

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月15日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04915

研究課題名(和文)連続反応を利用した生物活性天然物の網羅的合成

研究課題名(英文)Collective synthesis of biologically active natural products by means of cascade reaction

研究代表者

西川 俊夫(Nishikawa, Toshio)

名古屋大学・生命農学研究科・教授

研究者番号：90208158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、天然からの供給と誘導体合成が困難なため有効利用が進まない天然物を、連続反応によって中心骨格を効率よく構築し、多様な類縁体を供給する方法を確立する事を目的とした。まず、ヤドクガエル毒ゼテキトキシンに含まれるサキシトキシンの(STX)骨格を、内部アセチレンにグアニジンとカルバメート配した前駆体の連続プロモ環化反応を開発して合成し、そのSTX類縁体を合成した。エンドファイト毒ペラミンは、ピロールアミドのN-プロパルギル化からピロロピロピラジノン骨格を合成する連続反応を開発し、全合成した。キノコ成分チャキシンは、エルゴステロールより得られるフランの連続酸化反応を開発して、7段階で合成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の最大の学術的意義は、サキシトキシンの(STX)やチャキシンのような複雑な化学構造を有した天然物の重要骨格を、連続反応によって一挙に構築(合成)できることを示したことにある。STX骨格合成では、グアニジンとカルバメートをもったアセチレンを単にBr⁺と反応させるだけで、STXのBC環が構築されるというもので、STX類縁体の合成に有用である。ペラミンの合成法は、過去に報告されたもののなかで最短である。またチャキシンは、市販のエルゴステロールより7工程で合成できる。今後、ここで開発された合成法によって様々なアナログが合成され、医薬品や生物学研究のツール分子などの開発が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to establish new synthetic method of natural products and their analogues by developing new cascade reactions, which enable to construct their core structures in efficient manners. For synthesis of saxitoxin (STX) skeleton of zetekitoxin, a dart frog toxin, a cascade bromocyclization of an internal alkyne possessing guanidine and carbamate was newly developed and used for synthesis of its analogue. In the synthesis of peramine, an endophyte toxin, we developed a one-pot synthetic method of its pyrrolopyrazinone core structure by N-alkynylation of pyrrole amide with propargyl bromide, and achieved the total synthesis. Chaxines, steroidal natural products isolated from a Chinese mushroom, was synthesized in 7 steps from ergosterol by a newly developed oxidative cascade from a furan intermediate, giving a variety of the analogs.

研究分野：有機合成化学

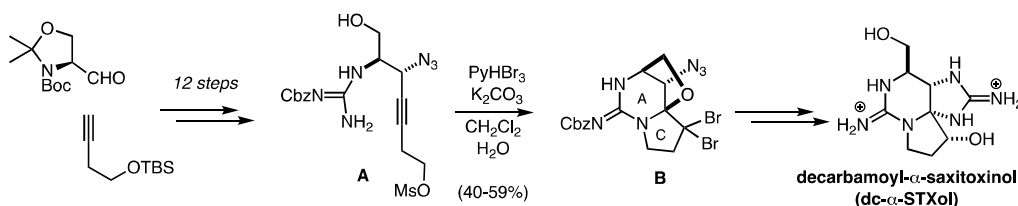
キーワード：天然物 シン カスケード反応 有機合成 網羅合成 セスペンドール チャキシン ペラミン サキシトキシ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物(天然物)は、その化学構造が人智を超えて多様で多彩な生物活性を示すことから、医薬品・農薬開発におけるリード化合物として非常に魅力的である。しかし、天然物を医薬品や生物学研究のツール分子として利用しようとする、多くの場合その入手の困難さの問題に直面する。有機合成には、長い間この問題を解決することを期待されてきたが、天然物には多くの官能基や多環構造を持つ構造の複雑ものが多く、近年の有機合成化学の長足の進歩にも関わらず、依然として化学合成で十分量の化合物を供給することは容易ではない。

この課題を解決するために、我々は、合成標的分子に合わせた連続反応、すなわち単一の反応操作で標的分子の重要骨格を一挙に構築する反応を開発・利用することを試みてきた。数年前、麻痺性貝毒サキトキシン(STX)関連化合物の合成において、グアニジンを含むアセチレン化合物 A の連続型プロモ環化反応による AC 環を含む三環性生成物 B の合成とそれを利用した dc- α -STXol の全合成を報告し、連続反応の有効性を示した(スキーム 1)(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7176.)。



スキーム 1. 連続プロモ環化反応を使った dc- α -STXol の合成

2. 研究の目的

本研究は、以下に示す多様な天然物の骨格合成に、異なるタイプの連続型反応を開発、組み込み、迅速合成法を確立することを目的とする。これによって関連化合物の網羅的合成を可能にし、天然物の有効利用をはかることができると考えた。

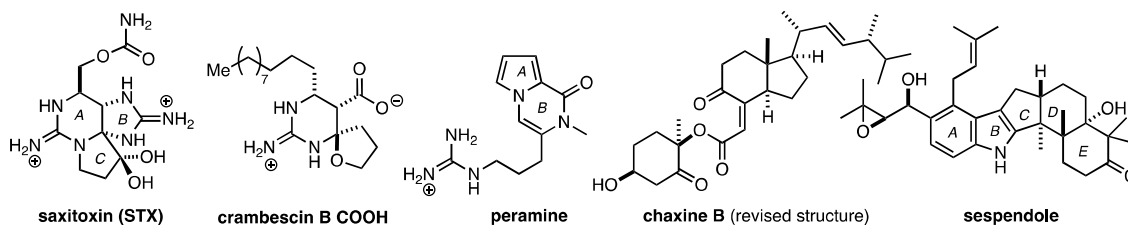


図 1. 本研究で対象とした天然物

3. 研究の方法

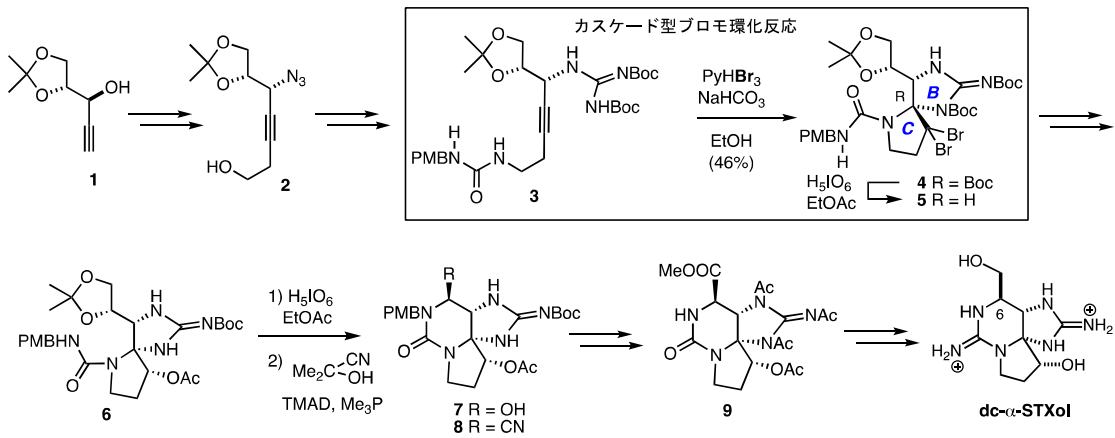
サキトキシン(STX)骨格とクランベシンカルボン酸の合成には、アセチレンのプロモニウムイオンを使った連続環化反応を、ペラミンのピロロピロジノン骨格の合成ではピロールアミドの *N*-プロパルギル化からはじまる連続環化反応を、チャキシン合成にはフラン中間体の酸化的カスケードを開発・利用し、セスペンドールでは Pd 触媒を使った BC 環の連続環化反応で関連化合物を網羅的に合成する計画である。以下に主要な結果を示す。

4. 研究の成果

(1) ゼテキトキシンの中心骨格(STX 骨格)の合成(スキーム 2)

ヤドクガエル毒ゼテキトキシンの中心骨格は、麻痺性貝毒であるサキトキシン(STX)と同一である。この骨格の新規合成法を以下のように開発した。D-マンニトールより大量調製可能な既知のプロパルギルアルコール 1 から中間体 2 を経由してグアニジンとアミノ基を有する内部アセチレン 3 を合成した。これにプロモカチオン(Br^+)を作用させると連続的に環化反応が進行し BC 環を含む *spiro*-アミナル 4 を単一の生成物として与えた。本連続反応では、末端のアミノ基の保護基の選択が極めて重要で、後の変換のためにグアニジンと合成的に等価な PMB ウレアを採用した。このカスケード反応の生成物 4 は数工程を経て 7 に変換し、ニトリルを付加させ 8 を経由して dc- α -STXol の合成を達成した。本合成法によれば、中間体 7 に対して様々な炭素求核剤を付加させる事で、6-位に多様な側鎖構造をもった STX アナログが合成可

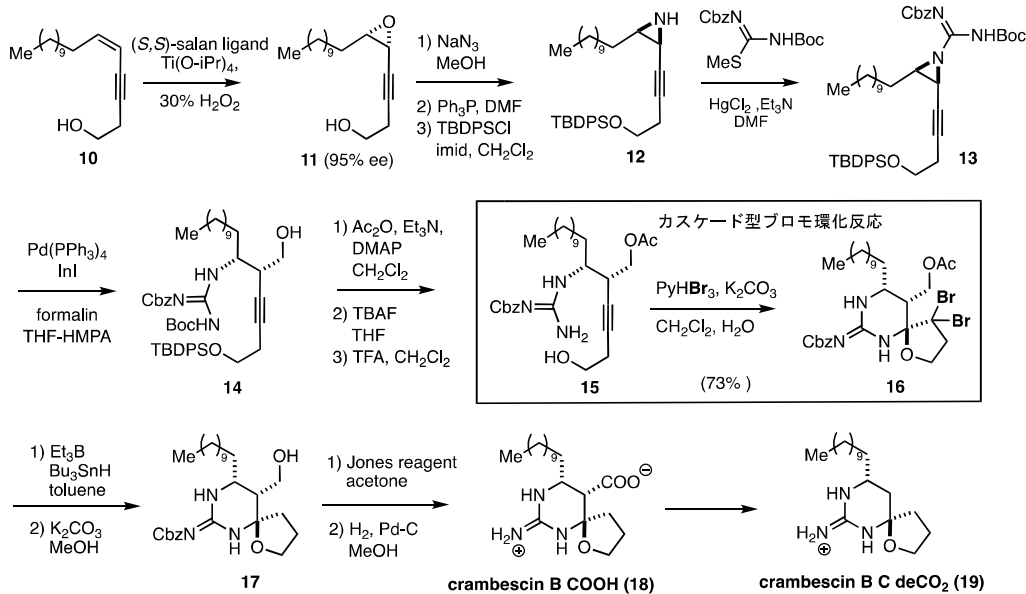
能である。



スキーム 2. 連続的プロモ環化反応による STX 骨格の合成

(2) クランベシン B カルボン酸の合成 (スキーム 3)

クランベシン B (crambescin B) は、地中海産海綿 (*Crambe crambe*) から単離されたグアニジン系天然物である。この化合物のエステルを加水分解して得られるカルボン酸 (クランベシン B カルボン酸) に含まれる *spiro*-ヘミアミナル構造をカスケード型プロモ環化反応によって合成する計画である。まず *cis*-エンイン **10** の香月不斉エポキシ化によって光学活性な **11** を得て、グアニジル化されたアジリジン **13** へ変換した。プロパルギル位へのヒドロキシメチル基の導入は、Pd (0) 触媒存在下、ホルマリン、InI で行い、得られた **14** を環化前駆体 **15** へ変換した。これをスキーム 1 に示したプロモ環化反応と同一の条件に付すと、反応はカスケード的に進行し、*spiro*-アミナル **16** が単一の生成物として得られた。*gem*-ジプロモメチレンの還元と脱保護、一級水酸基のカルボン酸への酸化によってクランベシンカルボン酸 **18** を合成した。なお、**18** とその脱炭酸体 **19** が Neuro-2A 細胞を使ったアッセイ系で、強力な電位依存性 Na⁺チャネルの阻害活性を示したため、鏡像体を含む類縁体を網羅的に合成し、構造活性相関研究を行った。

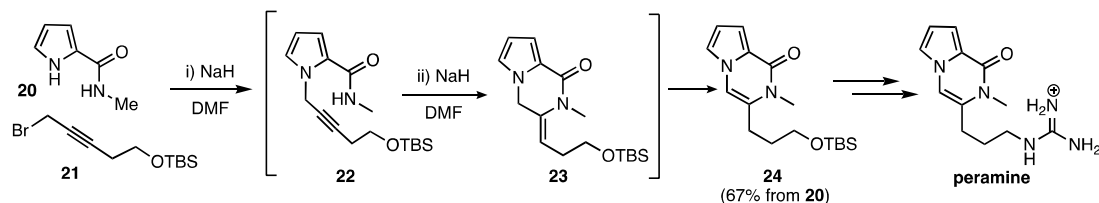


スキーム 3. クランベシンカルボン酸の合成

(3) ペラミンの合成 (スキーム 4)

ある種の植物内生菌 (エンドファイト) が生産するペラミン (peramine) は、昆虫の摂食阻害活性を示す天然物である。この化合物に含まれる天然に 2 例しかないユニークなピロロピラジノン骨格を、ピロールアミド **21** とプロパルギルプロミド **21** から one-pot で合成する方法を

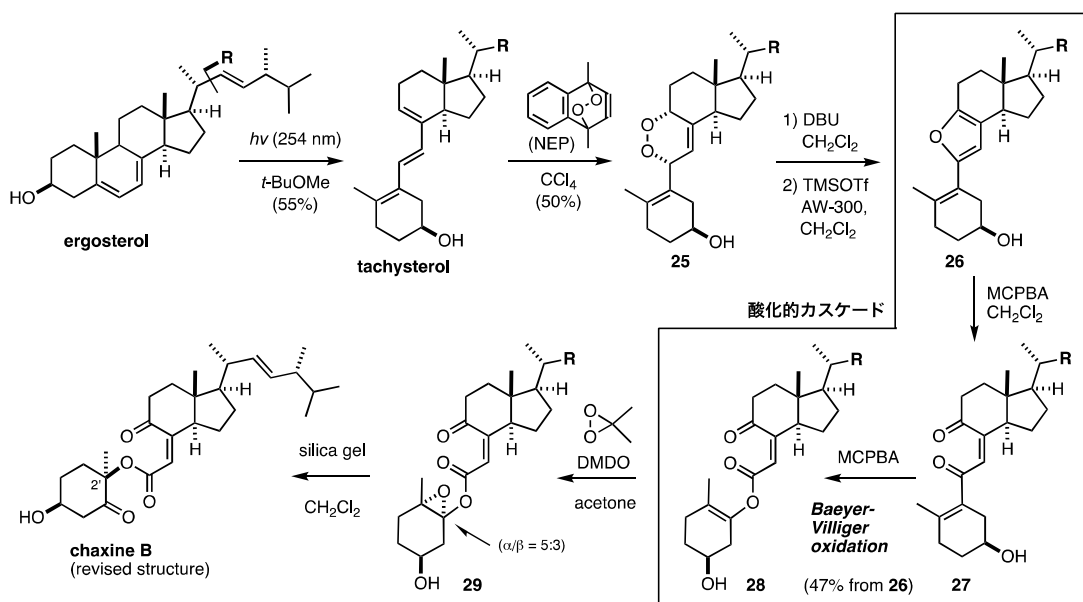
開発し、peramine の最短合成に成功した。この反応は、20 のピロールの *N*-プロパルギル化 (22) から始まる連続反応で、反応の初期に 23 が検出されたことから、22 の環化反応は Baldwin 則の 6-exo-dig 型で進行していることを明らかにした。



スキーム 4 . ペラミンの合成

(4) チャキシンの合成 (スキーム 5)

チャキシシン B とその類縁体は、中国産食用キノコ茶樹茸から単離されたステロイド系天然物である。B 環が失われ、A 環と CD 環部がエステル結合しているという特異な構造を有する。これら天然物には、破骨細胞の形成阻害活性や神経幹細胞の増殖促進活性が報告されている。我々は、本化合物がエルゴステロールから生合成されていると考え、その生合成経路を推定し、それを純粋な化学反応で模倣することにした。まず、エルゴステロールの光開環反応でタクステロール (tachysterol) を得て、一重項酸素との反応で、エンドペルオキシド 25 を合成した。このペルオキシ構造を DBU で切断し、Paal-Knorr 法でフラン 26 を合成した。これを MCPBA で酸化すると、フランの酸化とそれによって得られた 1,4-dione 27 の位置及び官能基選択的な Baeyer-Villiger 反応が連続して進行し、エノールエステル 28 が得られた。これを立体選択的にエポキシ化し、シリカゲルで処理することでアシロキシ転移反応 (28 → 29) が進行し chaxine B が得られた。エノールエステル 28 を使って数種類の類縁体を網羅合成し、これまでに報告されていた天然物の構造をすべて訂正した。



スキーム 5 . チャキシンの生合成類似合成

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- (1) Ito, S.; Yamamoto, Y.; Nishikawa, T. A concise synthesis of peramine, a metabolite of endophytic fungi. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2018**, *82*, 2053-2058. (DOI: 10.1080/09168451.2018.1511966) 査読あり
- (2) Qi, J.; Cheng, L.; Sun, Y.; Hirata, Y.; Ushida, N.; Ma, Z.; Osada, H.; Nishikawa, T.; Xiang, L. Identification of an Asexual Reproduction Inducer of Phytopathogenic and Toxicogenic *Fusarium*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8100-8104. (DOI: 10.1002/anie.201803329) 査読あり
- (3) Huang, Y.; Nishikawa, T.; Nakazaki, A. Toward a synthesis of fawcettimine-type Lycopodium alkaloids: stereocontrolled synthesis of a functionalized azaspirocyclic precursor. *J. Org. Chem.*

2018, 83, 11108-11117. (DOI: 10.1021/acs.joc.8b01719) 査読あり

- (4) Nokura, Y.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T. Synthesis of Dibromo Compounds Containing 2,6-Dioxabicyclo[3.1.1]heptane Similar to Core Moiety of Thromboxane A₂. *Heterocycles* **2018**, 96, 127-136. (DOI: 10.3987/COM-17-13814) 査読あり
- (5) Nokura, Y.; Araki, Y.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T. Synthetic Route to Oscillatoxin D and Its Analogues. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5992-5995. (DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03032) 査読あり
- (6) Matsumoto, N.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T. Concise synthesis of a cyclopentane intermediate possessing all nitrogen functionalities for pactamycin. *Synlett* **2017**, 2303-2306. (DOI: 10.1055/s-0036-1588495) 査読あり
- (7) Yamamoto, Y.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T. New regiocontrolled syntheses of pyrrolopyrazinones and its application to the synthesis of peramine. *Tetrahedron* **2017**, 73, 3443-3451. (DOI:org/10.1016/jet.2017.05.004) 査読あり
- (8) Huang, W.-Y.; Nishikawa, T.; Nakazaki, A. Palladium-Catalyzed Cascade Wacker/Allylation Sequence with Allylic Alcohols Leading to Allylated Dihydropyrones. *ACS Omega* **2017**, 2, 487-495. (DOI: 10.1021/acsomega.7b00028) 査読あり
- (9) Hirata, Y.; Nakazaki, A.; Kawagishi, H.; Nishikawa, T. Biomimetic Synthesis and Structural Revision of Chaxine B and its Analogues. *Org. Lett.* **2017**, 19, 560-563. (DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03724) 査読あり
- (10) Ueno, S.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T. A Synthetic Strategy for Saxitoxin Skeleton by a Cascade Bromocyclization: Total Synthesis of (+)-Decarbamoyl- α -saxitoxinol. *Org. Lett.* **2016**, 18, 6368-6371. (DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03262) 査読あり
- (11) Nakazaki, A.; Nakane, Y.; Ishikawa, Y.; Yotsu-Yamashita, M.; Nishikawa, T. Synthesis of Crambescin A-C Carboxylic Acids and Their Inhibitory Activity on Voltage-Gated Sodium Channels. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5304-5309. (DOI: 10.1039/C6OB00914J) 査読あり

〔学会発表〕(計 33 件)

- (1) 西川俊夫、中崎敦夫、安立昌篤：天然物の網羅的合成と新生物機能の解明。日本農芸化学会 2019 年度大会シンポジウム「農芸化学における有機合成のカーその視点と未来」(東京) 2019.3.24-2019.3.27.
- (2) 二木美咲、平田裕嗣、中崎敦夫、呉 静、河岸洋和、西川俊夫：Chaxine 類とその類縁体の合成研究。日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019.03.24-2019.03.27.
- (3) 毛利春輔、山下まり、中崎敦夫、西川俊夫：クランベシン B 単純化アナログの合成研究。日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019.3.24-2019.3.27.
- (4) 花木祐輔、新木悠介、野倉吉彦、中崎敦夫、北 将樹、早川皓太郎、入江一浩、西川俊夫：Oscillatoxin D の合成と生物活性評価。日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019.3.24-2019.3.27.
- (5) Toshio Nishikawa: Towards a Unified Synthesis of Aplysiatoxin and oscillatoxin Family. The 4th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-4)(仙台)2018.11.30-2018.12.1.
- (6) Yusuke Hanaki, Yusuke Araki, Yoshihiko Nokura, Atsuo Nakazaki, Masaki Kita, Kazuhiro Irie, Toshio Nishikawa: Synthetic studies on oscillatoxin D and its analogs. The 4th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (Kyoto, Japan) 2018.11.12-2018.11.16.
- (7) Toshio Nishikawa, Misaki Niki, Yushi Hirata, Atsuo Nakazaki, Hidenori Kawagishi: Collective Synthesis of Chaxines, Novel Steroidal Natural Products Isolated from Chinese Edible Mushroom. The 14th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (Kyoto, Japan) 2018.11.12-2018.11.16.
- (8) 西川俊夫：天然物の網羅的合成と生物機能の解明。第 5 回ケミカルバイオロジーセミナー in 信州大学農学部 (長野) 2018.11.9.
- (9) 毛利春輔、中崎敦夫、西川俊夫：クランベシン B 脱炭酸体アナログの合成研究。第 49 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (名古屋) 2018.11.3-2018.11.4.
- (10) 新木悠介、野倉吉彦、花木祐輔、中崎敦夫、北 将樹、入江一浩、西川俊夫：Oscillatoxin D の合成研究。第 60 回天然有機化合物討論会 (久留米) 2018.9.26-2018.9.28.
- (11) 二木美咲、平田裕嗣、中崎敦夫、呉 静、河岸洋和、西川俊夫：Chaxine 類とその類縁体の合成研究。日本農芸化学会中部支部第 183 回支部例会 (名古屋) 2018.9.15.
- (12) 西川俊夫：天然物の効率的合成のための新合成方法論の開発。平成 30 年度有機合成セミナー (岐阜) 2018.6.30.
- (13) 新木悠介、野倉吉彦、中崎敦夫、西川俊夫：Oscillatoxin D と Aplysiatoxin の統一的合成法

- の開発。日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋)2018.3.15-2018.3.18.
- (14) 西川俊夫：網羅合成を目指した連続反応による天然物合成。有機合成 2 月セミナー“有機合成のニュートレンド 2018” (大阪科学技術センター、大阪) 2018.2.5-2018.2.6.
 - (15) 西川俊夫：カスケード型環化反応によるグアニジン系天然物の合成。東北大学天然物生命化学セミナー (仙台) 2017.11.29
 - (16) Toshio Nishikawa: Concise Synthesis of Oscillatoxin D and its analogues. The Second A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub (Hangzhou, China) 2017.11.23-2017.11.26
 - (17) 新木悠介、野倉吉彦、中崎敦夫、西川俊夫：Oscillatoxin D 類の新規合成法の開発。第 35 回メディスナルケミストリーシンポジウム (名古屋) 2017.10.25-2017.10.27.
 - (18) 西川俊夫：カスケード反応による天然物合成。九州大学公開講演会 最新化学談話シリーズ (福岡) 2017.7.13
 - (19) Toshio Nishikawa: Syntheses of Biologically Active Natural Products by Means of Cascade Reactions. Seminar at CRI (Bangkok, Thailand) 2017.6.27
 - (20) Atsuo Nakazaki, Wen-Yu Huang, Toshio Nishikawa: Palladium-Catalyzed Cascade Reactions with Allylic Alcohols Leading to Functionalized Dihydropyrone. International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017 (ISPAC 2017) (Ho Chi Minh City, Vietnam) 2017.6.8-2017.6.10.
 - (21) 上野壮平、中崎敦夫、西川俊夫：カスケードプロモ環化反応を用いた saxitoxin 骨格の新合成戦略：(+)-decarbamoyle-a-saxitoxinol の全合成。日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都) 2017.3.17-2017.3.20.
 - (22) Sohei Ueno, Atsuo Nakazaki, Toshio Nishikawa: An Efficient Synthetic Strategy for the Saxitoxin Skeleton by a Cascade Bromocyclization: Total Synthesis of (+)-Decarbamoyle- α -saxitoxinol. 21st International Conference on Organic Synthesis (ICOS 21) (Mumbai, India) 2016.12.11-2016.12.16.
 - (23) 平田裕嗣、中崎敦夫、西川俊夫：破骨細胞形成阻害物質 chaxine B の生合成類似合成および構造訂正。第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム (千葉) 2016.10.27-2016.10.28.
 - (24) Toshio Nishikawa, Yuushi Hirata, Atsuo Nakazaki: Biomimetic Synthesis & Structure Determination of Biologically Active Steroidal Natural Products. The 1st A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub (Fukuoka, Japan) 2016.9.22-2016.9.24.
 - (25) 西川俊夫：カスケード型反応による天然物合成。東京工業大学大学院理工学専攻 講演会 (東京) 2016.7.29.
 - (26) 上野壮平、中崎敦夫、西川俊夫：サキトキシン類の全合成。第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京) 2016.5.27-2016.5.28.

〔図書〕(計 2 件)

- (1) 西川俊夫、中崎敦夫：「カスケード型環化反応による環状グアニジン天然物の合成」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 日本化学会編 (CSJ Current Review 27) 化学同人 2018 年 pp86-93.
- (2) 西川俊夫：「キノコから見つかった天然物チャキシンの合成」天然物の化学 II -自然からの贈り物- (上村大輔編)(科学のとびら 64) 東京化学同人 2018 年 pp107-112.

〔その他〕

ホームページ等：<https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~organic/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中崎敦夫
ローマ字氏名： Atsuo Nakazaki
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：大学院生命農学研究科
職名：准教授
研究者番号 (8 桁)：00366428

(3) 研究協力者

研究協力者氏名：安立昌篤
ローマ字氏名：Masaatsu Adachi