

令和 4 年 5 月 7 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05460

研究課題名(和文) 非対称化を活用した含窒素連続不斉炭素構築法の開発とパクタマイシン類の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study on pactamycin by means of desymmetrization

研究代表者

稲井 誠 (Makoto, Inai)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：20621626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：パクタマイシンは、*in vitro* 及び *in vivo* での強力な抗ウイルス、抗腫瘍及び抗マリアリア活性など興味深い生物活性を有しており、医薬品のリード化合物としても注目されている。しかし本化合物は、哺乳類の正常細胞にも強毒性を示し、選択毒性を有する誘導体の創成には至っていない。合成化学的にもパクタマイシンのシクロペンタン環上に含まれる「連続する含窒素・酸素四置換炭素」の高エナンチオ・ジアステレオ選択的な構築法の開発は、非常に挑戦的な課題である。本研究では、これら合成法の開発を基盤とした天然物の骨格構築法の開発を実施し、パクタマイシンの骨格構築法の確立と形式合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「連続する含窒素・酸素四置換炭素」の高エナンチオ・ジアステレオ選択的な構築法の開発は、現在でも非常に挑戦的な研究課題であり、それらを応用した天然物の全合成や生物活性評価にも興味を持たれる。本研究課題では、これら合成法の開発を基盤とした天然物の骨格構築法を開発し、全合成及び生物活性評価への展開を実施し、代表的な連続含窒素天然物であるパクタマイシンの新たな主骨格構築法の開発、形式合成を達成した。本研究課題にて確立した2つの含窒素連続不斉四置換炭素構築法は、パクタマイシン類のみならず様々な天然物に応用可能な汎用性の高いものである。

研究成果の概要(英文)：The aminocyclopentitol antibiotic pactamycin, isolated from fermentation broth of *Streptomyces pactum* var. *pactum*, exhibits antitumor and antiviral activities, as well as cytotoxicity toward Gram-positive and Gram-negative bacteria. The molecule contains six contiguous stereogenic centers with three consecutive tetra-substituted carbons on a heteroatom-rich cyclopentane core, and this novel structure, as well as the remarkable biological activities, makes it an attractive target for total synthesis.

Our first-generation synthetic approach, the construction of the cyclopentane core of pactamycin achieved by catalytic Rh-mediated desymmetric aziridination and ring-contraction reaction as key steps.

Our second-generation synthetic approach, A formal total synthesis of pactamycin accomplished by face-selective and regioselective nitroso Diels-Alder (NDA) reaction as key step in 11 steps and 20% yield.

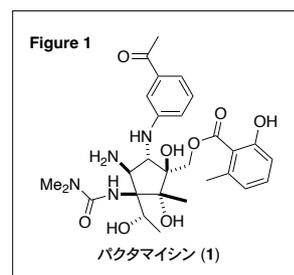
研究分野：天然物合成化学

キーワード：パクタマイシン 非対称化 ロジウム触媒 ヘテロDiels-Alder ニトロソ化合物

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人類は、医薬品やそのリード化合物に天然物を広く利用してきた。中でも、強力な生物活性と複雑な三次元構造を有する含窒素天然物は、過去百年以上にわたり科学者の興味を惹きつけている。そのような天然物の一つにパクタマイシン (**1**) が知られている (Figure 1)。本化合物は、*in vitro* 及び *in vivo* での強力な抗ウイルス、抗腫瘍及び抗マラリア活性など興味深い生物活性を有しており、医薬品のリード化合物としても注目されている。しかし **1** は、哺乳類の正常細胞にも強毒性を示し、選択毒性を有する誘導体の創成には至っていない。合成化学的にも **1** のシクロペンタン環上に含まれる「連続する含窒素・酸素四置換炭素」の高エナンチオ・ジアステレオ選択的な構築法の開発は、非常に挑戦的な課題である。多くの研究者の精力的な研究にもかかわらず、立体的に混み合った複雑な四置換炭素を効率的に合成できる方法論は少ない。研究代表者らも以前よりこの課題に取り組み、「分子の非対称化」をキーワードに「含窒素不斉四置換炭素」を含む天然物の合成研究を報告している。研究代表者らは、予備的実験から得られた 2 種の「含窒素・含酸素連続不斉炭素を有するシクロペンテン誘導体の合成法」がこの問題を解決する有用な方法論となると考えた。



