

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05339

研究課題名(和文) 高密度四級不斉炭素を有する多環式天然物アンドラスチンCの全合成と機能解明

研究課題名(英文) Synthetic study of Andrastin C with high density of quaternary asymmetric carbons aiming at the elucidation of its mode of action

研究代表者

吉村 文彦 (Yoshimura, Fumihiko)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：70374189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：生物活性発現機構の詳細な解明をめざして、四級不斉炭素が密集した天然物アンドラスチンCとブラシリカルジンA-Dの全合成に取り組んだ。シアノ基の特性に着目した反応設計を行い、シアノアニオンの分子内共役付加反応と分子内シアノエン反応を用いる四級不斉炭素の構築法を開発できた。そして、本反応を鍵反応に用いてブラシリカルジンA-Dの網羅的な不斉全合成を達成した。また、アンドラスチンCのAB環およびBCD環部分構造の合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複雑な構造をもつ天然物の合成は、既存の反応の単純な組み合わせでは不可能である。本研究では、シアノ基の特性に着目した合成反応の開発と四級不斉炭素が密集した天然物の全合成への展開を行った。独自の合成戦略で複雑構造天然物ブラシリカルジン類の網羅的な不斉全合成を実現し、学術的意義は大きい。また、新反応の実用性を天然物全合成で実証できたため、有機合成化学の進展にも寄与できたと考えている。

研究成果の概要(英文)：This research aimed at the asymmetric total syntheses of Andrastin C and Brasilicardins A-D which belong to biologically active natural products with multiple quaternary asymmetric carbon atoms. To achieve this goal, new methods for stereoselective construction of a quaternary asymmetric carbon atom were developed by using an intramolecular conjugate addition of a cyano anion and an intramolecular cyano ene reaction. By using them as key reactions, we accomplished the asymmetric total syntheses of Brasilicardin A-D. In addition, we developed the stereoselective synthesis of the AB-ring and BCD-ring units of Andrastin C.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アンドラスチン ブラシリカルジン 全合成 四級不斉炭素 シアノ基 ニトリル シアノエン反応

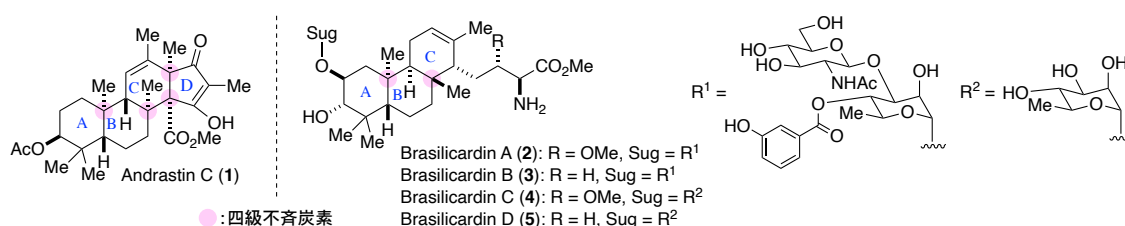
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自然界からは様々な員数の炭素環が互いに縮環し、かつ多彩な官能基をもつ多環式天然物が数多く見出されている。これらの天然物の全合成は、新しい合成反応と合成戦略の開発を促し、有機合成化学に大きな発展をもたらしてきた。その一方、炭素環上に四級不斉炭素(=4つの置換基が全て異なる炭素置換基で構成される不斉炭素)が密集している多環式天然物の全合成は、「立体的に混み入った位置での結合形成とその立体化学の制御」と「大きな立体障害を受ける四級不斉炭素周辺の官能基化」という2つの課題があるため、大きく立ち遅れている。

本研究の合成標的であるアンドラスチン C (**1**) とブラシリカルジン類 (**2-5**) は、炭素環上に四級不斉炭素が高密度に存在する多環式天然物である。**1** は顕著なプロテインファルネシルトランスゲラーゼ活性を示す。また、**2-5** は強力な免疫抑制活性を有する。これらの天然物は魅力的な生物活性を示すものの、自然界からはごく微量しか得られないため、さらなる生命科学研究に必要な試料供給と構造類縁体の化学合成が切望されている。興味深い生物活性と特異な化学構造から、アンドラスチン類とブラシリカルジン類は合成化学者の注目を集め、国内外で合成研究が行われている。2017年に Maimone らにより **1** の類縁体であるアンドラスチン D のラセミ体の全合成が、また同年穴田・橋本らによりブラシリカルジン A (**2**) と C (**4**) の不斉全合成が報告された。しかし、これら化合物の作用機序の詳細は、依然として未解明のままであった。



