

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460025

研究課題名(和文) 不斉回帰型反応を利用した抗菌性物質FO-7711CD6の合成と化学構造の確定

研究課題名(英文) Total synthesis and structure elucidation of anti-microbial FO-7711CD6 by using chirality-returning synthetic process

研究代表者

内呂 拓実 (UCHIRO, Hiromi)

東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：00307711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：2001年に北里研究所の大村らによって発見された多剤耐性菌にも有効な抗菌性物質FO-7711CD6について、その化学構造の確定を目的とした合成研究を実施した。まず、本化合物と同一の平面構造をもつ抗腫瘍性物質GKK1032A2の全合成について検討した結果、最難関である13員環構造の構築を高収率で達成しうる新たな方法の開発に成功した。ここで得られた13員環化体を標的化合物に誘導する方法についても、小スケールの検討を通じて確立することができたので、近い将来にGKK1032A2およびその3種類の立体異性体の全合成を達成することを通じて、FO-7711CD6の真の化学構造を確定できるものと考えている。

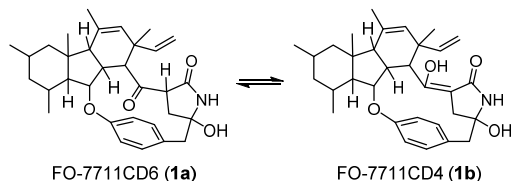
研究成果の概要(英文)：Asymmetric total syntheses of GKK1032A2 and its three kinds of stereoisomers were investigated to elucidate the stereochemistry of anti-microbial compound FO-7711CD6. A construction of highly strained 13-membered macrocycle of GKK1032A2 was achieved by Ullmann etherification. The obtained trace amount of macrocycle was successfully converted to the desired final product and its <sup>1</sup>H-NMR spectrum and HRMS are in good agreement with that of GKK1032A2. However, the poor yield of macrocyclization is a serious problem for the completion of total synthesis. Therefore, a new efficient method for the construction of 13-membered macrocycle utilizing nucleophilic aromatic substitution of arene chromium complex was investigated and successfully developed. End games toward the total synthesis of GKK1032A2 in large scale are now in progress. Three kinds of stereoisomers of GKK1032A2 will be synthesized by the developed method to elucidate the precise stereochemistry of FO-7711CD6.

研究分野：有機合成化学

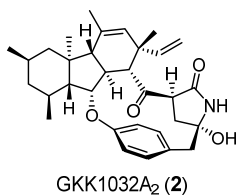
キーワード：不斉全合成 構造決定 生物活性物質 抗菌活性物質 大環状化合物 芳香族求核置換反応 付加脱離型反応 高ひずみ化合物

### 1. 研究開始当初の背景

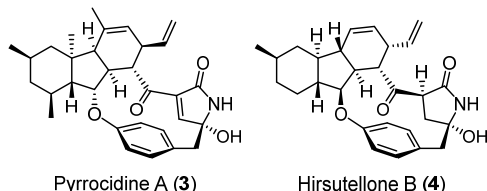
抗菌性物質 FO-7711CD6 (**1a**) は、2001 年に北里研究所の大村智名誉所長らのグループによって発見・特許出願された多剤耐性菌にも有効な抗菌性物質である (特開 2002-255969)。



本化合物は、2000 年に協和発酵工業(株)のグループにより特許出願された抗腫瘍性物質 GKK1032A<sub>2</sub> (**2**) (特開 2001-247574) と同一の平面構造を有していたことから、その構造決定研究は未完のままとされており、各不斉炭素原子間の相対立体化学や絶対立体配置は未だ明らかにされていない。



これらの化合物群は、デカヒドロフルオレン骨格と  $\beta$ -ヒドロキシラクタム構造の一部を含む高度に歪んだ 13 員環という特徴的な化学構造を有しているが、その後、類似した構造をもつ天然有機化合物として、抗菌性物質 Pyrrocidine A (**3**) や抗結核性物質 Hirsutellone B (**4**) が見出されるに至り、新規抗感染症薬、抗腫瘍薬の開発に向けたリード化合物として、多くの研究者の注目を集めるに至っていた。