2. 研究の目的

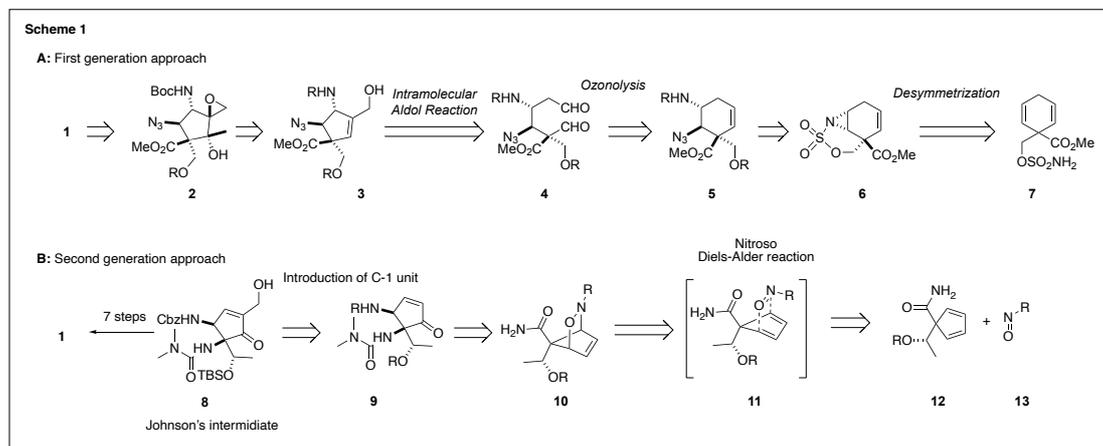
多数の連続する含窒素・酸素四置換炭素構築法の開発は、過去十年以上にわたり医薬品や機能性分子合成の分野において重要な研究課題であり、その合成標的となるパクタマイシンの合成研究は、現在でも多数報告されている。しかし、高度に官能基化されたクロペンチールの構築は極めて困難であり、全合成例は現在でもわずか 2 例しかなく非常に挑戦的かつ魅力的な合成ターゲットである。連続する含窒素・酸素四置換炭素の高エナンチオ・ジアステレオ選択的な構築法が開発できればより簡便にパクタマイシン類や他の天然物の合成・生物活性評価にアプローチ可能である。しかし、そのような四級炭素を含む三連続不斉中心を効率的に構築する手法は限られており、代表者らが見出した四級炭素構築法の一つである「不斉アジリジン化を応用した非対称化反応」と「ニトロソ化合物との [4+2] 環化付加反応」をより一般的な方法論として確立し、パクタマイシン類の合成を目的に研究に着手した。

3. 研究の方法

1 の合成における最大の課題は、如何にしてシクロペンタン環上の立体化学を整えるかである。第一世代及び第二世代の合成戦略を Scheme 1 に示す。

第一世代の合成計画では、非対称化と環縮小反応を鍵反応とした、すなわち、安価な安息香酸より調整可能な **7** に対し、遷移金属触媒を用いたアジリジン化と続く開環により非対称化することで **5** が得られるものと予想した。本方法論により **1** に対応する立体化学を六員環上に構築できれば、ジアール **4** への変換と分子内アルドール反応によりシクロペンテン **3** が合成可能と期待した。最後に **7** の二重結合を足掛かりに **1** の全合成が達成できるものと考えた。

第二世代の合成計画では、**1** を合成するにあたり Johnson らの中間体 **8** を標的とし、前駆体としてエノン **9** を設定した。対応する窒素・酸素原子は、ニトロソ Diels-Alder 反応で構築可能な oxazabicyclo[2.2.1]heptane **10** 骨格を足がかりに導入することとし、ジエン **12** とニトロソ化合物 **13** の合成検討に着手した。