2. 研究の目的

本研究では、連続する四級不斉炭素を含む多環式天然物アンドラスチン C (**1**) とブラシリカルジン類 (**2-5**) の全合成を達成し、合成化学的アプローチから、これら天然物の生物活性発現機構の分子レベルでの解明をめざす。具体的な目的を以下(1)~(3)に示す。

(1) 環上四級不斉炭素構築法の開発

標的化合物全合成の基盤手法となる環形成を伴う四級不斉炭素構築法を確立する。また、本手法の基質適用範囲を調査する。

(2) アンドラスチン C の全合成研究

まず、上記(1)の環上四級不斉炭素構築法を基盤として、合成上最重要課題である C 環上の三連続四級不斉炭素構築法を確立する。並行して AB 環部の合成法も確立する。以上の知見をもとにアンドラスチン C の不斉全合成を達成する。

(3) ブラシリカルジン類の全合成研究

ブラシリカルジン A-D 全ての全合成を達成する。また、全合成経路を活用して各種誘導体を合成する。これら化合物の構造活性相関研究を行い、生物活性重要部位を特定する。

3. 研究の方法

(1) 環上四級不斉炭素構築法の開発

立体的に非常に小さくかつ多様な官能基変換能をもつシアノ基の特性を活用した反応を設計した。具体的には、分子内シアノエン反応を用いることとし、活性化条件と基質適用範囲の調査を行った。

(2) アンドラスチン C の全合成研究

まずラセミ体のモデル化合物を用いて三連続四級不斉炭素構築を含む BCD 環部の効率的な合成法の確立をめざした。また、AB 環部の合成法も検討した。モデル化合物での検討結果をもとに、アンドラスチン C の不斉全合成に取り組んだ。

(3) ブラシリカルジン類の全合成研究

三環性テルペンコア部に対するアミノ酸部位構築法と糖鎖導入法を確立し、ブラシリカルジン A-D の網羅的な全合成の確立をめざした。次に、全合成経路を利用して構造活性相関研究に必要なブラシリカルジン A-D アグリコンの合成に取り組んだ。

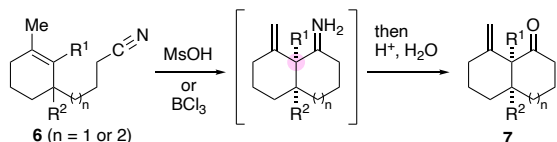
上記(2)、(3)では各種誘導体の合成も可能な合成戦略を立案し、各天然物の全合成をめざした。

4. 研究成果

(1) 環上四級不斉炭素構築法の開発

新たな環上四級不斉炭素の構築方法として、シアノ基を親エン体として用いる分子内シアノエン反応を設計した(一般式: **6**→**7**)。本反応は熱的(加熱条件下)では進行しなかったため、活性化剤の調査を行い、メタンスルホン酸 (MsOH) と BCl₃ が優れていることを明らかにした。これら

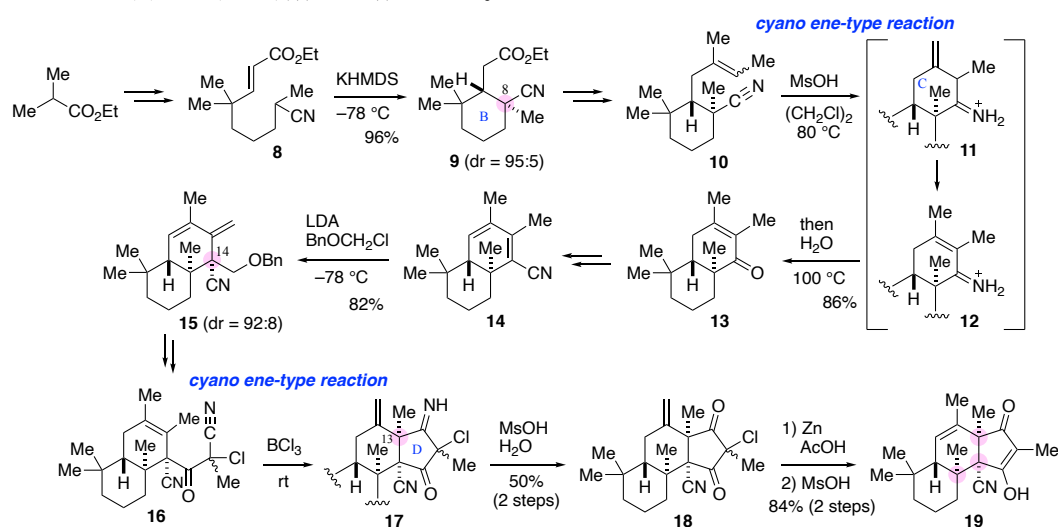
2種類の活性化条件下、基質適用範囲を精査し、本反応は5および6員環上の四級不斉炭素構築に有用な手法であることが分かった。なお、単純なアルカンニトリルを親エン体として用いるシアノエン反応は知られておらず、学術的に興味深い。