筆者らは、これらの化合物の化学構造と生物活性の関係を解明することを目的として研究を行っており、独自に開発した合成法に基づく Hirsutellone B (**4**) の全合成を達成している (*Org. Lett.*, 13(23), 6268-6271 (2011).) これは Nicolaou らのグループに続く 2 番目の成果であるが、歪みの大きい 13 員環構造を一段階の反応により直接的に構築した例としては、初めてのものである。また、より複雑な化学構造をもつ GKK1032A<sub>2</sub> (**2**) についても、2 つの不斉四級炭素原子を含むデカヒドロフルオレン骨格の構築を達成 (*Tetrahedron Lett.*, 52(47), 6242-6245 (2011).) した後、最終段階であるメチルエノールエーテル部位の脱保護について検討しており、全合成の達成まであと一步の段階にまで到達していたものの、この脱保護は極めて困難であることが明らかとなっていた。

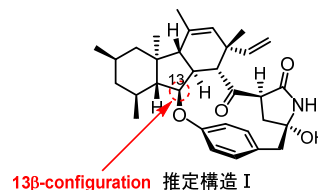
### 2. 研究の目的

筆者らは Hirsutellone B (**4**) およびその非天然型類縁体の全合成研究を通じて、構造未確定の抗菌性物質 FO-7711CD6 (**1a**) の真の化学構造が、同じ平面構造を有する GKK1032A<sub>2</sub> (**2**) とは異なっていることを示唆する独自の知見を得るに至った。そこで、FO-7711CD6 の全合成研究により、その立体化学を含めた真の化学構造を確定させるとともに、新規抗感染症薬を開発するための新知見を得ることを目的とした研究に着手した。

### 3. 研究の方法

<平成 25 ~ 26 年度>

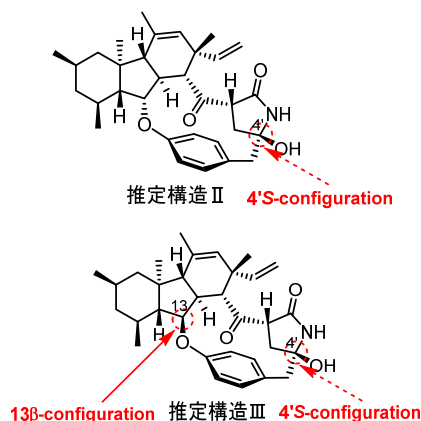
Hirsutellone B (**4**) および GKK1032A<sub>2</sub> (**2**) の合成研究を通じて確立された方法を利用することにより、FO-7711CD6 (**1a**) として推



定される化学構造をもつ GKK1032A<sub>2</sub> (**2**) の 13 位に関する立体異性体 (化合物 ) の合成を行う。また、筆者らが開発した分子内 Ullmann 反応による 13 員環構築法をさらに改良し、より嵩高い配置の 13 位水酸基をもつ基質においても、高収率で環化体を得ることのできる方法を確立する。

<平成 26 ~ 27 年度>

前年度までに確立された方法を用いて、分子内 Ullmann 反応による 13 員環構築を実施し、GKK1032A<sub>2</sub> (**2**) の 4' 位に関する立体異性体 (化合物 ) および化合物 の 4' 位に関する立体異性体 (化合物 ) を合成する。

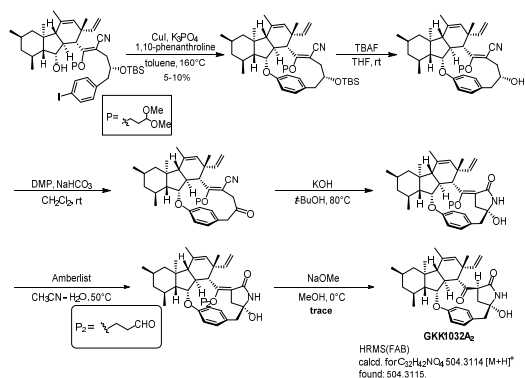


ここでは、筆者らが以前に確立しているエノールエーテル型前駆体の分子内 Ullmann 反応を経由した不斉回帰型のプロセスを利用して、13 員環化体のアトロプ異性体を得ることにより、目的を達成できるものと考えた。

