

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15554

研究課題名(和文)天然・人工ダフナン/チグリアン類の網羅的全合成法の開発と新機能分子の創製

研究課題名(英文) Development of strategy toward the unified total synthesis of natural and artificial daphnan/tigrian diterpenoids and discovery of new functional molecules

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ダフナン・チグリアン・ラムノフォランジテルペン類は、置換基パターンによって多岐に渡る重要な生物活性を発現することが知られており、新薬創製に繋がる大きな可能性を秘めた化合物である。しかし上記の高酸化度中分子ジテルペンを新薬のリード化合物として活用する事は、その化学構造の複雑さから極めて困難な課題である。本研究ではこの社会的要請の高い問題の解決に挑戦した。その結果、共通炭素骨格を備えた3環性合成中間体の構築法を確立し、共通中間体から、3種類の天然物、レジニフェラトキシン、プロストラチン、クロトホルボロンの全合成を、いずれも原料から20工程以内で達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本成果は、生物資源からの単離利用が限定的であったこれら天然物群の量的供給を可能にするものであり、多様な類縁体合成を基盤とした創薬研究の発展に寄与することが期待される。すなわち、ここで確立された独創的な合成戦略と保護基戦略は、天然および人工のラムノフォラン、チグリン、ダフナンジテルペノイドの多様な全合成を加速させ、それらの様々な生物学的機能の詳細な調査と治療活性の向上につながる。

研究成果の概要(英文)：Rhamnofolane, tigliane, and daphnane diterpenoids are known to exhibit a wide range of important biological activities depending on their substituent patterns and have great potential for the discovery of new drugs. However, it is extremely difficult to utilize these highly oxidized middle-molecular diterpenes as lead compounds for new drugs due to the complexity of their chemical structures. In this study, we attempted to solve this problem, which is of high social importance. As a result, we established a method for the construction of the tricyclic synthetic intermediate with the common carbon skeleton. We achieved the total synthesis of three natural products, resiniferatoxin, prostratin, and crotophorbolone from the common intermediates, all in about 20 steps from the starting materials.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 天然有機化合物 中分子 テルペノイド ラジカル反応 高酸化度天然物 統一的合成戦略
リード化合物

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

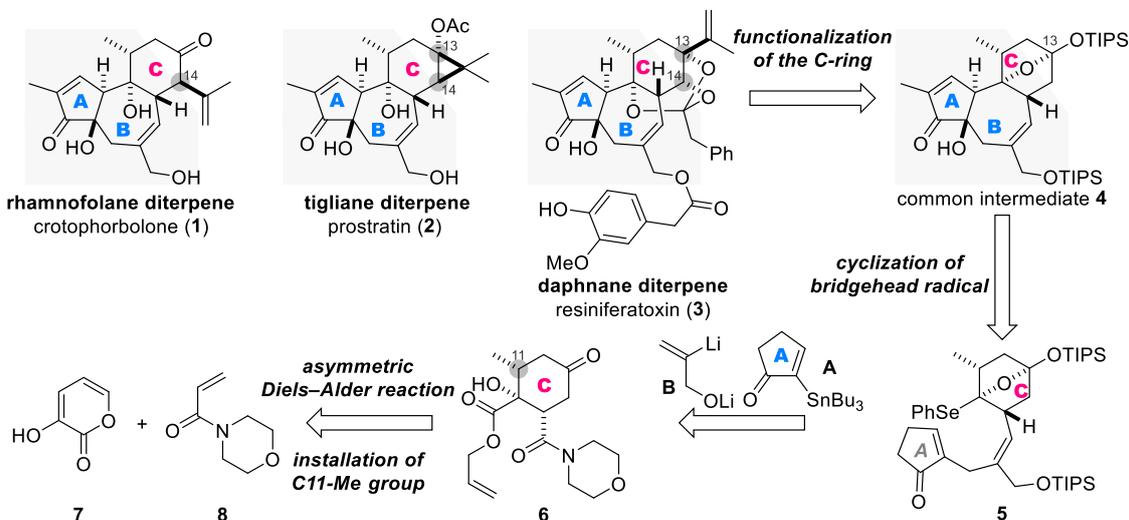
ダフナン・チグリアン・ラムノフォランジテルペン類 (分子量分布: 350–900) は、トウダイグサ科とジンチョウゲ科の植物から単離される総数 400 を超す巨大天然物群である。これらの天然物は、高度に酸素官能基化された 5/7/6 員環 (ABC 環) がトランス縮環した共通 3 環性骨格を有する。一方で C 環の官能基パターンは異なり、その置換様式によって、多岐に渡る重要な生物活性 [抗 HIV 活性(プロストラチン)や鎮痛作用(レジニフェラトキシン)] を発現することが知られており、新薬創製につながる大きな可能性を秘めた化合物である。また、近年、分子量 400–4,000 の中分子天然物が低分子・バイオ医薬の優位点を併せ持つポストバイオ医薬として注目を集めているが、上記の高酸化度中分子ジテルペンを医薬品開発のリード化合物として活用する事は、その化学構造の複雑さから極めて困難な課題である。

2. 研究の目的

本若手研究ではこの社会的要請の高い問題の解決に向け、橋頭位ラジカルによる環化反応を鍵とした天然・人工ダフナン・チグリアン・ラムノフォランジテルペン類の網羅的全合成戦略の確立を計画した。本研究は、未成熟であるダフナン・チグリアン・ラムノフォランジテルペンの合成化学の発展に大きく貢献する。さらに、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

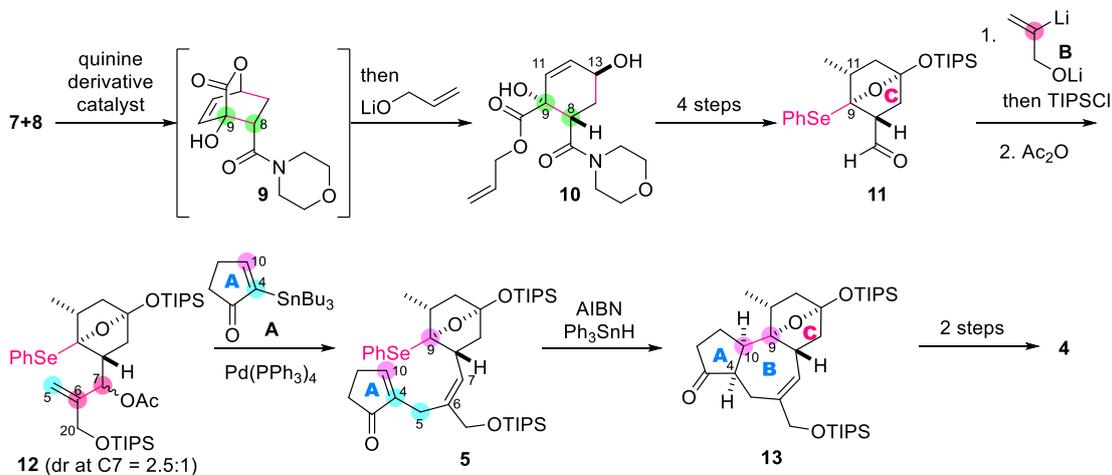
多様な類縁化合物への誘導に適用可能な合成戦略を確立するために、標的天然物群の共通部分構造を備えた 3 環性構造 **4** を共通中間体として設計した。天然物 **1–3** は、**4** の C13 位ケトンに足掛かりにした C12, 13, 14 位の位置・立体選択的官能基化によって網羅的に合成する。縮環した **4** の 3 環性骨格は、アルコキシセレニド **5** から発生させた橋頭位ラジカルの環化反応で構築する。環化基質 **5** は不斉 Diels–Alder 反応を利用して C 環 **6** を構築した後、これに 2 つのフラグメント **B**, **A** を順次連結して **5** とする。**6** の高度に官能基化された 6 員環は、ジエン **7** およびジエノフィル **8** の不斉 Diels–Alder 反応により立体選択的に構築する。



