

令和元年5月13日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05074

研究課題名(和文) 含窒素大員環構造をもつ創薬リード天然物の全合成

研究課題名(英文) Total Synthesis of Nitrogen-containing Macrocyclic Natural Products Useful for Drug Discovery

研究代表者

畑山 範 (HATAKEYAMA, Susumi)

長崎大学・先端創薬イノベーションセンター・教授

研究者番号：20143000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：特異な含窒素大員環構造と生物活性を持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、ラジカル反応に基づく新たな骨格構築法を開発し、標的化合物として設定したハリクロニンAの形式合成に成功した。マリネオシンA、Bに関しては、重要前駆体スピロラクタムの有用な合成法を開発し、また、テルモリド天然物に関しては、アミノ酸部を除くC4-C9部とC10-C21部からなる全炭素鎖の立体制御合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、特異な含窒素大員環構造と抗腫瘍活性や抗菌活性や抗線虫活性などの顕著な生物活性を持つ天然物を合成標的としており、医薬開発に繋がる多様な分子の供給という観点から、社会的意義を持つ。また、本基盤研究期間中に開発した連続的なタンデムラジカル反応を基軸とするピシクロ環合成法やキナルカロイドを有機触媒として用いる不斉反応に基づくポリプロピオネートの一般合成法は、これまでに前例がなく、学術的意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：We have studied on the total synthesis of natural products having intriguing nitrogen-containing macrocyclic structures and biological activities useful for drug discovery. As a result, we have achieved the formal synthesis of haliclونin A. In addition, we have developed a useful method for the preparation of the key precursor for the synthesis of marineosins A and B. We have also developed highly stereocontrolled routes to C4-C9 and C10-C21 fragments of thermolide family of natural products.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 天然物 全合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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、微量成分や類似した化合物の混合物であることなどから、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。疾病の分子機構の解明に基づく創薬が強く望まれている現在、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、特異な含窒素大員環構造と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の供給が困難な状況にあるハリクロニン A、マリネオシン A、B およびテルモリド天然物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と多様な誘導体合成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。

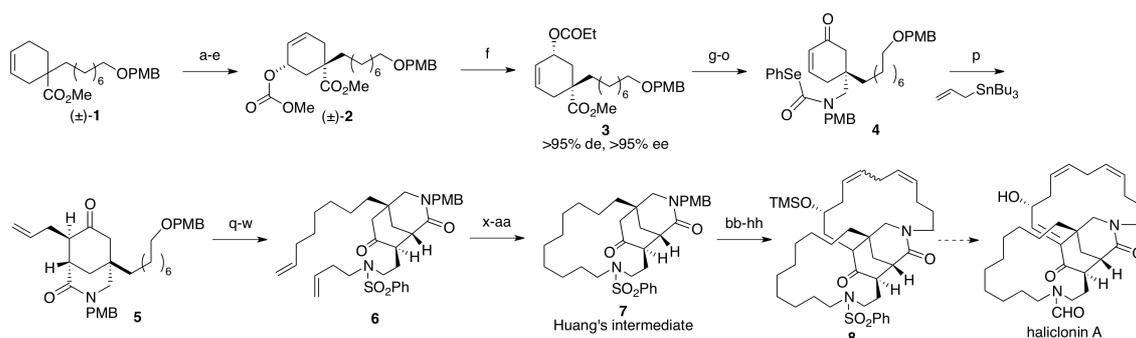
3. 研究の方法

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、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 に関しては、ピロールと δ -ラクトン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、オキサザスピロ[4.5]デセン部を形成し、全合成を達成する。テルモリド天然物についても、ポリプロピオナート構造単位の C10-C21 部を立体選択的に合成後、C4-C9 部およびアラニン部と連結し全合成を達成する。

4. 研究成果

(1) ハリクロニン A の形式合成

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、新規なピシクロ[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、ピシクロ骨格構築法を開発し、3 環性重要中間体 7 の合成に成功した。まず、ラセミ化合物 1 から導いた 2 に Trost らの不斉アリル位アシロキシ化反応を適用し、高ジアステレオおよび高エナンチオ選択的に 3 を合成した。さらに、3 から 9 段階で 4 とした後、V-40 とアリルスズを用いるラジカル環化反応を行い、ピシクロ[3.3.1]アザノナノン骨格をもつ 5 を高立体選択的に得た。次に、5 から還元的アミノ化、西澤-Grieco 法による末端 2 重結合の導入を経て 6 を得、閉環メタセシス反応、還元を行い、Huang らの既知中間体 7 の合成に成功した。ここにおいて、ハリクロニンの形式合成を達成した。その後、8 まで到達しており、全合成達成まで残り数工程である (図 1)。



Reagents: (a) KOH; (b) I₂, KI, NaHCO₃; (c) DBU; (d) NaOMe; (e) MeOCCl; (f) (allylPdCl)₂, (S,S)-DACH-phenyl-Trost ligand, EtCO₂H; (g) NaOMe; (h) TBSCl; (i) DIBAL; (j) Swern; (k) PMBNH₂, NaBH₃CN; (l) triphosgene; (m) (PhSe)₂, NaBH₄; (n) HF; (o) SO₃·py, Et₃N, DMSO; (p) V-40, allylstannane; (q) NaBH₄; (r) TBSCl; (s) OsO₄, NaIO₄; (t) CH₂=CH(CH₂)₂NH₂, NaBH₃CN; (u) PhSO₂Cl; (v) DDQ; (w) o-NO₂C₆H₄SeCN, PBu₃, then aq H₂O₂; (x) Grubbs 1st; (y) H₂, Pd/C; (z) TBAF; (aa) Dess-Martin; (bb) CAN; (cc) CSA, quinoline, (Z)-hepta-3,6-dienal; (dd) Et₃SiH, TFA; (ee) OHCCO₂Et, NaHMDS; (ff) NaBH₄; (gg) Bu₃SnCH₂CH=CH₂, TMSOTf; (hh) Grubbs 1st.

図 1: ハリクロニン A の形式合成

(2) 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。本研究では、ピロールを含むコア骨格を有する重要中間体 13 の量的合成法を確立し、その後スピロイミナル環部の構築を行った。すなわち、(S)-プロピレンオキシドから不飽和 δ -ラクトン 9 に変換後、ビニル基の 1,4-付加に続くアルデヒド体とのアルドール反応からなるワンポット 3 成分連結反応により、11 を高立体選択的に合成した。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 12 へ変換した。その後、12 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大環状骨

格を有する三環性ラクトン **13** に導くことができた。続いて、**13** に $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OCH}_2\text{OBn}$ を付加させヘミアセタール **14** を得、メチルアセタール化、脱ベンジル化、酸化を行い、アルデヒド **15** へ導いた。ここで、**15** に対してアセトニトリルの求核付加を試みたところ、**16** が 2:1 のエピマー混合物として得られた。この混合物を分離後、主生成物をメチルエーテル化、ニトリルの加水分解に付し、カルボアミド **17** を得た。これを $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で処理しスピロラクタム **18** に導いた。マリネオシン A と B の合成達成まで、残すところ **18** の立体化学の確認とピロールの導入のみである (図 2)。

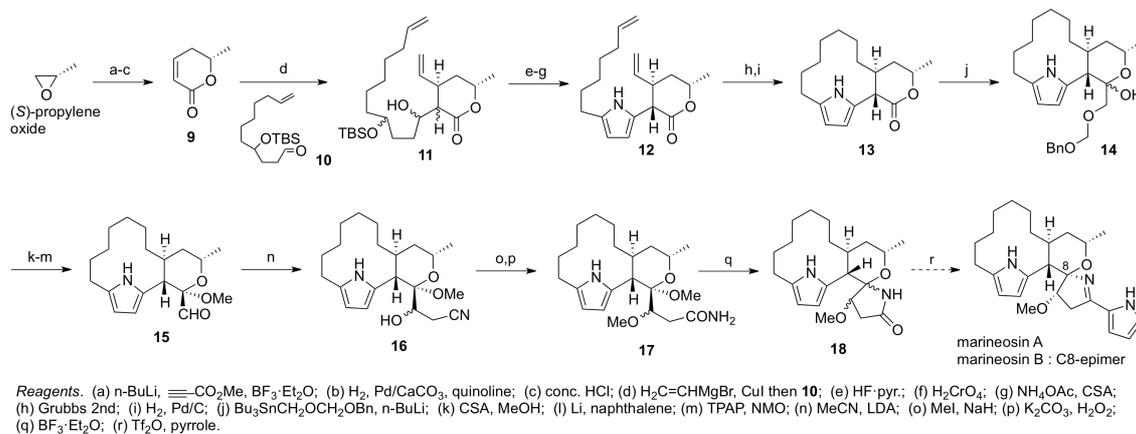


図 2：マリネオシンの合成研究

(3) テルモリド天然物の合成研究

テルモリド A-F は、真菌 *Talaromyces thermophilus* が産生する PKS-NRPS (polyketide synthetase-nonribosomal peptide synthetase) ハイブリッド天然物であり、D-アラニンあるいは D-バリンを含む 13 員環マクロラクタム-ラクトンとポリプロピオネート単位からなる特異な構造を有している。その中で、テルモリド A と B は代表的な抗線虫薬であるストロメクトールに匹敵する強力な活性を示すことから、新たな抗線虫薬開発のリードとして期待が持たれている (図 3)。

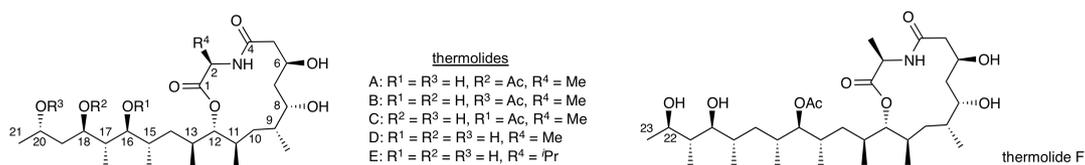
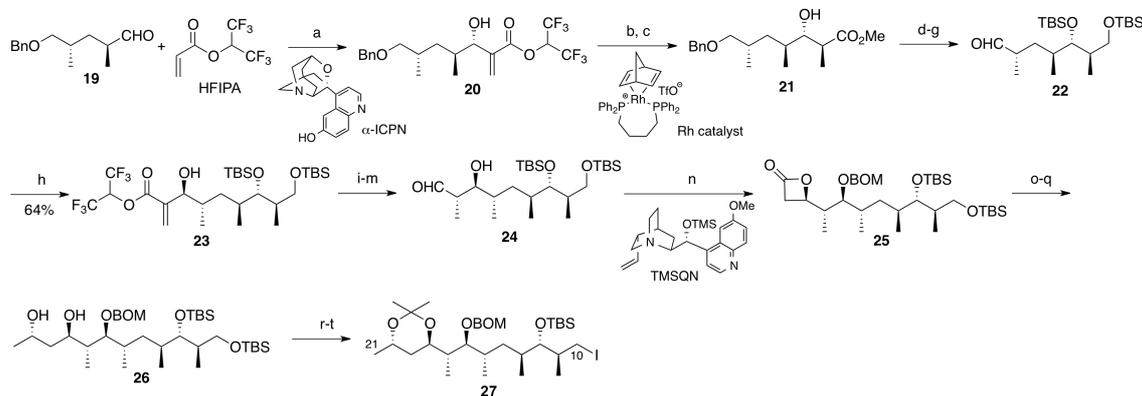


図 3：テルモリド天然物

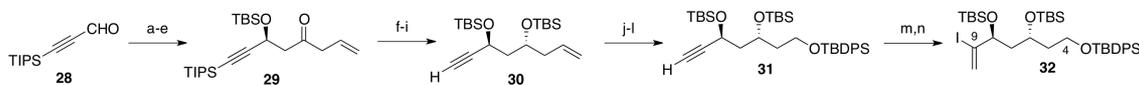
本研究では、まず、独自に開発したシンコナルカロイド触媒不斉森田-Baylis-Hillman 反応とジアステレオ選択的水素化を組み合わせたポリプロピオネート構造単位の立体制御構築法に基づく方法論で、**19** から出発し、**22**、**24**、**25** を経て C10-C21 部の立体制御合成を達成した (図 4)。



Reagents. (a) $\alpha\text{-ICPN}$, HFIPA; (b) MeOH , NaHCO_3 ; (c) Rh catalyst, H_2 , CH_2Cl_2 ; (d) LiAlH_4 ; (e) TBSOTf , 2,6-lutidine; (f) H_2 , Pd/C ; (g) DMPI , NaHCO_3 ; (h) $\alpha\text{-ICPN}$, HFIPA; (i) MeOH , NaHCO_3 ; (j) Rh catalyst, H_2 ; (k) BOMCl , Pr_2NEt ; (l) LiAlH_4 ; (m) DMPI , NaHCO_3 ; (n) TMSQN , LiClO_4 , AcCl , Pr_2NEt ; (o) $\text{NHMe}(\text{OMe})\text{-HCl}$, Et_2AlCl ; (p) MeLi ; (q) $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$, AcOH ; (r) CSA , MeOH ; (s) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, acetone, PPTS , then EtOH ; (t) I_2 , PPh_3 , imidazole.

図 4：C10-C21 部の合成

一方、アルデヒド **28** の Brown 不斉アリル化から出発して 5 段階でケトン **29** を得、さらにアンチ選択的還元を経てビス TBS 体 **30** を合成した。次に、**31** に変換後、モリブデン触媒を用いるヒドロスタニル化に続いてヨウ素化を行い、C4-C9 部であるビニルヨウ素体 **32** を得た。これにより本天然物類のアミノ酸部を除く全炭素鎖の合成を達成した (図 5)。



Reagents. (a) (-)-Ipc₂BOMe, allylMgBr; (b) TBSCl, imidazole; (c) OsO₄, NaIO₄; (d) allylMgBr; (e) PCC; (f) HF; (g) NMe₂BH(OAc)₃, AcOH; (h) TBAF; (i) TBSCl, imidazole; (j) OsO₄, NaIO₄; (k) NaBH₄; (l) TBDPSCl, imidazole; (m) MO(CO)₃(tBuNC)₃, ^tBu₃SnH, hydroquinone; (n) I₂.

図 5 : C4-C9 部の合成

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Tatsuya Nishimaru, Kohei Eto, Keita Komine, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of Lajollamycin B, *Chem. Eur. J.*, DOI: 10.1002/chem.201901069, 査読有

Jun Ishihara, Yuka Ohzono, Kengo Oka, Yasuhiro Urayama, Susumi Hatakeyama, Bimetallic Lewis Acid Template-Mediated Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reactions of 4-Siloxy-2,4-pentadienols, *Heterocycles*. DOI: 10.3987/COM-18-S(F)54, 査読有

Jun Ishihara, Fuma Usui, Tomohiro Kurose, Tomohiro Baba, Yasunori Kawaguchi, Yuki Watanabe, Susumi Hatakeyama, Synthetic Studies on Spirolides A and B: Formation of the Upper Carbon Framework Based on a Lewis Acid Template-Catalyzed Diels-Alder Reaction, *Chem. Eur. J.*, **25**, 1543-1552 (2019). DOI: 10.1002/chem.201804977, 査読有

Hikaru Yoshimura, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Synthetic Study of Thermolides: Stereoselective Construction of the C10-C21 Fragment, *Heterocycles*, **97**, 702-707 (2018). DOI: 10.3987/COM-18-S(T)54, 査読有

畑山 範, 生物活性天然物の立体制御全合成, *薬学雑誌*, **138**, 191-209 (2018). DOI: 10.1248/yakushi.17-00187, 査読有

Keisuke Takahashi, Rintaro Harada, Yurika Hoshino, Taichi Kusakabe, Susumi Hatakeyama, Keisuke Kato, Formal synthesis of tirandamycin B, *Tetrahedron*, **73**, 3548-3553 (2017). DOI: 10.1016/j.tet.2017.05.042, 査読有

Satoshi Mizuta, Hiroki Otaki, Ayako Kitagawa, Kanami Kitamura, Yuki Morii, Jun Ishihara, Kodai Nishi, Ryo Hashimoto, Toshiya Usui, Kenya Chiba, *Org. Lett.*, **19**, 2572-2575 (2017). DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00887, 査読有

Hikaru Yoshimura, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Stereoselective Construction of Entire Diastereomeric Stereotetrads Based on an Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, 2719-2729 (2017). DOI: 10.1002/ejoc.201700337, 査読有

Jun Ishihara, Shingo Tojo, Takuya Makino, Hiroshi Sekiya, Akiko Tanabe, Mitsutaka Shiraishi, Akio Murai, Susumi Hatakeyama, Concise Formation of Spirocyclic Compounds for Marine Phycotoxins, *Heterocycles*, **95**, 422-444 (2017). DOI: 10.3987/COM-16-S(S)34, 査読有

Asmaa Said Ali Yassen, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Enantioselective Protecting-Group-Free Synthesis of (+)-9,10-Dihydroecklonialactone B, *Heterocycles*, **94**, 59-63 (2017). DOI: 10.3987/COM-16-13602, 査読有

[学会発表](計 37 件)

西丸達也, 江藤康平, 小嶺敬太, 畑山 範, 石原 淳, ラジヨラマイシン B の全合成と構造訂正, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年.

森井優樹, 菅 晃久, 山元 広平, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳, 大環状スピロイミナールアルカロイド, マリネオシン類の合成研究, 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2018 年.

岡 賢吾, 淵 駿介, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳, 抗腫瘍活性マクロリド天然物イグジグオリドの合成研究, 第 48 回複素環化学討論会, 2018 年.

福島大貴, 坂井良輔, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳, セコラフタン型シテルペン, クルチオリドの合成研究, 第 48 回複素環化学討論会, 2018 年.

浦山泰洋, 小嶺敬太, 保坂 拓, 山下裕貴, 福田 隼, 石原 淳, 畑山 範, タンデムラジカル反応を基軸とするハリクロニン A の形式合成, 第 60 回天然有機化合物討論会, 2018 年.

森井優樹, 菅 晃久, 山元広平, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳, 大環状スピロイミナール天然物, マリネオシン類の合成研究, 第 28 回万有福岡シンポジウム, 2018 年.

浦山泰洋, 小嶺敬太, 保坂 拓, 山下 裕貴, 石原 淳, 畑山 範, ハリクロニン A の形式合成, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年.

森井優樹, 菅 晃久, 山元広平, 石原 淳, 畑山 範, スピロイミナール骨格を有するアルカロイド, マリネオシン A および B の合成研究, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年.

Jun Ishihara, Progress toward the Total Synthesis of Spirolide B, a Macrocyclic Marine Phycotoxin; The 18th Florida Heterocyclic and Synthetic Conference (FloHet 2018), 2018 年.

石原 淳, 仲達 偲乃, 渡邊 由貴, 大園 侑花, 浦山 泰洋, 岡 賢吾, 畑山 範, Lewis 酸テンプレートに触媒とする不斉 Diels-Alder 反応の開発, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年.

山中未歩, 仲達徳乃, 渡邊由貴, 畑山 範, 石原 淳, 海産毒ギムノジミンの合成研究, 第 47 回複素環化学討論会, 2017 年 .

浦山泰洋, 小嶺敬太, 保坂 拓, 山下 裕貴, 石原 淳, 畑山 範, 大環状アルカロイド天然物ハリクロニン A の合成研究, 第 59 回天然有機化合物討論会, 2017 年 .

Jun Ishihara, Fuma Usui, Tomohiro Kurose, Shino Nakadachi, Yasunori Kawaguchi, Susumi Hatakeyama, Progress toward the Total Synthesis of Spirolide, a Macrocyclic Marine Phycotoxin, 26th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2017 年 .

碓井風馬, 黒瀬朋浩, 川口康徳, 畑山 範, 石原 淳, 海産毒天然物スピロリド B の合成研究, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 .

菅 晃久, 山元広平, 石原 淳, 畑山 範, マリネオシン A, B の合成研究, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 .

吉村 光, 石原 淳, 畑山 範, 不斉森田-Baylis-Hillman 反応を活用するポリプロピオネート構築, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016 年 .

小嶺敬太, 保坂 拓, 山下裕貴, 石原 淳, 畑山 範, タンデムラジカル環化反応を基盤としたハリクロニン A の合成研究, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016 年 .

松本 萌, 岩崎 瞳, 富澤 慧, 西丸達也, 石原 淳, Jacques Eustache, 畑山 範, ツガシン cmc-A の合成研究, 第 58 回天然有機化合物討論会, 2016 年 .

Jun Ishihara, Shino Nakadachi, Yuki Watanabe, Susumi Hatakeyama, Lewis acid template-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction and its application to natural product synthesis, 25th French-Japanese Symposium of Medicinal and Fine Chemistry, 2016 年 .

松本 萌, 岩崎 瞳, 富澤 慧, 西丸達也, 石原 淳, Jacques Eustache, 畑山 範, ツガシン cmc-A の合成研究, 第 26 回万有福岡シンポジウム, 2016 年 .

[図書] (計 2 件)

畑山 範, シーエムシー出版, 不斉森田-Baylis-Hillman 反応を活用する創薬リード天然物の合成, 有機分子触媒の開発と工業利用 (秋山隆彦 監修), 2018, 305-313.

畑山 範, 化学同人, 有機分子触媒の化学: モノづくりのパラダイムシフト, 日本化学会編, 2016, 83-89.

[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) 研究分担者

研究分担者氏名: 石原 淳

ローマ字氏名: ISHIHARA, Jun

所属研究機関名: 長崎大学

部局名: 医歯薬学総合研究科 (薬学系)

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 80250413