#### 4. 研究成果

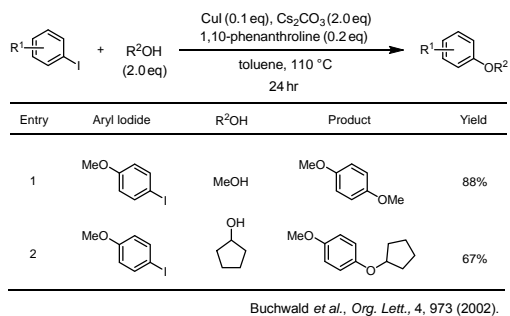
<平成25～26年度>

まず GKK1032A<sub>2</sub> (2) の全合成を完成させるべく研究を行った結果、脱保護が困難なメチルエノールエーテルに代わる保護基として、(2,2-ジメトキシプロピル)エノールエーテルの開発に成功した。この保護基を導入した合成前駆体を経由して、微量の最終成績体を得ることができた。この最終成績体の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルと高分解能マスペクトルは GKK1032A<sub>2</sub> (2) の単離時に報告されているものと良い一致を示したことから、全合成を達成できたことが強く示唆された。



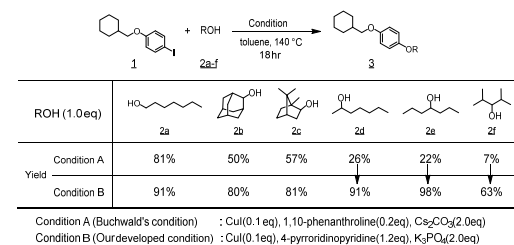
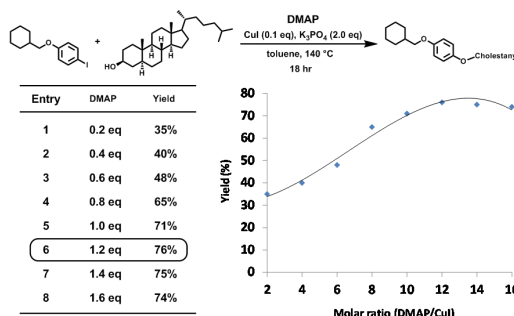
しかしながら、分子内 Ullmann エーテル化反応による 13 員環化反応の収率が 5～10%程度と極めて低く、再現性にも乏しかったことから、<sup>13</sup>C-NMR 等のデータを収集するに十分な量のサンプルを得ることはできなかった。そこで、Ullmann エーテル化反応自体の改良に取り組むことにした。

Ullmann エーテル化反応の分野においては、2010 年に Buchwald らによって報告された 1,10-フェナントロリンを二座配位子として用いる方法が最も優れたものとされていた。



筆者らも GKK1032A<sub>2</sub> (2) の 13 員環構築にこの方法を利用していたが、上述のような問題点を抱えていた。そこで、これまでに同種の反応においてほとんど用いられていない DMAP のような 強配位性の単座配位子を用いる反応について検討してみたところ、銅原子に対して配位飽和となる 4 当量以上の配位子を用いる条件下で顕著な反応促進効果が認められることを見出した。

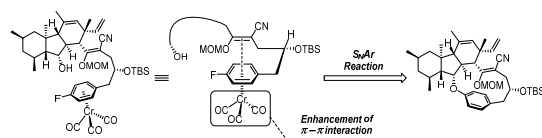
そこで、強配位性単座配位子の構造最適化について検討した結果、4-ピロリジノピリジンが最も優れた反応促進効果を示すことが明らかとなった。このような強配位性単座配位子を銅原子に対して過剰量用いる方法では、これまでに Buchwald らの方法で低収率であるとされていた鎖状第二級アルコールや嵩高い第二級アルコールを基質として用いる反応においても、高収率で望みの芳香族エーテル化合物を得ることができた。



このように、従来法にはない優れた特長を有する Ullmann エーテル化反応を開発することができたので、これを GKK1032A<sub>2</sub> (2) の 13 員環構築に応用すべく検討を行った。しかしながら、予期に反して望みの環化成績体の収率を改善することはできなかった。そこで、Ullmann エーテル化反応に代わる新たな 13 員環構築法を確立すべく、さらに研究を継続することにした。

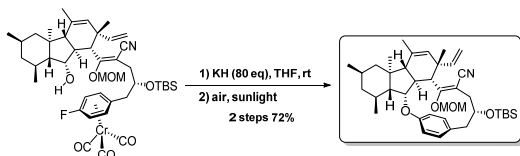
<平成26～27年度>

筆者らは、GKK1032A<sub>2</sub> (2) の 13 員環構築を構築するにあたっては、環化前駆体中に保護基として導入したエノールエーテル部位と芳香環部位との π-π 相互作用により、反応点同士が接近しやすくなることが重要であると考えた。そこで、このような π-π 相互作用を増強しつつ、エーテル結合の形成を行う方法として、6-アレーン型クロム錯体を用いる芳香族求核置換反応 (S<sub>N</sub>Ar 反応) を選択し、新たな GKK1032A<sub>2</sub> (2) の 13 員環構築法として検討することにした。