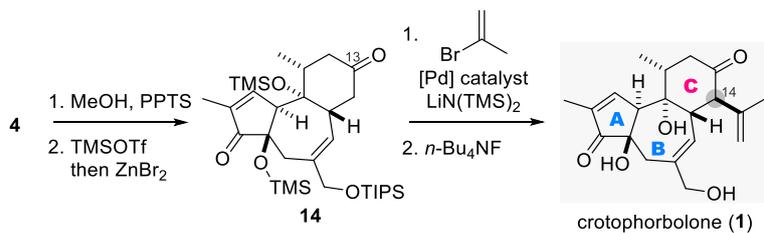
4. 研究成果

はじめに、5/7/6 員環を有する 3 環性化合物 **13** を合成した (Scheme 2)。ピロン **7** およびアリロイルモルホリン **8** に対して、キニン誘導体を触媒とした不斉 Diels–Alder 反応を行った。その結果、絶対立体および位置選択的に反応は進行し、ラクトン **9** を得た。さらに、アリルアルコールによるラクトンの開環を続けて行い、アリルエステル **10** とした。化合物 **10** は C8, C9 位に **1** と同様の不斉中心および官能基導入の足掛かりとなる C13 位ヒドロキシ基を有する。**10** から C11 位への化学および立体選択的なメチル基の導入を含む、化合物 **6** を経た 5 工程の変換で、C9 位にアルコキシセレニドを有する C 環フラグメント **11** を合成した。アルデヒド **11** に対して 3 炭素ユニットであるビニルリチウム **B** を付加したのち、生じた 2 つのヒドロキシ基を TIPS 基およびアセチル基で順次保護し、アリルアセテート **12** を合成した (dr at C7 = 2.5:1)。次いで C7 位立体異性体混合物 **5** に対して π アリル Stille カップリングを用いて A 環フラグメント **A** の導入を行い、ラジカル前駆体 **5** を立体および位置選択的に合成した。続いて、ラジカル開始剤として AIBN および Ph_3SnH 存在下、**5** のアルコキシセレニドからラジカルを発生させた。その結果、生じた橋頭位ラジカルが立体選択的にエノン C10 位へ付加すること

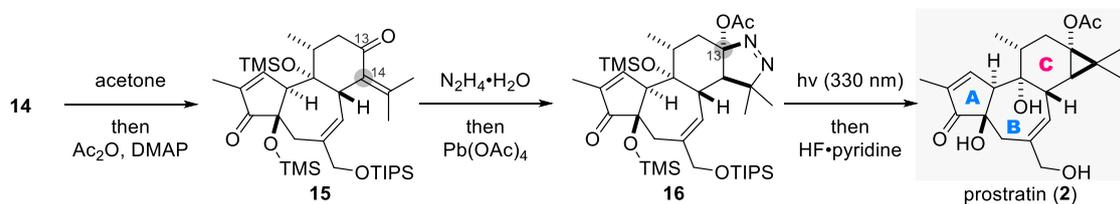
で所望の付加成績体である **13** が得られた。さらに **13** に対する C19 位メチル基、C1 位二重結合および C4 位ヒドロキシ基の導入を行うことで共通中間体 **4** を合成した。この際、C4 位ヒドロキシ基を β 面から立体選択的に導入することで天然物が有する A 環の構築を達成した。これにより、市販化合物 **7** から 12 工程で ABC 環および **1-3** が有する 4 連続不斉中心を持つ **4** の調製を完了した。



クロトホルボロン(1)全合成：まず、ラムノフォランジテルペンである **1** の全合成を検討した。共通中間体 **4** の C13 位ケトンの脱保護とヒドロキシ基の TMS 保護により、ケトン **14** とした。LiN(TMS)₂ とプロモプロペン存在下、パラジウム触媒を **14** に作用させると、ケトン **14** から生じたリチウムエノラートとプロモプロペンとのカップリング反応が進行し、位置・立体選択的に C14 位ヘイソプロペニル基が導入された。得られた化合物のシリル基をすべて除去することで、**1** の全合成を総 16 工程で達成した。

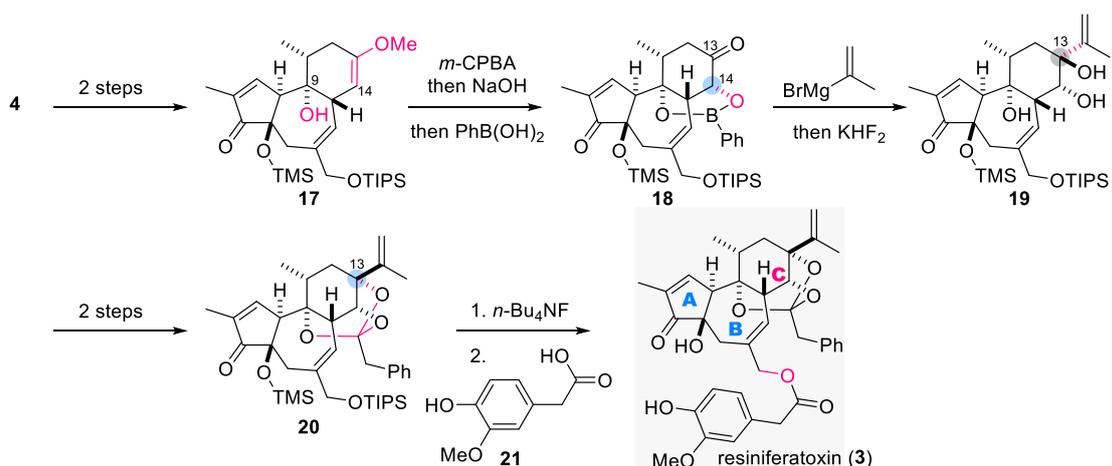


プロストラチン(2)の全合成：続いて、チグリアンジテルペンである **2** の全合成を検討した。**14** とアセトンのアルドール縮合を行い、**15** を得た。続いて、 α,β -不飽和ケトン **15** にヒドラジンを作用させた。すると、C13 位ヒドラゾン形成と、窒素原子の分子内 1,4-付加による五員環形成が進行した。生じたヒドラゾン環を四酢酸鉛で酸化し、ジアゼン **16** を合成した。最後に、紫外光照射によるラジカルの窒素脱離を伴うシクロプロパン形成と、すべてのシリル基の除去を行うことで、**2** の全合成を総 17 工程で達成した。



レジニフェラトキシム(3)の全合成：最後に、ダフナンジテルペンである **3** の全合成を検討した。共通中間体 **4** から 2 工程の変換を経て、メチルビニルエーテル **17** とした。トリエン **17** に対して、*m*-CPBA によるビニルエーテルの化学選択的酸化と続く加水分解およびボロン酸エステルの形成によりケトン **18** を合成した。この際、C9 位ヒドロキシ基を配向基とし、C14 位ヒドロキシ基を α 面より立体選択的に導入した。**18** に対して、Grignard 試薬を作用させることで化学選択的にイソプロペニル基を導入した。さらに、KHF₂ によるボロン酸エステルの脱保護を行い、トリオール **19** とした。しかし、**19** の C13 位立体化学は所望とは逆であったため、C13 位立体化学の反転が必要であった。種々検討の結果、**19** に対して 2 工程の変換により C13

位の立体反転およびオルトエステルの形成を達成した。 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ を用いて、**17** の TMS 基および TIPS 基を除去したのち、1 級アリルアルコールに対してホモバニリン酸 **18** を光延条件下導入することで、**1** の全合成を総 20 工程で達成した。



【総括】我々は、分子内ラジカル反応を鍵としたダフナン・チグリアン・ラムノフォランジテルペン類の網羅的全合成戦略の確立を達成した。橋頭位ラジカルを用いた効率的な 3 環性骨格の構築および洗練された A,C 環への官能基導入により合成総工程数を従来の半分以下に削減した。本合成戦略は、創薬リードとなる類縁体の創出およびより高酸化度の天然物の合成を実現可能にする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Imamura Yusuke, Yoshioka Shun, Nagatomo Masanori, Inoue Masayuki	4. 巻 58
2. 論文標題 Total Synthesis of 1 Hydroxytaxinine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 12159 ~ 12163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201906872	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 Kuwana Daiki, Nagatomo Masanori, Inoue Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Synthesis of 5-epi-Eudesm-4(15)-ene-1,6 -diol via Decarbonylative Radical Coupling Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7619 ~ 7623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02895	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 Submitted by Y. Kawashima, T. Furukawa, N. Chatani, M. Tobisu, Checked by T. Fukuda, M. Nagatomo, M. Inoue	4. 巻 96
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of 2-Methoxynaphthalene with Methyl 4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)benzoate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Syntheses	6. 最初と最後の頁 36 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15227/orgsyn.096.0036	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 Submitted by J. Klepp, W. Dillon, Y. Lin, P. Feng, B. W. Greatrex, Checked by Y. Imamura, M. Nagatomo, M. Inoue	4. 巻 97
2. 論文標題 Preparation of (-)-Levoglucosenone from Cellulose Using Sulfuric Acid in Polyethylene Glycol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Syntheses	6. 最初と最後の頁 38 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15227/orgsyn.097.0038	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 -

1. 著者名 Fujino Haruka, Fukuda Takumi, Nagatomo Masanori, Inoue Masayuki	4. 巻 142
2. 論文標題 Convergent Total Synthesis of Hikizimycin Enabled by Intermolecular Radical Addition to Aldehyde	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 13227 ~ 13234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c06354	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 Fukuda Takumi, Nagatomo Masanori, Inoue Masayuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Total Synthesis of Diospyrocin and Its Three Diastereomers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6468 ~ 6472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02280	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 Nagatomo Masanori, Zhang Keshu, Fujino Haruka, Inoue Masayuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Et3B/Et2AlCl/O2 Mediated Radical Coupling Reaction between Alkoxyacyl Tellurides and 2-Hydroxybenzaldehyde Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	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) 10.1002/asia.202001090	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 Nagatomo Masanori, Inoue Masayuki	4. 巻 54
2. 論文標題 Convergent Assembly of Highly Oxygenated Natural Products Enabled by Intermolecular Radical Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 595 ~ 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.0c00792	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 Submitted by Y. Chen, Q. Chen, L. Tan, L. Chen, X. Wang, Checked by Y. Komori, M. Nagatomo, M. Inoue	4. 巻 97
2. 論文標題 Preparation of 1H-Indazole-3-carbonitrile	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Syntheses	6. 最初と最後の頁 314 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15227/orgsyn.097.0314	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 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 長友優典、井上将行
2. 発表標題 1-ヒドロキシタキシニンの全合成
3. 学会等名 第9回有機分子構築法夏の勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 張可樹、藤野遥、長友優典、井上将行
2. 発表標題 -アルコキシアシルテルリドを用いたアルデヒドへの分子間付加反応の開発
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Hirose, Kohei Ogino, Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Study toward Unified Total Synthesis of Tigliane and Daphnane Diterpenes
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長友優典、井上将行
2. 発表標題 -アルコキシ炭素ラジカル戦略による高酸化度天然物の全合成
3. 学会等名 新学術領域中分子第8回研究成果報告会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Fukuda, Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Total Synthesis of Diospyrodin
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daiki Kuwana, Benjamin Ovadia, Daigo Kamimura, Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Installation of O Heterocycles to N Heteroarenes via Et3B/O2 mediated Radical Reaction of -Alkoxy and -Alkoxyacyl Tellurides
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Watanabe, Hiroaki Matoba, Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Synthetic Study of TPI 287
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長友優典、井上将行
2. 発表標題 プロストラチンの不斉全合成
3. 学会等名 新学術領域中分子最終研究成果報告会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺崇央、的場博亮、長友優典、井上将行
2. 発表標題 タキソールの合成研究
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 渡邊歩、廣瀬哲、長友優典、井上将行
2. 発表標題 レジニフェラ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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>がん細胞毒性を有する1-ヒドロキシタキシニンの全合成に成功 https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508_00139.html がん細胞毒性を有する複雑天然物1-ヒドロキシタキシニンの全合成に成功 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?page=2&key=1561096549 1-ヒドロキシタキシニンの不斉全合成 https://www.chem-station.com/blog/2019/08/1-hydroxytaxinine.html 長友 優典講師がMSD生命科学財団Chemist Award BCA 2019を受賞 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?page=1&key=1572339005 核酸系抗生物質ヒキジマイシンの収束的全合成に成功 強力な生物活性を有する複雑な天然物の完全化学合成 https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508_00058.html 核酸系抗生物質ヒキジマイシンの全合成に成功 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?page=3&key=1594105486</p>

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
---------	---------