

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06975

研究課題名(和文)ベンザインの反応性を駆使した抗HIVコノクルボンの合成研究と3量体構造の簡易構築

研究課題名(英文)Studies towards total synthesis of anti-HIV conocurvone and construction of trimeric structure using benzyne intermediates

研究代表者

熊本 卓哉 (Kumamoto, Takuya)

広島大学・医系科学研究科(薬)・教授

研究者番号：50292678

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)：3量体クロメノキノン構造をもつ抗HIV活性コノクルボンの全合成について、3連結フランと光学活性クロメン由来ベンザインとのDiels-Alder (DA) 反応を基軸とする合成研究を行った。光学活性クロメンの合成について、フッ素化桂皮アルコールの分子内SNArを検討し、目的の光学活性クロメン体を効率良く得た。また、3連結フランの合成においては、側鎖をもつ2種類のフラノンの合成を達成している。また、同様の活性をもつと期待される簡易3量体の合成を検討した。2つの脱離基とフラノン構造を併せ持つムコプロム酸を用い、アジド基の導入と続くベンザインとのDA反応により、3量体構造の合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オーストラリア原産植物が産出するコノクルボンが抗HIV活性をもつことに着目し、本化合物とその類縁体の合成を検討した。コノクルボンはクロメノキノン構造が3つ連続した構造をもち、3つの連結したフラン環に3分子のクロメン環を反応させることでその構造を構築することとした。このうち、クロメン環の光学活性体の効率的合成法を確立し、さらに3つの連結したフラン環の原料となる側鎖をもつフラノンの合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：The total synthesis of anti-HIV active conocurvones with trimeric chromenoquinone structure was investigated based on the Diels-Alder (DA) reaction of trifuran and optically active chromene-derived benzyne. The intramolecular SNAr of fluorinated cinnamic alcohols allowed the efficient synthesis of the desired optically active chromenes. In the synthesis of linked furanones, two types of furanones with side chains were synthesized. We also investigated the synthesis of a simple trimeric structure that is expected their anti-HIV activity, using mucobromic acid as a starting material, which has two leaving groups and a furanone structure. Synthesis of the trimer structure was achieved by the introduction of azide groups and subsequent DA reaction of the azides and benzyne.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ベンザイン クロメン Diels-Alder 反応 抗HIV 3量体 コノクルボン 環化付加反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エイズはヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) の感染によって引き起こされる感染症である。日本での感染者数は横ばい状態であるが、日本も含め世界中で耐性ウイルスの感染例が引き続き問題視されており、継続的な新規薬剤の開発が望まれている。オーストラリア原産ヤマモガシ科 *Conospermum* 属植物より単離されたコノクربولン (1, 図 1) は、20 nM の低濃度にて HIV-1 感染ヒトリンパ芽球細胞の賦活化作用を示し、インテグラーゼとウイルス細胞侵入に対するデュアル阻害作用も報告されている。構造的には C6 側鎖をもつ 2,2-ジ置換クロメン環が縮環したキノン (クロメノキノン) の 3 量体である。同植物から単離された単量体テレティオリオン B (2) やその 2 量体は活性を示さず、炭素側鎖の短い 3 量体でも活性の低下がみられたことから、活性には適当な炭素側鎖を含む 3 量体構造が重要であることが示唆された。その一方で、このものの抗 HIV-1 活性の詳細に不明な点が残ること、また植物からのコノクربولン (1) の安定供給は困難であり、構造決定を目的とした単量体テレティオリオン B (2) からコノクربولン (1) への半合成は低収率であったことから、コノクربولン (1) の供給を見据えた合成法の開発、ならびに構造活性相関研究を行う上での誘導体合成の研究が望まれていた。申請者の研究開始当初、単量体テレティオリオン B (2) の不斉合成が 1 例報告されていたが、「以前の合成法」に示す経路で得たラセミ体クロメンの光学分割を経由するために全行程収率が低収率であったこと、また、ナフタレン部位にピラン環を導入する方法をとっていたために、コノクربولンのような 3 量体構築には半合成で行われた手法を取らざるを得ない状況にあった (図 1)。著者らも新たな新たな環構築法としてベンザイン前駆体 3 より生成するベンザインと単環フラン 4 との Diels-Alder 反応による方法を採用し、テレティオリオン B (2) の不斉合成を達成していた。しかしながらこの方法においてもラセミ体の光学分割を経由する点や Diels-Alder 反応の低い位置選択性などの問題点を残していた (図 2)。

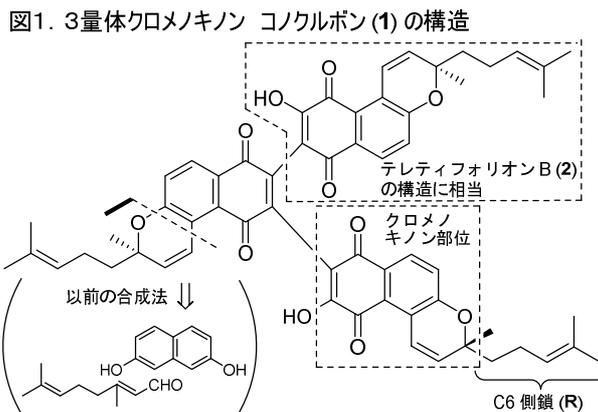
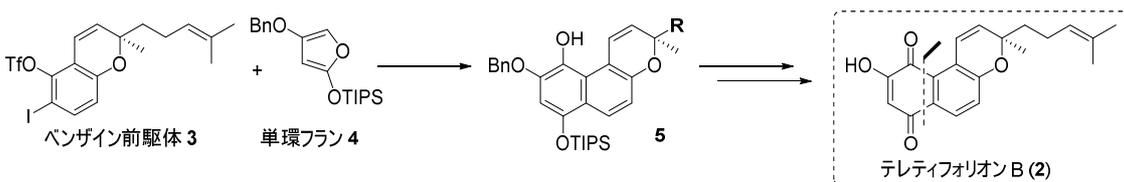


図1. 3量体クロメノキノン コノクربولン (1) の構造

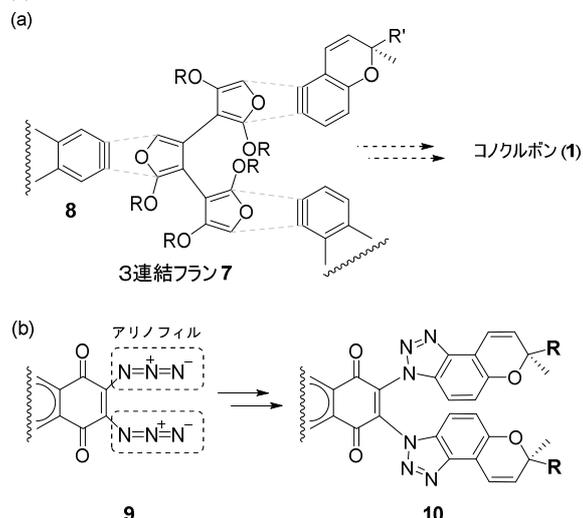
図2. 申請者のこれまでの成果: 単量体テレティオリオン B (2) の全合成



2. 研究の目的

本研究では、1) コノクربولン 3 量体構造の効率的な構築 2) コノクربولンのもつ抗 HIV-1 活性の構造上の本質の究明をその目的に掲げ、その検討を行うこととした。1) については、これまでのテレティオリオン B (2) の不斉合成研究をベースに、単環フラン 4 を 3 連結フラン 7 に拡大することで、コノクربولン (1) のような 3 量体構造へのアクセスが可能となると期待された。また、クロメン光学活性体の調製における光学分割の低効率やつづく Diels-Alder 反応の低い位置選択性などの解決を目指した。一方、誘導体合成については、3 連結フランの代替となる基質として、アリノフィル (ベンザインの環化付加受容体) としてアジド基などを有する誘導体 9 を合成、より簡便に多様な誘導体 10 の合成を目指すこととした。(図 3)

図3. 研究目的. (a) 3量体クロメン構造の構築. (b) 代替アリノフィルを用いた簡易3量体構造構築



### 3. 研究の方法

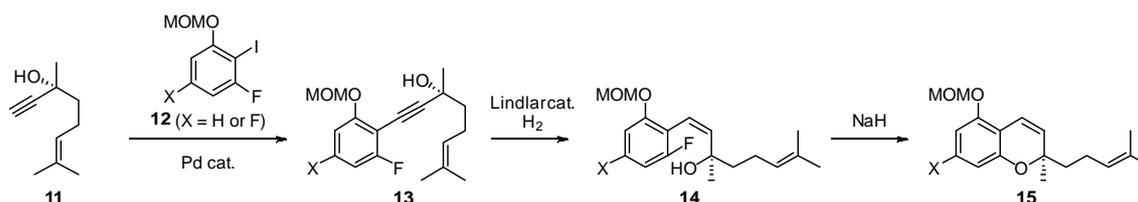
まず、コノクルボン 3 量体の効率的合成法の確立に向け、光学活性クロメンの不斉収率の改善と Diels-Alder 反応における位置選択性の改善を検討することとし、クロメン構築の新たな手法として分子内求核置換反応を応用することとした。この方法により Diels-Alder 反応の位置選択性改善に必要な官能基の導入も可能となると考えられた。あわせて、この Diels-Alder 反応の位置選択性の評価に計算科学的手法を取り入れることとした。3 量体構造構築のために必須の 3 連結フランの合成については、2 種類の置換フランの側鎖部位の連結と環形成により達成するものとした。一方簡易型 3 量体構造の構築にむけ、種々置換基変換が可能と考えられるムコブrom酸をテンプレートとする方法を検討することとした。

### 4. 研究成果

#### (1) 光学活性クロメンの効率的合成法の開発

クロメン類の光学活性体の改良合成には、「フッ化芳香環をもつ *cis*-桂皮アルコールの分子内求核置換反応 ( $S_NAr$ )」を展開させた。市販のゲラニオールより 5 工程を経て光学活性プロパルギルアルコール **11** を得、このものとモノフッ化ヨードベンゼン **12** を菌頭カップリングにて連結して **13** としたのち、続く Lindlar 還元により、フッ化芳香環をもつ *cis*-桂皮アルコールへ **14** と変換した。このもの分子内  $S_NAr$  による環化は速やかに進行し、対応する光学活性クロメン **15** を得ることができた。この化合物は以前の単量体合成の鍵中間体と同一化合物であり、前回のラセミクロメンの光学分割を経由する方法と比較し、工程数は多いものの、通算収率を改善することができた。さらに Diels-Alder 反応の位置選択性の改善に寄与すると期待されるフッ素置換基をもつクロメン合成も検討し、所望の 7 位にフッ素原子をもつ光学活性クロメン **15** ( $X = F$ ) の合成も併せて達成した。(図 4)

図 4. 分子内  $S_NAr$  を経由するクロメン合成



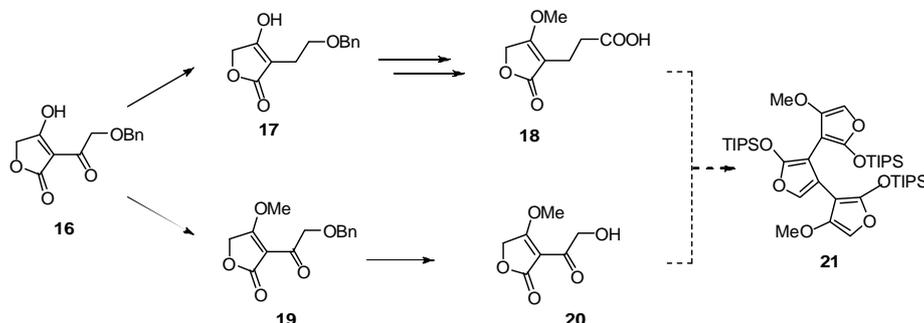
#### (2) ベンザインとフランの Diels-Alder 反応についての計算科学的評価

置換ベンザインと酸化フランとの Diels-Alder 反応の位置選択性に関わる計算科学による評価は、基本となる対称型基質の計算を完了し、そのいくつかの系について遷移構造を求めるに至っている。また、近接位にフッ素を導入したベンザインについて、無置換ベンザインとほぼ同等の反応性があることが示された。その一方で、実際の基質となる非対称型ベンザインと非対称型フランとの評価においては、実験系の結果と一部パラレルにならない結果が得られており、今後も検討を続けていく。

#### (3) 3 連結フランの合成研究

コノクルボン合成のための 3 量体フラン合成に向け、異なる側鎖をもつ 2 種の前駆体フランを合成した。このうちアルコール側鎖をもつ **20** の合成において、前駆体 **19** のフラン二重結合部位を保持したままの脱保護が困難であったが、種々の反応条件を検討することによりこの脱保護を解決した。現在は化合物 **20** の大量合成を引き続き検討しており、3 連結フラン **21** の合成に向けて邁進する。(図 5)

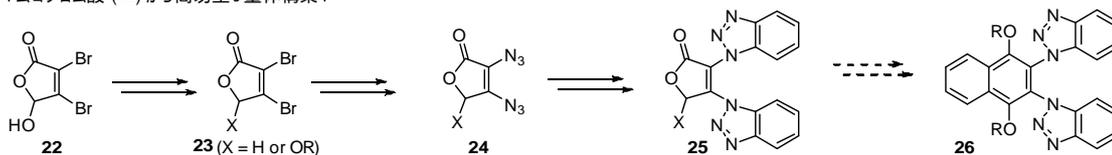
図 5. 3 連結フラン合成に向けた検討



#### (4) フラン以外のアリノフィルをもつ基質の合成と Diels-Alder 反応

フラン以外のアリノフィルをもつ基質を合成するうえでの出発原料にムコブロム酸 (22) を採用した。このものは、変換可能な2つの臭素原子をもち、アジド基などのアリノフィルを導入することが可能であった。まずこのムコブロム酸 (22) を還元体もしくはアセタール 23 へと変換したのち、アジド基を導入して 24 とした。この喪に対してベンザインとの Diels-Alder 反応を行い、対応する環化付加体 25 を得ている。今後は 25 のフランノ部位をフラン環へと変換、これまでと同様なベンザイン-フランの Diels-Alder 反応に付すことにより、簡易型3量体 26 へと変換できると考えられる。(図6)

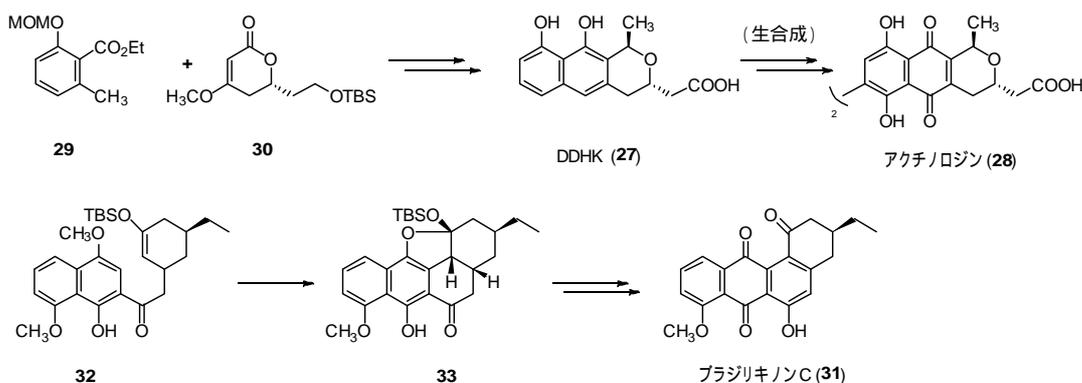
図6. ムコブロム酸 (22) から簡易型3量体構築.



#### (5) 他のナフトキノ型天然物の合成研究への展開

本研究の途上、我々は、これらコノクルボンのみならず、ナフトキノ骨格を含む各種天然物の全合成研究においても成果を上げた。このうち、DDHK (6-デヒドロ-6-デオキシカラフンギン, 27) はベンゾイソクロマン二量体構造をもつアクチノロジン (28) の想定生合成中間体であるが、このものを トルイル酸エステル 29 と不飽和ラクトン 30 との Staunton-Donner 環化反応によるベンゾイソクロマン合成を基軸とする全合成を達成した。ここで得られた DDHK (27) を生合成にかかわる種々の酵素をもちいた検討に付すことで、このものが生合成中間体であることを明らかにする (ChemBioChem, 2017) とともに、さらなる検討によりアクチノロジン生合成の解明に大きく寄与した (Angew. Chem. Int. Ed. 2023)。また、これまでその絶対配置が不明であった *Nocardia* 属由来アングサイクリン プラジリキノン類 (31) について、ヒドロナフトキノ シリルエノールエーテルハイブリッド 32 の酸化的環化付加と、生じた5環式アセタール 33 の位置選択的脱水素反応を鍵反応とする検討を行い、初の全合成を達成した。(図7)

図7. 他のナフトキノ系天然物の合成研究



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3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 Kumamoto Takuya, Kainuma Mika, Takahashi Azusa, Matsuo Yoshika, Katakawa Kazuaki, Taguchi Takaaki, Ichinose Koji	4. 巻 26
2. 論文標題 Total Synthesis of 6-Deoxydihydrokalafungin, a Key Biosynthetic Precursor of Actinorhodin, and Its Epimer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6397 ~ 6397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26216397	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 -
1. 著者名 Kumamoto Takuya, Katakawa Kazuaki	4. 巻 100
2. 論文標題 Chemistry of Anti-HIV Active Trimeric Pyranonaphthoquinone Conocurvone: Synthetic Studies towards Monomeric Teretifolione B and Related Compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 177-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-19-915	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 Kumamoto Takuya, Hasegawa Sho, Adachi Kanna, Katakawa Kazuaki	4. 巻 103
2. 論文標題 Total Synthesis of (±)-4-Deoxyblennolide C via Spirochromanone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1064 ~ 1064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)60	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 Miyake Hiroki, Nakajima Ryo, Kumamoto Takuya	4. 巻 87
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Brasiliquinones B and C via Oxidative Cyclization of a Hydroquinone-Silyl Enol Ether Hybrid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12491 ~ 12497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01653	査読の有無 無
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6件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takuya Kumamoto
2. 発表標題 Synthetic study towards anticancer aromatic polyketides antibiotics
3. 学会等名 Hiroshima University and Council of Scientific & Industrial Research JOINT INTERNATIONAL WORKSHOP (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 若宮 優貴、熊本 卓哉
2. 発表標題 Teretifolione B 全合成に向けた SNAr をもちいた光学活性ベンゾクロメン類の不斉構築
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 熊本 卓哉
2. 発表標題 クロメン・クロマノン系天然由来生物活性化合物の合成研究
3. 学会等名 立命館大学 精密合成化学セミナー（第4回）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊本 卓哉
2. 発表標題 Synthetic study toward polyketide antibiotics
3. 学会等名 HU and BITS Pilani 2nd Joint Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊本 卓哉
2. 発表標題 Synthetic study toward chromene / xanthone natural products
3. 学会等名 Joint Symposium between CSIR-CDRI and HiU-P-DDS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Kumamoto, Mika Kainuma, Yuki Wakamiya, Kazuaki Katakawa
2. 発表標題 Synthetic study toward natural chromenoquinone teretifolione B via chiral chromene synthesis
3. 学会等名 The Asian Federation for Medicinal Chemistry (AFMC) International Medicinal Chemistry Symposium 2021 (AIMECS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Davor Margetic (Editor), Takuya Kumamoto, Kazuaki Katakawa	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Nova Science Publisher	5. 総ページ数 304
3. 書名 Cycloaddition Reactions: Advances in Research and Applications	

〔産業財産権〕

〔その他〕

広島大学大学院 医系科学研究科 創薬合成化学研究室 ホームページ  
<https://synorgchem.hiroshima-u.ac.jp/>

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			
クロアチア	Ruder Boskovic Institute			