その結果、芳香環部位を 6-アレーン型ク

ロム錯体化した環化前駆体に対して、大過剰量の水素化カリウムを塩基として作用させる条件下において、望みの 13 員環化体の収率が飛躍的に向上 (72%) することが明らかとなった。



これにより、ようやく GKK1032A<sub>2</sub> (2) の全合成の達成を報告できる見通しが得られた。現在、<sup>13</sup>C-NMR を初めとする全てのスペクトルを測定しうるに十分な量のサンプルを得るべく検討を継続するとともに、英語論文の投稿準備を行っている。

このように、GKK1032A<sub>2</sub> (2) の高度に歪んだ 13 員環構造の構築において、当初の予想を遥かに超える研究時間を必要としたことから、FO-7711CD6 (1a) として推定される化学構造をもつ化合物群 (化合物 ~ ) の合成を達成するには至らなかった。しかしながら、最も困難な課題であった 13 員環構造の構築において、極めて有効性の高い新たな方法を見出すことができたという点において、この間に得られた研究成果は極めて意義の大きなものであったと考えている。今後、化合物 ~ を合成していくにあたって、13 員環構造構築法以外の問題点は既に解決済みであると考えており、これらの化合物の合成を順次達成していくことを通じて、本研究の当初の目的である FO-7711CD6 (1a) の化学構造の確定を成し遂げることができると考えている。

また、Ullmann エーテル化反応の分野においても、従来デファクトスタンダードと考えられていた二座配位子を用いる反応条件よりも、強配位性単座配位子を過剰量用いる条件の方が優れていることを見出した。この際に認められる反応促進効果の発現機構について、現在詳細な解析を行っており、遷移金属触媒を用いる有機合成反応に新しい有用な知見を提供できるものと考えている。

上述のような理由から、本研究期間中に成果を論文としてまとめることは適わなかったが、現在執筆中のものを含めて、次年度以降に順次報告していく予定である。

## 5. 主な発表論文

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 17 件)

紀野 義堅、松原 恭祐、内呂 拓実  
Ullmann 型エーテル合成反応における  
強配位性単座配位子の効果

日本薬学会第 134 年会 (熊本)

平成 26 年 3 月 28 日

熊本大学

稲垣 謙介、小手 俊明、菅田 隼斗、内呂 拓実

抗腫瘍性物質 GKK1032A<sub>2</sub> の全合成研究  
第 67 回有機合成化学協会関東支部シン  
ポジウム

平成 26 年 5 月 17 日

慶応義塾大学 (横浜)

中島 健志、内呂 拓実

抗原虫活性物質 Ascosalipyrrolidinone A  
の全合成研究

第 67 回有機合成化学協会関東支部シン  
ポジウム

平成 26 年 5 月 17 日

慶応義塾大学 (横浜)

Hayato Sugata, Kyosuke Matsubara,  
Yoshitaka Kino, Hiromi Uchiro

Ullmann-type C-O Coupling Reaction  
Sterically Hindered Secondary  
Alcohols by Using Excess Amount of  
Strongly Coordinating Monodentate  
Ligand

XXVI International Conference on  
Organometallic Chemistry (ICOMC  
XXVI)

平成 26 年 7 月 17 日

Royton Hotel (Sapporo, Japan)

稲垣 謙介、小手 俊明、菅田 隼斗、内呂 拓実

抗腫瘍活性物質 GKK1032A<sub>2</sub> の全合成研  
究

日本薬学会第 135 年会 (神戸)

平成 27 年 3 月 28 日

神戸薬科大学

千村 瑞季、三幣 和也、菅田 隼斗、内呂 拓実

抗腫瘍性物質 Pyrrospirone 類の合成研  
究

日本薬学会第 135 年会 (神戸)

平成 27 年 3 月 26 日

神戸薬科大学

紀野 義堅、菅田 隼斗、内呂 拓実

強配位性単座配位子を用いた分子内  
Ullmann エーテル化反応による環状化  
化合物の合成

日本薬学会第 135 年会 (神戸)