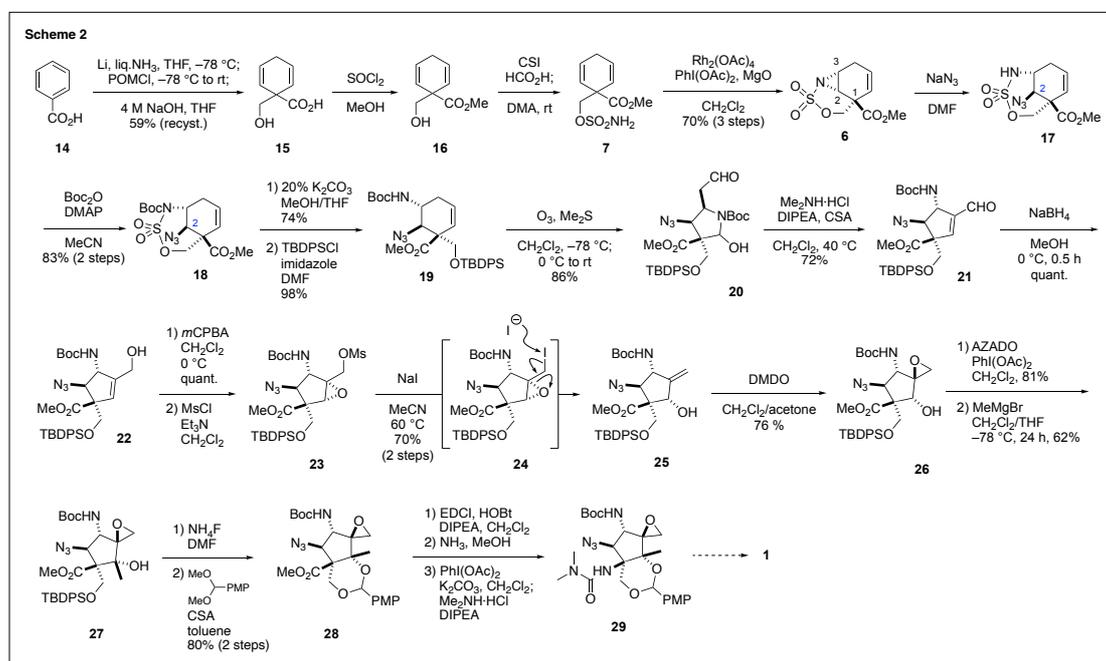


4. 研究成果

4-1. 第一世代合成研究

第一世代合成について Scheme 2 に示す. 安息香酸 (**14**) を出発原料に Birch 還元条件下還元的アルキル化と続くメチルエステル化により対称四級炭素を構築し **15** とした後, スルファマト **7** へと変換した. 得られた **7** に対し $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 条件下, アジリジン化により非対称化し, **6** を合成した. なお, **7** から **6** への非対称化は, 不斉 Rh 試薬を用いることで光学活性体の合成にも成功している. 得られた **6** に対し 2 位選択的なアジド化によるアジリジンの開環, Boc 化により **18** を合成した. **18** のスルファマト部を加水分解後, 生じた 2 級水酸基を TBDPS 基にて保護し, シクロヘキセン **19** とした. 続いて, ピリジン存在下オゾン分解によりジアルールへと変換し, one-pot にて DBU 処理し分子内アルドール反応, 脱水により エナール **21** を合成した後, NaBH_4 を用いて還元しアリルアルコール **22** を合成した.

合成した **22** に対し面選択的エポキシ化とメシル化を行なった後, 過剰量の NaI にて処理することで, エポキシドの開環を伴いつつ対応するアリルアルコール **25** へと誘導した. さらに, DMDO によるエキソメチレン部の面選択的エポキシ化と AZADO 酸化によりケトン合成した. 続くメシル化は, THF 中 MeMgBr を用いたが, この際少量の CH_2Cl_2 を添加することで反応が円滑に進行し, 単一のジアステレオマーとして **27** を得た. 次に, **27** の TBDPS 基を除去して得られたジオールをアセタールにより保護し **28** とした後, アミドへと変換し, Hofmann 転位反応によりウレア **29** を合成した. これにより, **1** に対応する 5 員環上の立体化学構築を達成した.



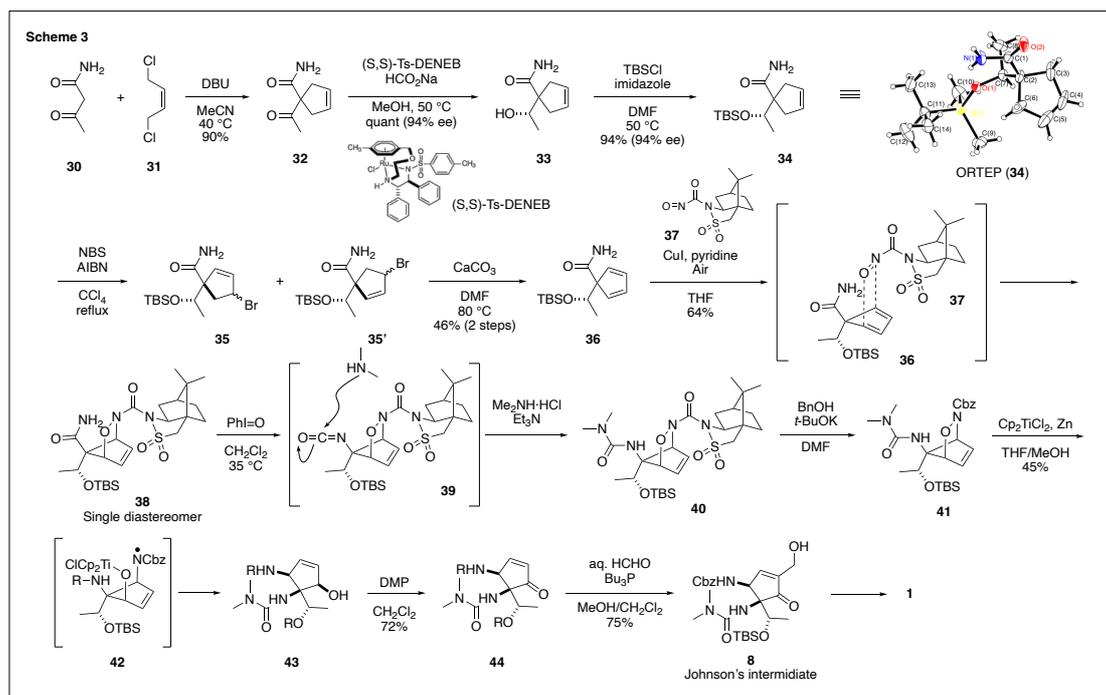
4-2. 第二世代合成研究

第一世代合成と並行して進めた第二世代合成について Scheme 3 に示す. 第二世代の合成経路は, 既知の中間体 **8** のより効率的な合成経路の確立を行なった.

市販のアセトアセタミド **30** とジクロロ体 **31** のアルキル化によりシクロペンテン部位を構築し **32** とした後, 高砂香料の研究グループによって見出された (*S,S*)-Ts-DENEB[®] を用いたケトンの不斉還元と続く 2 級水酸基の保護を経て高収率かつ高光学純度にて **34** を得ることに成功した. なお, **34** の絶対配置は X 線結晶構造解析により決定した. 続いて, Wohl-Ziegler 反応によるオレフィンの異性化を伴う臭素化により **35** および **35'** の異性体混合物を得た. 混合物のまま炭酸カルシウムを用いた脱離反応により重要中間体であるシクロペンタジエン **36** へと導いた. 合成したジエン **36** と (+)-カンファースルタム由来のニトロソ化合物 **37** とのニトロソ Diels-Alder 反応は, 円滑に進行し, ほぼ単一生成物として所望の **38** を良好な収率で得ることに成功した. なお, 不斉補助基を持たないニトロソ化合物を用いた場合, 位置選択性は発現しなかった.

所望の **38** が高い立体選択性にて得られたため, **1** の形式合成に向けさらなる変換を検討した. まず, **38** に対しジメチルアミン存在下, ヨードソベンゼンを用いた Hofmann 転位を行うことで生じたイソシアネートを即座に捕捉し, ジメチルウレア部位を構築した. 続いて不斉補助基を Cbz 基へと変換し **41** とした後, 低原子価チタンを用いた穏和な条件で N-O 結合を切断し, 高収率で **43** へと導いた. その後, Dess-Martin 試薬によって 2 級水酸基を酸化しエノン **44** した後, 森田-Baylis-Hillman 反応によりエノン α 位にヒドロキシメチル基を導入し, Johnson らの

