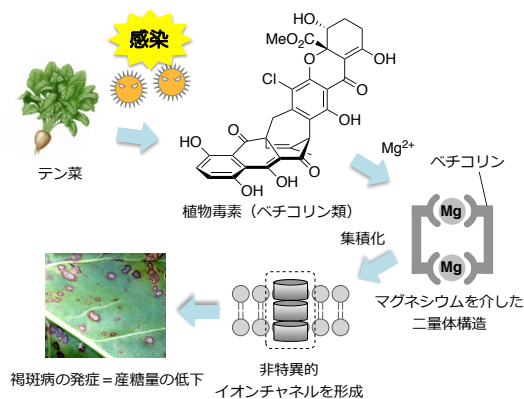
研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物合成 アントラキノン キサントン イオンチャネル

1. 研究開始当初の背景

テンサイ褐斑病は、病原性真菌 *Cercospora beticola* が感染とともに植物毒素を放出し、生育期のテンサイの葉や葉柄に褐色の病斑が発生する病害である。発症後、病気の進行により枯死した葉は再生するものの、このとき根中糖分が大きく減少し、収量が激減するため、世界中のテンサイ栽培地域において深刻な経済的影響を及ぼしている。我が国においても、生育期にあたる夏季が高温多湿な北海道では栽培開始当初から発生が確認されており、その解決は急務である。

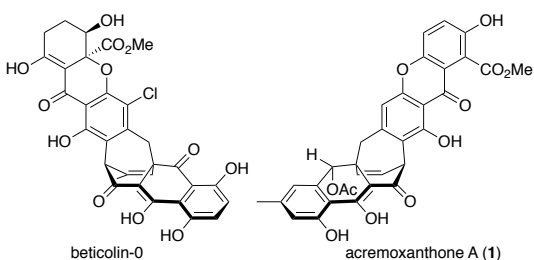
植物毒素の主成分はベチコリンと呼ばれる七環性化合物である。このものは集積化することによって細胞膜貫通型の非特異的イオンチャンネルを形成し、細胞毒性の発現を引き起こす。このメカニズムを阻害する方法を開発することができれば、一般的な農業に代わる新しい防除法の確立に繋がること期待される。



2. 研究の目的

ベチコリン類は *Cercospora beticola* が産生する二次代謝産物であり、0 から 19 までの 20 種類の類縁体が存在するテンサイ褐斑病の原因物質である。構造的には、本化合物はキサントンとアントラキノンのヘテロ二量体型天然物であり、両ユニットが核間位を含む 2ヶ所で連結することにより特徴的なビシクロ構造を形成している。

研究代表者は、ベチコリン類が独特な架橋型多環式構造を有する非ペプチド性イオンチャンネルであることに興味を抱き、本化合物の化学合成を基盤としたチャンネル機能の解析と制御を目指し、研究を開始した。本研究