平成 27 年 3 月 28 日

神戸薬科大学

中島 健志、塩野崎 宣裕、内呂 拓実

抗原虫活性物質 Ascosalipyrrolidinone A  
の全合成研究

日本薬学会第 135 年会 (神戸)

平成 27 年 3 月 26 日

神戸薬科大学

青山 沙樹、坪郷 哲、内呂 拓実

強配位性単座配位子を用いた分子内  
Ullmann 型 C-O カップリング反応によ  
る中員環状エーテル化合物の合成

第 45 回複素環化学討論会  
平成 27 年 11 月 20 日  
早稲田大学 (東京)  
桑野 友紀、菅田 隼斗、羽野 里奈子、  
坪郷 哲、内呂 拓実  
NF- $\kappa$ B 阻害作用を有する Embellicine A  
の不斉全合成研究  
東京理科大学総合研究院 再生医療と D  
D S の融合研究部門発足記念シンポジウ  
ム  
平成 28 年 1 月 13 日  
東京理科大学森戸記念館 (東京)  
青木 翔太郎、重国 真侑、坪郷 哲、  
内呂 拓実  
抗菌活性物質 Pyrrocidine C の全合成研  
究  
東京理科大学総合研究院 再生医療と D  
D S の融合研究部門発足記念シンポジウ  
ム  
平成 28 年 1 月 13 日  
東京理科大学森戸記念館 (東京)  
Hayato Sugata, Yuki Kuwano, Tetsu  
Tsubogo, Hiroimi Uchiro  
A Novel Cascade Reaction Approach for  
the Total Synthesis of NF- $\kappa$ B Inhibitor  
Embellicine A  
The 4th International Postgraduate  
Conference on Pharmaceutical  
Sciences 2016 (iPoPs2016)  
平成 28 年 2 月 28 日  
Tokyo University of Science (Chiba,  
Japan)  
Ryota Sano, Tetsu Tsubogo, Hiroimi  
Uchiro  
A New Efficient Method for the  
Construction of Tricyclic  
Pyrrolizidinone Skeleton Based on A  
Sequential Michael-retro Michael  
Strategy  
The 4th International Postgraduate  
Conference on Pharmaceutical  
Sciences 2016 (iPoPs2016)  
平成 28 年 2 月 28 日  
Tokyo University of Science (Chiba,  
Japan)  
桑野 友紀、菅田 隼斗、羽野 里奈子、  
内呂 拓実、坪郷 哲  
NF- $\kappa$ B 阻害作用を有する Embellicine A  
の不斉全合成研究  
日本薬学会第 136 年会 (横浜)  
平成 28 年 3 月 29 日  
パシフィコ横浜 (横浜)  
菅田 隼斗、桑野 友紀、青木 翔太郎、  
坪郷 哲、内呂 拓実  
Embellicine A の合成を志向した新規カ  
スケード型 IMDA 反応の開発  
日本薬学会第 136 年会 (横浜)  
平成 28 年 3 月 29 日  
パシフィコ横浜 (横浜)  
佐野 竜太、小菅 亮、坪郷 哲、内呂

拓実  
テロメラーゼ阻害物質 UCS1025A の新  
規安定型類縁体の合成  
日本薬学会第 136 年会 (横浜)  
平成 28 年 3 月 29 日  
パシフィコ横浜 (横浜)  
重国 真侑、青木 翔太郎、菅田 隼斗、  
坪郷 哲、内呂 拓実  
抗菌活性物質 Pyrrocidine C のデカヒド  
ロフルオレン骨格の構築  
第 71 回有機合成化学協会関東支部シン  
ポジウム  
平成 28 年 5 月 14 日  
東京農工大学 (東京)

〔図書〕(計 2 件)

内呂 拓実他、東京化学同人、日本薬学  
会編 スタンダード薬学シリーズ 3  
化学系薬学 . 化学物質の性質と反応、  
2015、149-162

内呂 拓実他、東京化学同人、日本薬学  
会編 スタンダード薬学シリーズ 3  
化学系薬学 . 生体分子・医薬品の化  
学による理解、2016、178-185

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内呂 拓実 (UCHIRO, Hiroimi)

東京理科大学・薬学部・教授 研究者番  
号: 00307711

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし