

令和元年5月21日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08156

研究課題名(和文)3種のラジカル分子間C-C結合形成を鍵とする核酸系天然物の収束的合成戦略の開発

研究課題名(英文) Development of convergent synthetic strategies for nucleoside antibiotics based on the key three radical intermolecular C-C bond formations

研究代表者

長友 優典 (Nagatomo, Masanori)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・講師

研究者番号：70634161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：核酸塩基を有する求核的なアルコキシ炭素ラジカル種を、エノン、オキシム、およびアルデヒドで捕捉する3種の分子間炭素-炭素[C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)]結合形成反応(Method I, II, III)を開発した。また、その開発途上で第4の反応系式であるラジカル-ラジカルカップリング反応(Method IV)を開発した。開発した4つの反応系式を活用し、核酸系天然物であるポリオキシン類の網羅的全合成やヒキジマイシンのポリオール構造構築などを達成した。本アルコキシ炭素ラジカル種を介した炭素-炭素結合形成反応は、穏和な中性条件下、高化学選択的に進行する為、有機合成化学の観点から極めて有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ポリオキシン類およびヒキジマイシンに代表されるヌクレオシドを母核構造として含む核酸系天然物の収束的合成戦略の確立を目指した。本研究過程で得られる成果はヌクレオシド合成化学の発展に大きく寄与する。また、核酸系天然物は抗がん、抗ウイルス、抗菌活性等の多彩な生物活性を有している。したがって本研究は、長期的には新たな医・農薬品のリード化合物の発見へと寄与し、広範な科学技術・公衆衛生分野に大きな影響を与える基礎研究である。

研究成果の概要(英文)：Polyoxins J (1a) and L (1b) are important nucleoside antibiotics. The complex and densely functionalized dipeptide structures of 1a and 1b contain thymine and uracil nucleobases, respectively. We report the unified total synthesis of 1a, 1b, and their artificial analogues 1c and 1d with trifluorothymine and fluorouracil structures. Decarbonylative radical coupling between alkoxyacyl tellurides and achiral glyoxylic oxime ether led to chemo- and stereoselective construction of the ribonucleoside amino acid structures of 1a-d without damaging the preinstalled nucleobases. The high applicability of the radical-based methodology was further demonstrated by preparation of the trihydroxynorvaline moiety of 1a-d. The two amino acid fragments were connected and elaborated into 1a-d (longest linear sequence: 11 steps). Compounds 1a and 1b assembled in this way exhibited potent activity against true fungi, while only 1d was active against Gram-positive bacteria.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：有機合成 全合成 核酸系天然物 ラジカル反応 高酸化度天然物 二量化 テルリド 人工類縁体

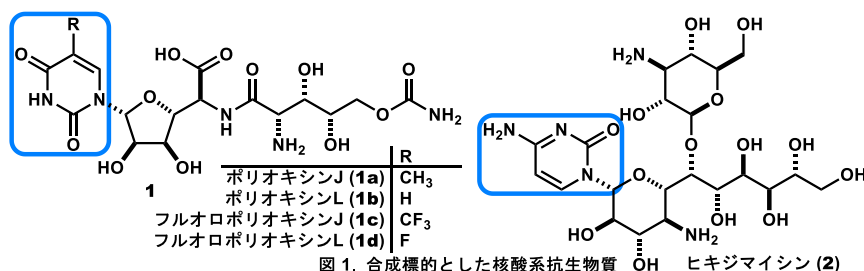
## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヌクレオシドやヌクレオチドは遺伝情報の保存・発現を司る DNA や RNA の構成成分である。また、補酵素や細胞内情報伝達物質としての機能や、細胞内代謝やエネルギー供与等にも関与し、多彩かつ重要な役割を担っている。核酸系天然物にはこれらの機能に関連した多種多様な生物活性を有する化合物が多いことから、本天然物群は抗がん、抗ウイルス、抗菌、抗真菌薬の開発を行う上で格好のリード化合物である。また、核酸系天然物には核酸塩基、糖、アミノ酸、リン酸等が縮合した高度に極性官能基化された特異な構造を有するものが多く存在し、これまでに多くの合成研究が行われている。しかしながら、反応性の高い核酸塩基(含窒素芳香環)を含む基質に対しては、従来の合成法では使用できる化学反応は限定されるため、核酸塩基の保護・脱保護に多工程を費やしてきた。また、合成終盤での核酸塩基の導入も官能基許容性の観点から困難であり、未だ多くの課題を残していた。

### 2. 研究の目的

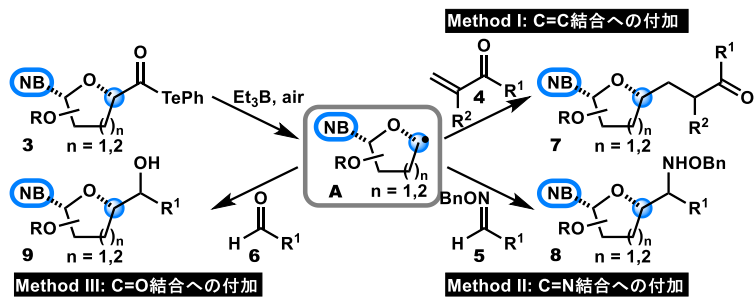
本研究では、ポリオキシン類(1a-d)およびヒキジマイシン(2)に代表される、ヌクレオシドを母核構造として含む核酸系



天然物の収束的・網羅的・網羅的合成戦略の確立を目指した(図 1)。本研究過程で得られる成果はヌクレオシド合成化学の発展に大きく寄与する。また、核酸系天然物は抗がん、抗ウイルス、抗菌活性等の多彩な生物活性を有している。したがって本研究は、長期的には新たな医・農薬品のリード化合物の発見へと寄与し、広範な科学技術・公衆衛生分野に大きな影響を与える基礎研究である。

### 3. 研究の方法

1.  $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカル種を介した C-C 結合形成反応は、穏和な中性条件下、高化学選択的に進行する為、有機合成化学の観点から極めて有用である。鍵工程として、その分子構造に核酸塩基を有する  $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド **3** を、 $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカル種 **A** の前駆体として用いる 3 種の分子間炭素-炭素 [C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)] 結合形成反応 (Method I, II, III) を設定した(図 2)。すなわち、分子構造に核酸塩基(NB)を有する **3** から生じる、求核的な **A** をエノン **4**、オキシム **5**、およびアルデヒド **6** で捕捉する 3 種の分子間 C-C 結合形成反応(Method I, II, III)を開発する。



2. 開発した 3 種の Method I, II, III を応用展開し、ポリオキシン類(1a-d)、およびヒキジマイシン(2)の収束的・網羅的・網羅的合成戦略を確立する。

### 4. 研究成果

#### 1. ポリオキシン類(1a-d)の全合成

ポリオキシン J/L(1a/b)は *S. cacaoi* より単離された、抗真菌活性を持つ核酸系天然物である。またフルオロポリオキシン L(1d)は、フッ素原子で修飾された核酸塩基を、ポリオキシン産生菌培地に対して人為的投与することにより生合成されたポリオキシン類縁体であり、1c は、1a/b 同様の抗真菌活性に加えて、抗菌活性を示すことが報告されている。1a/b/d は共通の骨格を有し、C5 位の置換様式のみが異なる。一方で、トリフルオロメチル(CF<sub>3</sub>)基を有する化合物には、興味深い生物活性を示すものが数多く知られている。そこで我々は、より強力な生物活性を有するポリオキシン類縁体の創出を志向し、C5 位を CF<sub>3</sub> 基で置換したフルオロポリオキシン J(1c) を新たに設計した。有用な医薬品候補化合物となりうる 1a-d の効率的な全合成法の開発は、創薬上極めて重要な課題となる。我々は、Method B を鍵 C-C 結合形成反応とする、1a-d の統一的な全合成を達成した。まず、C5 位に各種置換基を有する  $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド **3a-d** とオキシム **5a** を、Method B を用いて C4'-C5' 結合を形成するように連結した。その結果、反応性

の高い核酸塩基を損なうことなく、成績体 **8a-d** を良好な収率でそれぞれ得た。この際 **5a** 上の不斉補助基の影響により、**8a-d** の C5' 位に新たに生じる立体化学を高度に制御できた。同様に L-酒石酸由来の  $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド **3e** と **5a** を、Method B を用いて C2''-C3'' 結合を形成するように連結し、側鎖構造 **8e** を単一の生成物として得た。合成した付加成績体 **8a-d** および **8e** をアミド縮合により連結し、**10a-d** とした。続けて 5'' 位酸素原子へのカルバモイル化を行い、**1a-d** を全合成した。

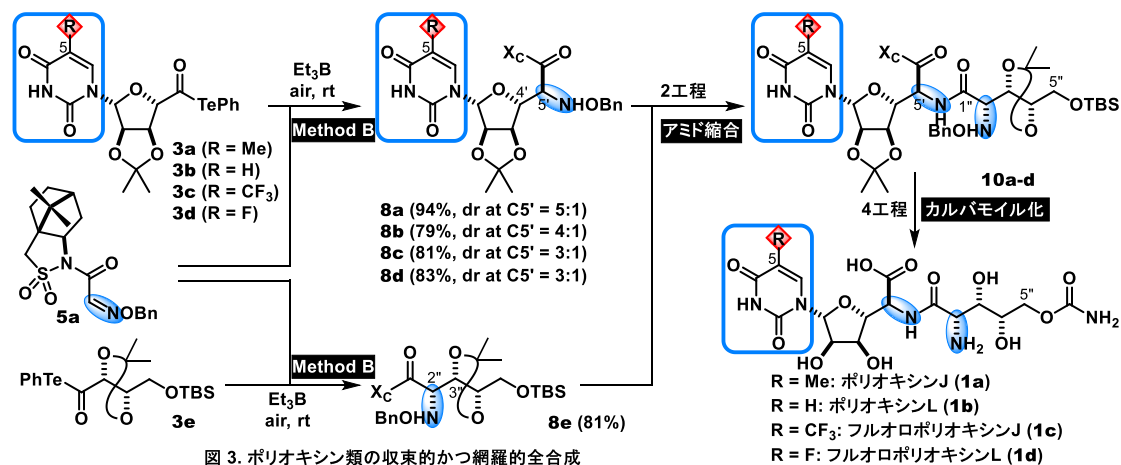


表 1. 4 種のポリオキシン類(**1a-d**)の抗菌活性(MIC [ $\mu$ g/mL]).<sup>[a,b]</sup>

Strains	Polyoxins			
	1-1a	1-1b	1-1c	1-1d
<b>True fungi</b>				
<i>Pyricularia oryzae</i> NBRC5279	8	8	16	32
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> TIMM2789	8	8	>128	8
<b>Gram-positive bacteria</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith ATCC13709	>128	>128	>128	32
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> MRSA4	>128	>128	>128	32
Vancomycin-resistant <i>S. aureus</i> HIP14300	ND	ND	ND	16
<i>Enterococcus faecalis</i> EF1	>128	>128	>128	64

<sup>[a]</sup> ND: not determined. <sup>[b]</sup> Antimicrobial activities against true fungi and Gram-positive bacteria were determined by the microdilution method.

合成した 4 つのポリオキシン類(**1a-d**)の真菌類およびグラム陽性細菌に対する活性試験を実施した(表 1)。その結果、ポリオキシン J(**1a**)およびポリオキシン L(**1b**)は、真菌類に対して強力な活性を示した一方で、グラム陽性菌に対しては活性を示さなかった。この結果は、**1a/b** の真菌選択的作用を裏付けた。一方、フッ素化ポリオキシンの抗菌スペクトルは、天然ポリオキシンのものとは大きく異なった。フルオロポリオキシン J(**1c**)はテストした菌株のほとんど全てに対して不活性であったが、フルオロポリオキシン L(**1d**)は真菌だけでなく、メチシリン耐性菌 MRSA およびバンコマイシン耐性菌 VRSA を含むグラム陽性菌に対しても活性を示した。本研究において我々は、 $\alpha$ -アルコキシアシルテルリドを前駆体とするラジカル反応を鍵反応として、ポリオキシン類(**1a-d**)の統一かつ収束的な全合成を最長 11 工程で達成した。**1a-d** 上に存在する高反応性の核酸塩基部位を合成初期段階から有する合成ルートを確認することで、穏和な室温かつ中性条件下進行する本ラジカル付加反応の高い官能基許容性、およびラジカル付加反応を基盤とする本収束的合成戦略の有用性を実証した。本研究成果は、独国化学会誌 *Angewandte Chemie International Edition* に報告した(学術論文 7)。

## 2. 高酸化度炭素鎖の分子間ラジカル-ラジカルカップリング反応の開発

3 種のラジカル的分子間 C-C 結合形成を鍵とする核酸系天然物の収束的合成戦略の開発途中で、当初予定していた Method I, II, III とは異なる、第 4 の反応ともいえる、ラジカル-ラジカルカップリング反応を(Method IV)開発した。

ヒドロキシ基は、水素結合ドナーおよびアクセプターの双方の役割を担うため、ポリヒドロキシ化された炭素骨格はタンパク質などの多点相互作用を可能とする。したがって、そのようなポリオール化合物には、多様かつ強力な生物活性を示すものが数多く存在する。

従来、ポリオール構造の構築は、順次カルボニル基を足がかりとした増炭反応と、オレフィンのジヒドロキシ化またはエポキシ化経路によるヒドロキシ基の導入を繰り返して合成されてきた。しかし、この戦略は大きく二つの課題を残していた。一つは、逐次的合成戦略であるがゆえにヒドロキシ基の保護・脱保護を含めた工程数が増大する点。もう一つは、ヒドロキシ基導入の際に厳密な立体化学の制御が必要となる点である。

一方、グルコースに代表されるような、4あるいは5個のヒドロキシ基を持つ糖類は自然界に豊富に存在するため、ポリオール化された有機分子を合成する際の出発物質として極めて適している。したがって、 $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカル種を介した糖鎖間でのカップリング反応を、その構造情報を保持したまま実現できれば、ポリオール構造を有する天然物の迅速な合成が達成できるはずである。

しかしながら、このような方法論の実現は極めて困難であることが知られている(図4)。すなわち、元来 $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカル種 **A** および **A'** は、その前駆体であるカルボン酸 **B** からの一電子酸化や、ヘテロアセタール **C** およびアルデヒド **D** の一電子還元反応を経て生成する。しかし、これらラジカル種 **A** および **A'** は酸化ならびに還元条件下、さらに一電子酸化/還元を受け、 $\alpha$ -アルコキシカルボカチオン/カルボアニオンへと変換され、別の反応を引き起こすことがある。

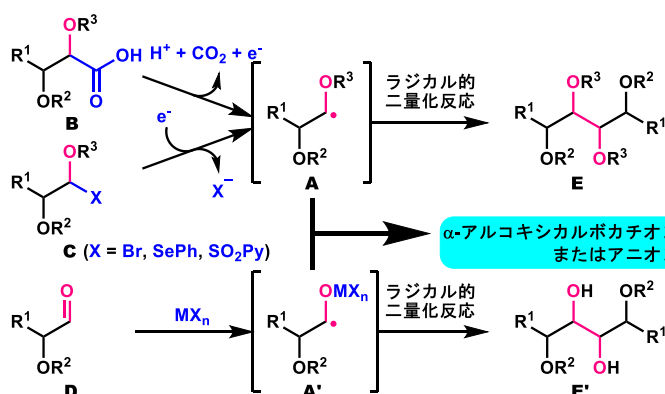


図4. 従来の酸化的および還元的ラジカル-ラジカルカップリング反応

我々は、 $\alpha$ -アルコキシアシルテルリドを基質に用いた、非酸化/非還元条件下での分子間

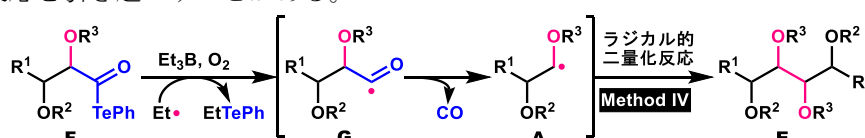


図5.  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ を用いた非酸化/非還元条件下でのラジカル-ラジカルカップリング反応(Method IV)

ラジカル-ラジカルカップリング反応を開発した(図5)。ラジカル前駆体として化学安定性に優れた $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド **F** に対し、酸素存在下、室温で  $\text{Et}_3\text{B}$  を作用させると、比較的弱い C-Te 結合の均等開裂が起こり、 $\alpha$ -アルコキシアシルラジカル種 **G** が生じた。**G** は、隣接する酸素原子によるラジカル種の安定化を駆動力として、容易に脱一酸化炭素を起こし、**A** を生成した。最後に、生じた $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカル種 **A** 同士の、ラジカル-ラジカルホモカップリング反応(二量化)が高収率かつ、高い化学・立体選択性を伴って進行し、一挙に分子構造が複雑化した化合物 **E** が得られた。

本反応を応用し、海洋産天然物であるサジタミド **D**、マイトトキシシン(神経毒)に含まれるポリオール構造の迅速な構築を実現した(図6A)。さらに、本反応を異分子ラジカル種間でのラジカル-ラジカルクロスカップリング反応に応用し、ヒキジマイシン(2)の分子骨格を一挙に構築することに成功した(図6B)。

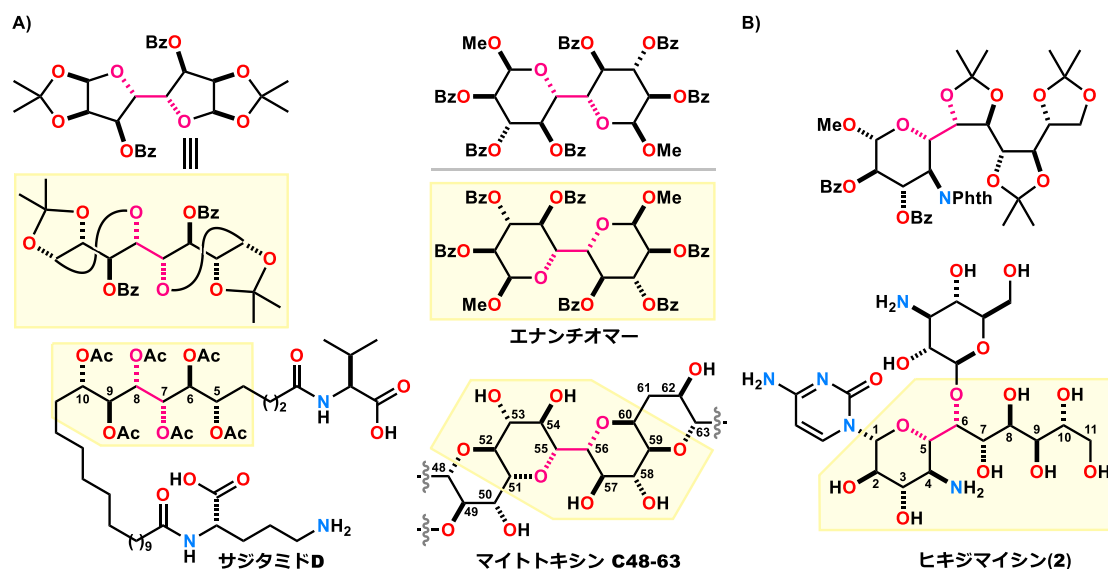


図6. 本研究で合成した生物活性天然物の部分構造

本研究は、従来困難であった分子間でのラジカル-ラジカルカップリング反応を実現したことで、糖鎖を構造変換の起点とする新しい収束的合成戦略を提供した。本研究成果の特長は、出発物質である糖類の構造情報を保ったまま分子骨格の複雑化ができる点である。すなわち、高酸化度をもつ有機分子の迅速な骨格構築に威力を発揮する。C-C 結合形成反応の開発は、医薬分子を始めとする、あらゆる有用物質の革新的合成法の創出に直結する。本研究における革

新的合成戦略は、合成の短工程化や廃棄物の低減、それに伴うコスト削減など、現代の有機合成化学に求められる要求を高いレベルで満たすプロセスである。本研究成果は、英国化学商業誌 *Nature Chemistry* に報告した(学術論文 10)。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 13 件)

学術論文(計 11 件)

1. D. Kuwana, B. Ovadia, D. Kamimura, M. Nagatomo, M. Inoue, "Installation of O-Heterocycles to N-Heteroarenes via Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub>-mediated Radical Reaction of α-Alkoxy and α-Alkoxyacyl Tellurides," *Asian J. Org. Chem.* **2019**, in press.  
DOI: 10.1002/ajoc.201900170
2. M. Nagatomo, Y. Fujimoto, K. Masuda, M. Inoue, "Construction of a 6/5/9-membered tricyclic structure of cladiellins via radical-polar crossover reaction," *J. Antibiot.* **2019**, **72**, 486-489.  
DOI: 10.1038/s41429-019-0150-7
3. H. Matoba, T. Watanabe, M. Nagatomo, M. Inoue, "Convergent Synthesis of Taxol Skeleton via Decarbonylative Radical Coupling Reaction," *Org. Lett.* **2018**, **23**, 7554-7557. (Selected as Most Read Articles of the month)  
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03302
4. T. Kawamata, A. Yamaguchi, M. Nagatomo, M. Inoue, "Convergent Total Synthesis of Asimicin via Decarbonylative Radical Dimerization," *Chem. Eur. J.* **2018**, **24**, 18907-18912.  
DOI: 10.1002/chem.201805317
5. D. Urabe, Y. Nakagawa, K. Mukai, K. Fukushima, N. Aoki, H. Itoh, M. Nagatomo, M. Inoue, "Total synthesis and biological evaluation of 19-hydroxysarmentogenin-3-O-α-L-rhamnoside, trewianin, and their aglycons," *J. Org. Chem.* **2018**, **83**, 13888-13910.  
DOI: 10.1021/acs.joc.8b02219
6. M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, "Construction of a pentacyclic ring system of isoryanodane diterpenoids by SmI<sub>2</sub>-mediated transannular cyclization," *Tetrahedron.* **2018**, **74**, 3384-3390.  
DOI: 10.1016/j.tet.2018.03.061
7. H. Fujino, M. Nagatomo, A. Paudel, S. Panthee, H. Hamamoto, K. Sekimizu, M. Inoue, "Unified Total Synthesis of Polyoxin J, L, and Their Fluorinated Analogues Based on Decarbonylative Radical Coupling Reactions," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, **56**, 11865-11869.  
DOI: 10.1002/anie.201706671
8. K. Masuda, M. Tanigawa, M. Nagatomo, D. Urabe, M. Inoue, "Construction of carbocycles initiated by Cu-catalyzed radical reaction of Cl<sub>2</sub>C(CN)<sub>2</sub>," *Tetrahedron* **2017**, **73**, 3596-3605.  
DOI: 10.1016/j.tet.2017.03.063
9. T. Kawamata, M. Nagatomo, M. Inoue, "Total Synthesis of Zaragozaic Acid C: Implementation of Photochemical C(sp<sup>3</sup>)-H Acylation," *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, **139**, 1814-1817. (Highlighted in *Synfacts* **2017**, **13**, 0337. and selected as its Cover Picture)  
DOI: 10.1021/jacs.6b13263
10. 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. (Highlighted in *Synfacts* **2017**, **13**, 0534.)  
DOI: 10.1038/nchem.2639
11. 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

総説 (2 件)

1. 長友優典, "光化学的 C(sp<sup>3</sup>)-H 官能化を利用したラクタシスチンおよびザラゴジン酸 C の全合成," *YAKUGAKU ZASSHI* **2019**, **139**, 651-661.  
DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.494
2. 長友優典, "窮すれば通ずーリアノジン全合成からの学び," *有機合成化学協会誌* **2018**, **76**, 494-497.  
DOI: 10.1248/yakushi.18-00210

〔学会発表〕 (招待講演 計 10 件)

1. ○Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue “Study toward the Unified Total Synthesis of Tiglane and Daphnane Diterpenes,”  
The 4th International Symposium On Middle Molecular Strategy (ISMMS-4), Sendai, Japan, 2018 年 11 月 30 日
2. ○Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue “Total Synthesis of 1-Hydroxytaxinine,”  
The 18th Tateshina Conference on Organic Chemistry, Tateshina, Japan, 2018 年 11 月 9 日
3. ○長友優典, 川俣貴裕, 井上将行 “アシミシンの全合成,”  
第 5 回中分子戦略若手シンポジウム, シーパル須磨, 兵庫県神戸市, 2018 年 8 月 17 日
4. 長友優典 “立体電子の視座からの天然物合成,”  
第 53 回天然物化学談話会奨励賞受賞講演, 不死王閣, 大阪府池田市, 2018 年 7 月 5 日
5. 長友優典 “立体電子の視座からの天然物合成,”  
2018 年度三大学セミナー, 東京理科大学大子研修センター, 茨城県大子町, 2018 年 6 月 16 日
6. 長友優典 “高酸化度天然物の全合成戦略の開発,”  
第 6 回慶應有機化学若手シンポジウム, 慶應義塾大学矢上キャンパス, 神奈川県横浜市, 2018 年 5 月 12 日
7. 長友優典 “高酸化度天然物の全合成戦略の開発,”  
日本薬学会 第 138 年会薬学奨励賞受賞講演, 石川県立音楽堂, 石川県金沢市, 2018 年 3 月 26 日
8. ○長友優典, 井上将行 “脱一酸化炭素を伴うラジカル反応を基盤とした高酸化度天然物の全合成戦略,”  
第 1 回ハイブリッド触媒リトリート, 名古屋大学, 愛知県名古屋市, 2018 年 1 月 30 日
9. 長友優典 “官能基密集型天然物の全合成戦略の開発,”  
第 52 回天然物化学談話会ショートトーク, 熱川ハイツ, 静岡県賀茂郡, 2017 年 7 月 6 日
10. 長友優典 “リアノダンジテルペンの網羅的全合成,”  
平成 28 年度有機合成化学協会関東支部若手セミナー, 東京大学薬学講堂, 東京都文京区, 2016 年 7 月 30 日

[図書] (計 5 件)

1. Submitted by Y. Kawashima, T. Furukawa, N. Chatani, M. Tobisu, Checked by T. Fukuda, M. Nagatomo, M. Inoue, "Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of 2-Methoxynaphthalene with Methyl 4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)benzoate," *Org. Synth.* **2019**, 96, 36-52.  
DOI: 10.15227/orgsyn.096.0036
2. 長友優典, 井上将行, “リアノダンジテルペンの統一的全合成,” **天然有機化合物の全合成 独創的なものづくりの反応と戦略 (CSJ カレントレビュー 27) (日本化学会 編)**, 化学同人, pp 103-109 (2018).
3. 長友優典, “高酸化度天然物の全合成戦略の開発,” *薬事日報* **2018**, 11995, 21
4. 井上将行, 長友優典, 占部大介, “ラジカル反応を基盤とした高酸化度天然物の収束的合成戦略,” *ファルマシア* **2017**, 53 (9), 860-864.
5. 長友優典, 井上将行, “リアノジン類の統一的全合成-多様性を志向した共通中間体の設計戦略,” *化学* **2016**, 71 (4), 47-48.

[その他]

ホームページ等

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

## 6. 研究組織

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：井上 将行

ローマ字氏名：Inoue Masayuki

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。