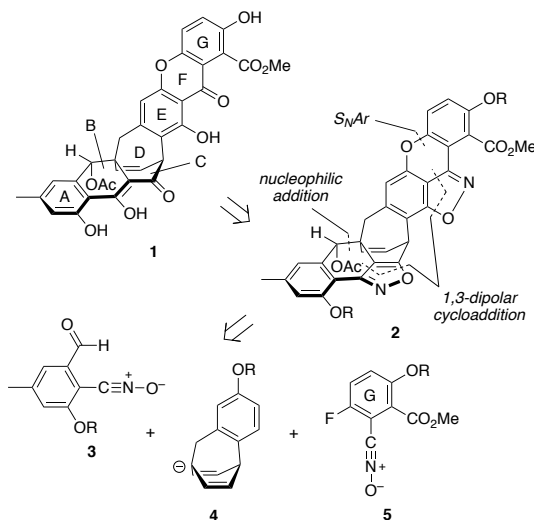


ではまず、ベチコリン類と同様の骨格を有するアクレモキサントンA (1) の合成研究を行った。

3. 研究の方法

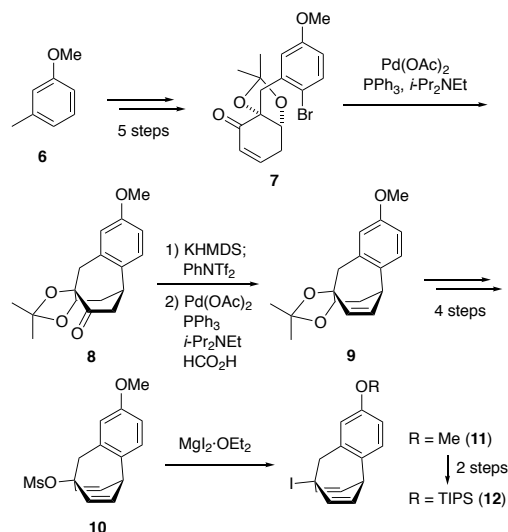
抗生物質アクレモキサントンA (1) は、アントラキノンとキサントンとが2箇所て結合した複雑な7環性骨格を有する芳香族ポリケチド系天然有機化合物である。研究代表者らは、その特徴的な構造に興味を持ち、その合成研究を行なっている。合成上の問題は、核間位を含む4つの不斉中心の立体制御、ならびにビシクロ[3.2.2]ノナジエンの構築、が挙げられる。

以下に逆合成解析を示す。すなわち、まず、1の前駆体としてビスイソオキサゾール2を想定し、さらにこれを三つのフラグメント3-5に分割した。ここで、ビシクロ構造を含むABCDE環の構築には、橋頭位アニオン4のアルデヒド3への付加反応、およびニトリルオキシドの付加環化反応を活用することにした。また、EFG環の構築には、ニトリルオキシド5の付加環化反応およびS_NAr反応を想定した。

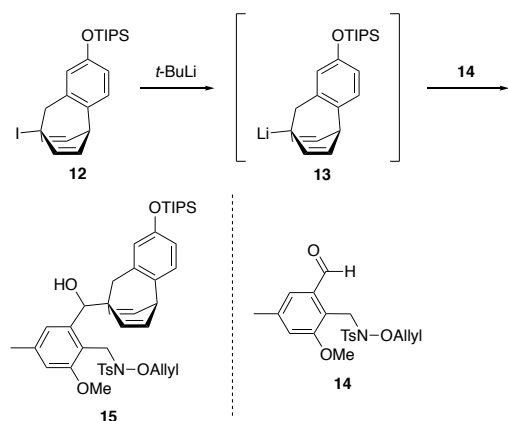


4. 研究成果

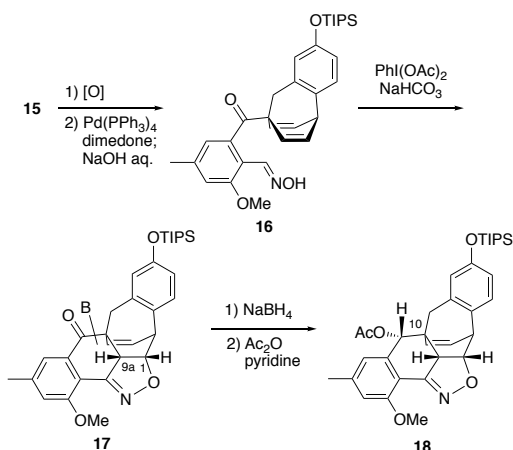
まず、市販の化合物6から合成したヨージド12を合成した。すなわち、まず、アニソール6から5工程で合成したエノン7に対して触媒量の酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン、ジイソプロピルエチルアミンを作用させ、望みの7-endo環化体8を主生成物として得た。つづいて、この8を対応するエノールトリフラートに変換した後、トリフルオロオキシ基を還元的に除去することによって、アルケン9とした。得られた9から4工程の変換によってメシラート10を合成し、この10にヨウ化マグネシウムのジエチルエーテル錯体を用いたところ、橋頭位のヨウ素化が進行し、ヨージド11が得られた。最後にフェノール性水酸基の保護基をかけ替えることによってヨージド12を合成した。



続いて、得られた **12** に対し、*t*-BuLi を作用させることによって対応するリチウム種 **13** を発生させ、アルデヒド **14** に対する求核付加反応を行なった。当初、この反応の再現性は乏しかったが、温度条件を厳密に制御することによって、再現性よく、高収率で付加体 **15** を与えた。



得られたアルコール **15** を用い、B 環の構築を検討した。すなわち、まず、**15** から 2 段階を経てオキシム **16** に変換した。この **16** に対



し、PhI(OAc)₂ と NaHCO₃ とを作用させたところ、発生したニトリルオキシドが C1-9a 位アルケンとの分子内 1,3-双極付加環化反応を起こし、イソオキサゾリン **17** を与えた。次に、C10 位カルボニル基をジアステレオ選択的に還元した後、生じた水酸基をアセチル化し、アセタート **18** に導いた。現在、全合成に向け、FG 環の構築について検討中である。

5. 主な発表論文等 (研究代表者は下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① “Synthetic Study on Acremoxanthone A: Construction of Bicyclo[3.2.2]nonane CD Skeleton and Fusion of AB Rings”, Y. Hirano, K. Tokudome, H. Takikawa, K. Suzuki, *Synlett* **2017**, 28, 214. 査読有り DOI: 10.1055/s-0036-1588600
- ② “Synthesis of β -Hydroxynaphthoate Derivatives from Ketodioxinones via Benzyne Acyl-Alkylation and Aldol Condensation Cascade”, H. Takikawa, A. Nishii, K. Suzuki, *Synthesis* **2016**, 48, 3331. 査読有り DOI: 10.1055/s-0035-1562514
- ③ “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”, H. Takikawa, Y. Ishikawa, Y. Yoshinaga, Y. Hashimoto, K. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, 89, 941. 査読有り
- ④ “Concise Total Syntheses of Amphidinolides C and F”, G. Valot, D. Mailhol, C. S. Regens, D. P. O’Malley, E. Godineau, H. Takikawa, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 2398. 査読有り DOI: 10.1002/chem.201405790
- ⑤ “Isoxazole Platform for Polyketide Assembly: Cycloaddition of Stable Benzonitrile Oxides to Stable ortho-quinone Mono-acetals and Dehydrogenation”, H. Takikawa, Y. Hashimoto, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 1607. 査読有り DOI: 10.1246/cl.140574

[学会発表] (計 23 件)

- ① 「抗生物質アクレモキサントンの全合成研究」、中小原 大志・平野 陽一・瀧川 紘、鈴木 啓介、日本化学会第 97 春季年会、2017年3月18日、慶應義塾大学日吉キャンパス (横浜)
- ② 「抗生物質テトラセノマイシン類の不斉全合成」、佐藤 翔吾・阪田 慶一郎、橋本 善光、瀧川 紘、鈴木 啓介、第 58 回天然有機化合物討論会、2016年9月15日、東北大学百周年記念会館川内はぎホール、川内北キャンパス (仙台)
- ③ 「高度に酸化された複雑な多環性芳香族ポ

リケチドの合成研究」、瀧川 紘、第 5 1
回天然物化学談話会、2016 年 7 月 6 日、湯
沢東映ホテル（新潟）

〔図書〕（計 2 件）

- ① “新しいペプチド修飾法：アシルほう酸
MIDA エステルを用いるアミド化反応”、
瀧川 紘、ファルマシア(6月号)、日本薬
学会, p. 576 (2015)、査読有
- ② “第 18 章不安定中間体の合成と反応 18.4
ベンザインおよび α -キノジメタン”、鈴木
啓介・瀧川 紘、有機合成実験法ハンドブ
ック, 丸善, pp. 488-494 (2015)、査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧川 紘 (TAKIKAWA HIROSHI)

東京工業大学・理学院・助教

研究者番号：70550755