(2) アンドラスチン C の全合成研究

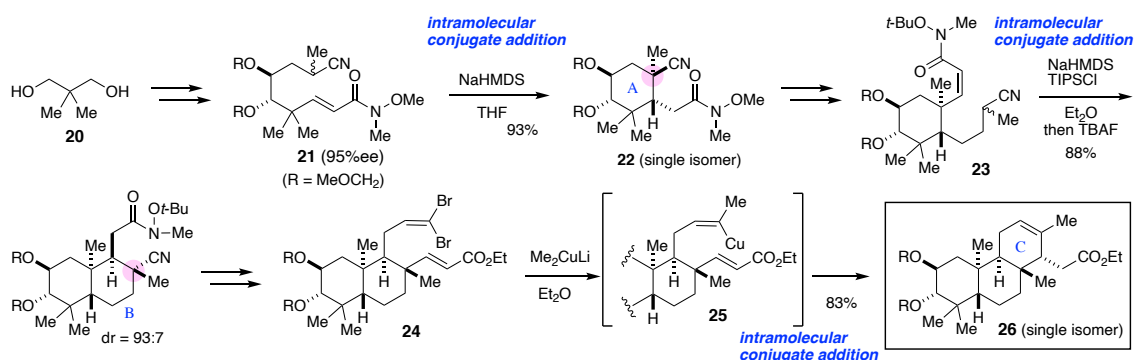
市販のイソ酪酸エチルから合成されるニトリル部位を有する α,β -不飽和エステル **8** に対して、先に開発した分子内共役付加反応を行い **8** 位の四級不斉炭素を構築しつつ B 環を形成した。ついで、環化体 **9** のエステル部位の炭素鎖を伸長し、アルケンニトリル **10** を得た。上記(1)の条件に従い、**10** を MsOH と処理すると分子内シアノエン反応による C 環形成と続く二重結合の異性化が進行し、 α,β -不飽和イミン **12** が系内で得られた。これをワンポットで加水分解すると、エノン **13** が収率よく得られた。**13** から誘導した不飽和ニトリル **14** を LDA/BnOCH₂Cl (BOMCl) と処理すると、シアノ基の α 位で位置および立体選択的な脱共役型アルキル化が進行し、**14** 位に対応する四級不斉炭素が構築できた (**14**→**15**)。ケトニトリル **16** へ変換後、**16** の分子内シアノエン反応は BCl₃ を用いることで速やかに進行し、**13** 位の四級不斉炭素の構築と D 環形成が一挙に実現できた。生じたイミン **17** の加水分解によりジケトン **18** としたのち、塩素の還元と続く二重結合の異性化を経て BCD 環モデル化合物 **19** が合成できた。このように、アルカンニトリルの分子内シアノエン反応を基盤とする独自の戦略で、アンドラスチン C (**1**) の三連続四級不斉炭素構築を含む BCD 環部の効率的な合成法が確立できた。

他方、AB 環モデル化合物の合成は、ニトリルを有する α,β -不飽和エステルの分子内シアノエン反応を繰り返し行うことで達成できた。今後、モデル化合物の合成での知見を踏まえて、アンドラスチン C (**1**) の不斉全合成を達成したい。



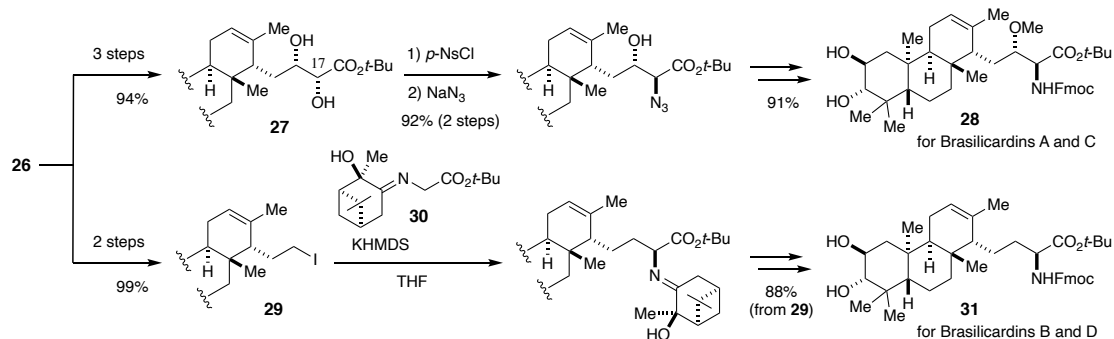
(3) ブラシリカルジン類の全合成研究

市販のジオール **20** からニトリル部位を有する α,β -不飽和 Weinreb アミド **21** を不斉合成したのち、NaHMDS を用いて **21** の分子内共役付加反応を行い、四級不斉炭素を形成しつつ A 環を立体選択的に構築した。側鎖を伸長して Z 体の不飽和 Weinreb アミド **23** へ導き、本手法を再度適用して B 環を構築した。ジブromoアルケン **24** へ変換後、**24** にジメチル銅リチウム (Me₂CuLi) にジメチル銅リチウム (Me₂CuLi) を用いて C 環を構築した。



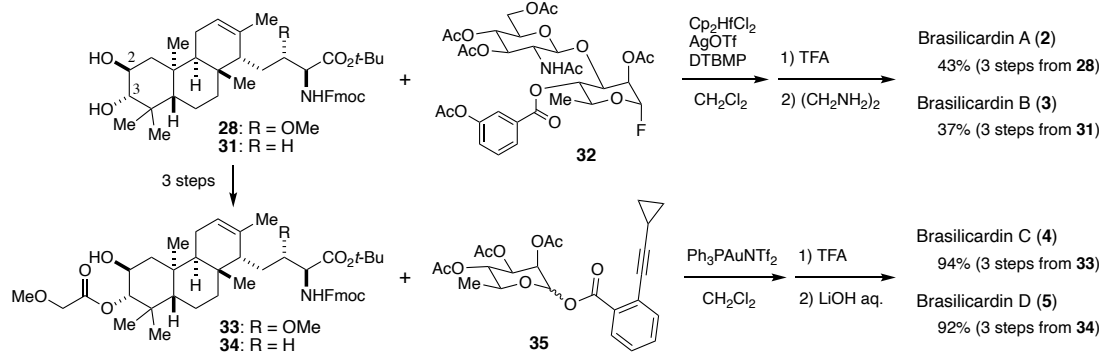
を作用させると、メチル基の導入に伴い系内で生じた Z 体ビニル銅 **25** の分子内共役付加反応が進行し、テルペンコア部に対応する三環性化合物 **26** が単一の異性体として得られた。

三環性化合物 **26** からジオール **27** に導き、17 位水酸基を位置選択的に脱離基へ変換後、アジ化ナトリウムとの S_N2 反応に付して立体反転を伴いアジド基を導入した。このものからブラシリカルジン A および C に対応するアミノ酸部位を有する中間体 **28** を合成した。一方、側鎖にメトキシ基をもたないブラシリカルジン B および D に対応する中間体 **31** の合成は、**26** から誘導されるヨウ化物 **29** に対する光学活性イミノグリシン誘導体 **30** の不斉アルキル化を適用して達成した。

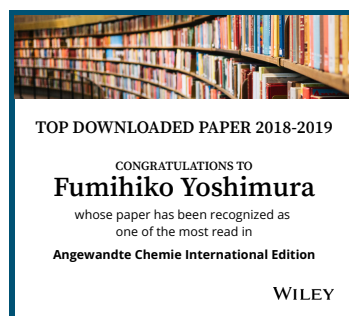


まず、二糖を備えたブラシリカルジン A (**2**) と B (**3**) の合成をめざした。すなわち、アグリコン **28** および **31** のグリコシル化を検討し、フッ化糖 **32** とジルコニウム試薬を用いる鈴木らの活性化法が有効であることが分かった。これにより、未反応のアグリコンの回収を伴うものの、位置および立体選択的に 2 位水酸基へのグリコシル化が実現できた。最後に 2 工程での保護基の除去を行い、**2** (通算収率 6.8%) および **3** (通算収率 6.8%) それぞれの全合成を達成した。一方、ラムノース単糖を含むブラシリカルジン C (**4**) と D (**5**) の合成においては、同様のフッ化糖を用いる条件での 2 位水酸基への位置選択的グリコシル化は困難であった。最終的に、3 位水酸基をメトキシアセチル基で保護したアグリコン **33** および **34** に対して、金触媒存在下でアルキニルベンゾエート **35** とのグリコシル化を行う手法が最適であることが分かった。次いでグリコシル化体の保護基の除去を行い、**4** (通算収率 12%) および **5** (通算収率 14%) の全合成を達成した。

また、全合成経路を利用して構造活性相関研究に必要なブラシリカルジン A–D アグリコンの合成にも成功した。今後各種部分構造体を合成し、構造活性相関研究を行い、ブラシリカルジン類の作用機序の詳細を解明する予定である。



以上、3 度の分子内共役付加反応を鍵とする独自の戦略で三環性テルペンコア骨格 (ABC 環) を構築し、合成終盤の共通中間体 **26** に対して、アミノ酸の構築方法と糖 (鎖) の導入方法 (グリコシル化) を適宜選択することでブラシリカルジン類 (**2–5**) の網羅的不斉全合成を実現できた。本成果は *Angewandte Chemie* 誌で発表し、年間 Top10% ダウンロード論文に選出された (右図)。本論文は有機合成化学のハイライト雑誌である *Synfacts* 誌に掲載された。また、著名な化学系ポータルサイト Chem-Station や Organic Chemistry Portal でも紹介され、国内外から大きな反響があった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshimura Fumihiko, Abe Taiki, Ishioka Yuichi, Tanino Keiji	4. 巻 72
2. 論文標題 Synthetic study of andrastins: stereoselective construction of the BCD-ring system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 384 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-018-0136-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Fumihiko, Itoh Ryusei, Torizuka Makoto, Mori Genki, Tanino Keiji	4. 巻 57
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Brasilicardins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 17161 ~ 17167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201811403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Fumihiko, Okada Taku, Tanino Keiji	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Laurallene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 559 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03889	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Fumihiko, Itoh Ryusei, Torizuka Makoto, Mori Genki, Tanino Keiji	4. 巻 78
2. 論文標題 Chemical Synthesis of Brasilicardins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 1085 ~ 1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaiishi.78.1085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 萩原護弘、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 アンドラスチンCの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葉山智拓、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 温和なN-シリルケテンイミン発生法を活用するニトリルの 位ヘテロ官能基化反応の開発
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumihiko Yoshimura, Taku Okada, Toshiyuki Kan, Keiji Tanino
2. 発表標題 Total Synthesis of (+)-Laurallene
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萩原護弘、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 アンドラスチンCの合成研究
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村文彦、岡田拓、菅敏幸、谷野圭持
2. 発表標題 ローラレンの不斉全合成
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村文彦、葉山智拓、大内仁志、稲井誠、菅敏幸、阿部泰樹、齋藤優輝、谷野圭持
2. 発表標題 温和なN-シリルケテンイミン調製法を基盤とする合成反応の開発
3. 学会等名 第113回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 葉山智拓、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 温和なN-シリルケテンイミン発生法を活用するニトリルの 位ヘテロ官能基化反応の開発
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊東龍生、鳥塚誠、森元気、吉村文彦、谷野圭持
2. 発表標題 ブラシリカルジン類の不斉全合成
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木彩香、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 シアノエン型反応を用いる新規炭素環構築法
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 葉山智拓、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 温和なN-シリルケテンイミン発生法を活用するニトリルの 位ヘテロ官能基化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木彩香、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 シアノエン型反応を用いた新規炭素環構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新田目かおり、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、菅敏幸
2. 発表標題 ハリコニンBの合成研究
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新田目かおり、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、菅敏幸
2. 発表標題 ハリコニンBの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻原護弘、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 アンドラスチンCの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水大雅、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、菅敏幸
2. 発表標題 ネオサルビアネンの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------