全合成中間体 **8** を得たことで **1** の形式全合成を達成した。



上記のようにパクタマイシン (**1**) の合成を目指し第一世代、第二世代合成法を検討した結果、連続する含窒素・酸素四置換炭素の高エナンチオ・ジアステレオ選択的な構築法として「不斉アジリジン化を応用した非対称化反応」と「ニトロソ化合物との [4+2] 環化付加反応」を開発した。本研究にて確立した方法論は、パクタマイシン類の合成のみならず、様々な天然物、医薬品中間体や機能性分子の合成に応用可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Murakami Haruka, Asakawa Tomohiro, Muramatsu Yoshihiro, Ishikawa Ryo, Hiza Aiki, Tsukaguchi Yuta, Tokumaru Yohei, Egi Masahiro, Inai Makoto, Ouchi Hitoshi, Yoshimura Fumihiko, Taniguchi Tooru, Ishikawa Yoshinobu, Kondo Mitsuru, Kan Toshiyuki | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Total Synthesis of Sophoraflavanone H and Confirmation of Its Absolute Configuration | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 3820 ~ 3824 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01063 | 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 Miura Yusuke, Ouchi Hitoshi, Inai Makoto, Osawa Taisei, Yoshimura Fumihiko, Kanazawa Junichiro, Uchiyama Masanobu, Kondo Mitsuru, Kan Toshiyuki | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Synthetic Studies on Pactamycin: A Synthesis of Johnson's Intermediate | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 3515 ~ 3518 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00959 | 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 Ohmi Kohki, Miura Yusuke, Nakao Yuta, Goto Atsumi, Yoshimura Satoshi, Ouchi Hitoshi, Inai Makoto, Asakawa Tomohiro, Yoshimura Fumihiko, Kondo Mitsuru, Kan Toshiyuki | 4. 巻 2020 |
| 2. 論文標題 Pactamycin and Its Derivatives: Improved Synthesis Route | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 488 ~ 491 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901747 | 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 Kan Toshiyuki, Nagasaka Yosuke, Asakawa Tomohiro, Shintaku Sayaka, Masuda Akitaka, Matsumura Kosuke, Inai Makoto, Ishikawa Yoshinobu, Egi Masahiro, Hamashima Yoshitaka | 4. 巻 99 |
| 2. 論文標題 Concise Synthesis of TAN1251C | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 HETEROCYCLES | 6. 最初と最後の頁 1095 ~ 1095 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)78 | 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 Asakawa Tomohiro, Sagara Hiroto, Kanakogi Masaki, Hiza Aiki, Tsukaguchi Yuta, Ogawa Takahiro, Nakayama Miho, Ouchi Hitoshi, Inai Makoto, Kan Toshiyuki | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Practical Synthesis of Polymethylated Flavones: Nobiletin and Its Desmethyl Derivatives | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Organic Process Research & Development | 6. 最初と最後の頁 595 ~ 602 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.9b00091 | 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 Kobayashi Manami, Ueno Hiroya, Yoshida Naoto, Ouchi Hitoshi, Asakawa Tomohiro, Yoshimura Fumihiko, Inai Makoto, Kan Toshiyuki | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 Diastereodivergent and Regiodivergent Total Synthesis of Princepin and Isoprincepin in Both (7 R,8 R) and (7 S,8 S) Isomers | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 14227 ~ 14240 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01965 | 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 - |

[学会発表] 計10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡部央, 三枝将汰, 栗山大希, 福田 優亮, 大内 仁志, 稲井誠, 浅川倫宏, 吉村文彦, 菅敏幸 |
| 2. 発表標題 ピロリジラクトンの合成研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第 141 年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 平濱俊哉, 上野宏弥, 大内仁志, 稲井誠, 吉村文彦, 菅敏幸 |
| 2. 発表標題 ネオスルガトキシンの合成研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第 141 年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 吹田祐介, 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 シアノエン反応 を用いる炭素環構築法の開発 |
| 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 2021 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 平濱俊哉, 上野宏弥, 大内仁志, 稲井誠, 吉村文彦, 菅敏幸, |
| 2. 発表標題 ネオスルガトキシンの合成研究, |
| 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 三浦祐輔, 大内仁志, 稲井誠, 大澤泰生, 吉村文彦, 金澤純一郎, 内山真伸, 近藤満, 菅敏幸 |
| 2. 発表標題 Pactamycinの合成研究, |
| 3. 学会等名 第18回次世代を担う有機化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 三浦祐輔, 大内仁志, 稲井誠, 大澤泰生, 吉村文彦, 金澤純一郎, 内山真伸, 近藤満, 菅敏幸 |
| 2. 発表標題 Pactamycin の合成研究 |
| 3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 平濱俊哉, 上野宏弥, 大内仁志, 稲井誠, 吉村文彦, 菅敏幸 |
| 2. 発表標題 ネオスルガトキシンの合成研究 |
| 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 北本健一郎, 三浦祐輔, 大内仁志, 稲井誠, 吉村文彦, 菅敏幸 |
| 2. 発表標題 バクタマイシンの合成研究 |
| 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 稲井誠, 北本健一郎, 三浦祐輔, 大内仁志, 吉村文彦, 菅敏幸 |
| 2. 発表標題 バクタマイシンの合成研究 |
| 3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 稲井誠, 北本健一郎, 三浦祐輔, 大内仁志, 吉村文彦, 菅敏幸 |
| 2. 発表標題 バクタマイシンの合成研究 |
| 3. 学会等名 第36回有機合成化学セミナー |
| 4. 発表年 2019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 |
|---------------|---|--------------------------------------|----|
| 研究 分担 者 | 菅 敏幸 (Kan Toshiyuki) (10221904) | 静岡県立大学・薬学部・教授 (23803) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|