

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：24302

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25850083

研究課題名(和文) 生合成仮説に基づいた天然ナフトキノン二量体の合成と構造の確定

研究課題名(英文) Bioinspired synthesis and structural elucidation of natural naphthoquinone dimers

研究代表者

倉持 幸司 (KURAMOCHI, Kouji)

京都府立大学・生命環境科学研究科(系)・准教授

研究者番号：90408708

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)：JuglorubinはStreptomyces sp.より単離された赤色イオン性有機色素である。Juglorubinの推定生合成経路は、同じ菌より単離された天然物juglomycin Cからjuglocombin Aを経由する経路である。Juglorubinの構造は、誘導体のX線結晶構造解析により決定されているが、絶対立体配置は決定されていない。またjuglocombin Aの絶対立体配置も未決定である。本研究ではこの推定生合成経路に基づきjuglomycin Cからjuglocombin Aとjuglorubinを全合成し、未解明である相対及び絶対立体配置を含めた構造の確定を目指した。

研究成果の概要(英文)：Juglorubin, which was isolated from Streptomyces sp., is a red ionic dye. It has been proposed that the biosynthetic pathway to juglorubin might include dimerization of juglomycin C and formation of juglocombin A as a key biosynthetic intermediate. The relative configuration of juglorubin has been determined by X-ray crystallography. However, the absolute configuration of this compound as well as juglocombin A still remains unknown. The aims of this research are 1) total synthesis of natural 1,4-naphthoquinone dimers based on the plausible biogenetic pathway, 2) determination of the absolute configuration of these compounds.

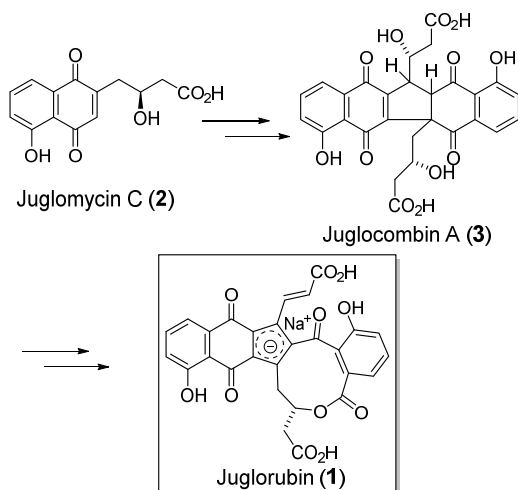
研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物合成 生合成模倣 1,4-ナフトキノン 二量化 絶対立体配置

1. 研究開始当初の背景

Juglorubin (1) は *Streptomyces* sp. より単離された赤色イオン性有機色素である。¹⁾ カルミン酸やアナトーなどの不飽和カルボン酸の陰イオン性天然色素はよく知られているが、シクロペンタジエニルアニオンを発色団に持つ天然色素は非常に珍しい。同様の骨格を持つ色素としては、カバの汗の成分である hipposudoric acid や norhipposudoric acid など数例が報告されているのみである。²⁾

【図1】 Juglorubin (1)、juglomycin C (2)、juglocombin A (3) の構造と推定生合成経路



化合物 1 の推定生合成経路は、同じ菌より単離された天然物 juglomycin C (2) から juglocombin A (3) を経由する経路である(図1)。化合物 1 の構造は、誘導体の X 線結晶構造解析により決定されているが、絶対立体配置は決定されていない。また生合成中間体 3 の相対及び絶対立体配置も未決定である。本研究では、この推定生合成経路に基づき juglomycin C (2) から、juglocombin A (3) と juglorubin (1) を全合成し、未解明である相対及び絶対立体配置を含めた構造を確定することを目指す。本研究は、天然物の化学構造を最終決定する役割を担うと共に、これら天然 1,4-ナフトキノンの生合成経路を有機合成化学的に検証する研究課題でもある。

2. 研究の目的

・ Juglorubin 及び関連天然物の合成

推定生合成経路に基づき、juglomycin C から juglocombin A を経由し、最終的に juglorubin の全合成を達成する。 Juglomycin C から juglocombin A への変換では、研究代表者が先行実験で独自に開発した 1,4-ナフトキノンの環化二量化反応を利用する。³⁾

・ Juglorubin 及び関連天然物の絶対立体配置の決定

合成品の絶対立体配置を各種スペクトルデータで決定する。そして天然物と合成品の旋光度を比較することで、天然の juglomycin C、juglocombin A、juglorubin の絶対立体配置を決定する。

・ 1,4-ナフトキノンの新規二量化反応の開発

1,4-ナフトキノンの新規二量化反応を開発し、機能性分子を創製する。

3. 研究の方法

・ Juglorubin 及び関連天然物の合成

Juglomycin C の合成

二種類の合成計画に基づき、出発天然物である juglomycin C とその誘導体の合成を行った。

・ 1,4-ナフトキノンの環化二量化反応を用いた Juglocombin A 及び関連天然物の合成

合成した juglomycin C とその誘導体を用いて、環化二量化反応を行った。さらに得られた二量体に官能基変換を施し、Juglocombin A の誘導体を合成した。

・ Juglorubin 及び関連天然物の絶対立体配置の決定

合成した環化二量体の円二色性 (CD) スペクトルを測定し、量子化学計算で計算した理論スペクトルと比較することで、合成化合物の絶対立体配置を決定した。

・ 1,4-ナフトキノンの新規二量化反応の開発

2-プロモ-3-メチル-1,4-ナフトキノンの新規二量化反応を開発し、合成化合物の光応答性などの機能を評価した。

4. 研究成果

・ Juglorubin 及び関連天然物の合成

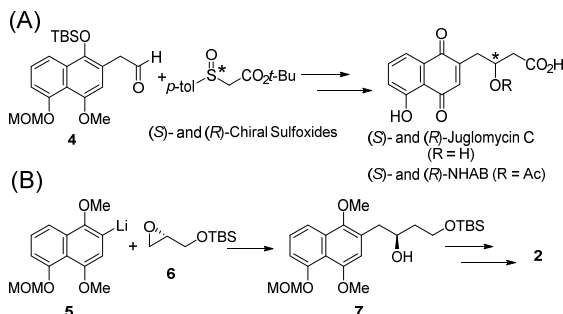
Juglomycin C の合成

光学活性な Juglomycin C の合成法として二つの経路を確立した(図2)。

まず市販の Juglone を原料とし、アルデヒド 4 を合成した(図2A)。続いてキラルスルホキシドを用いた不斉アルドール反応⁴⁾を経て、juglomycin C の両エナンチオマーを合成した。またこの合成では、juglomycin C の類似化合物である NHAB の両エナンチオマーも併せて合成した。

また、別法として、銅触媒存在下のアールリチウム種 5 とエポキシド 6 とのカップリング反応を利用した合成法も確立した(図2B)。

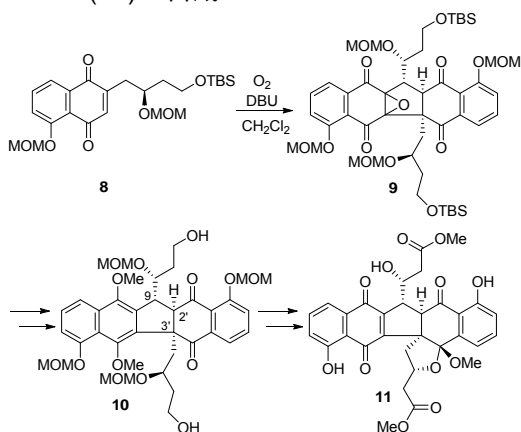
【図2】 Juglomycin (2)の合成



1,4-ナフトキノンの環化二量化反応を用いた Juglocombin A 及び関連天然物の合成

Juglomycin C の二量化反応を検討した(図3)。その結果 juglomycin C 誘導体 **8** に対し、ジクロロメタン中で酸素存在下に DBU を用いた際、エポキシドを伴った二量体生成物 **9** が得られることを見出した。この反応は生合成仮説と同様に、分子間-分子内連続 1,4-付加反応と続く酸化を経て進行していると考えられる。この結果から、生合成経路においてもエポキシドを経由して juglocombin A のキノン骨格が形成されると予想した。この予想をもとにエポキシド部位の環元を含む種々の官能基変換を検討し、juglocombin A の誘導体である、1'-*O*-methyljuglocombin B dimethyl ester (**11**) の合成を達成した。

【図3】 1'-*O*-methyljuglocombin B dimethyl ester (11)の合成



Juglorubin 及び関連天然物の絶対立体配置の決定

化合物 **10** の NOESY スペクトルを測定した結果、縮環位の水素と置換基はシスの配置であることがわかった。

次に合成した化合物 **10** の円二色性 (CD) スペクトルを測定した。また、二量化反応で生成しうるすべての異性体の CD スペクトルを量子化学計算 (TDDFT-B3LYP 6-31G(d,p)) で計算し、実測値と比較した。その結果、化合物 **10** のすべての置換基がダウ

ンであることがわかった。すなわち、化合物 **10** の絶対立体配置を 2*R'*,3*R'*,9*R* と決定することができた。

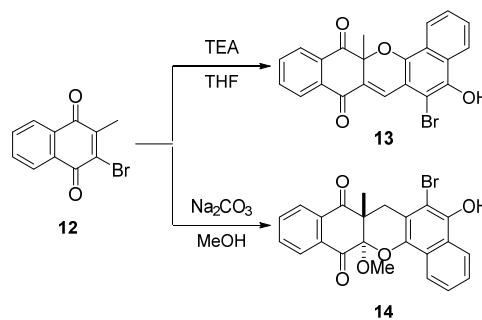
1,4-ナフトキノンの新規二量化反応の開発

2-プロモ-3-メチル-1,4-ナフトキノンの新規二量化反応の開発

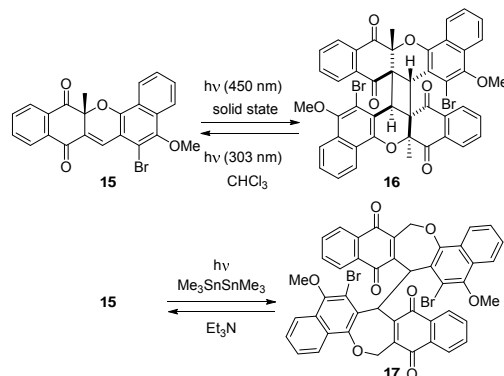
Juglomycin C の二量化反応を検討の際に、2-プロモ-3-メチル-1,4-ナフトキノンの二つの新規二量化反応を発見した(図4)。**12** をテトラヒドロフラン中、トリエチルアミンで処理することで 2*H*-クロメン骨格 **13** を合成した。一方、**12** をメタノール中、炭酸ナトリウムで処理すると、環化様式が異なる化合物 **14** が得られることがわかった。

さらに化合物 **13** の機能性評価を行うなかで、**13** のメチルエーテル体 **15** は特異な光反応性を示すことがわかった(図5)。すなわち、**15** に固体状態で光を照射すると、光 [2+2] 環化二量化反応が進行し、シクロブタン **16** が得られた。一方、メタノール溶液もしくはベンゼン中ヘキサメチルジチン存在下で光照射を行うと、環拡大した新規二量体 **17** が得られることがわかった。さらに両反応の逆反応も進行することを見出した。

【図4】 1,4-ナフトキノンの新規二量化反応の開発



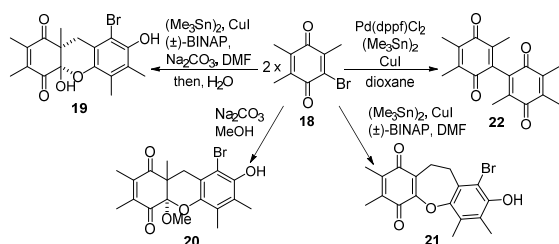
【図5】 2*H*-クロメン **15** の特異な光反応性



2-プロモ-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノンの新規二量化反応の開発

2-ブロモ-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ
ン **18** を適切な反応条件を選択すること
により、四つの異なる二量化反応が進行する
ことを見出した(図6)。さらにこれら二量化
反応の反応機構を、量子化学計算やサイクリ
ックボルタンメトリーなどを駆使して解明
した。

【図6】2-ブロモ-3,5,6-トリメチル-1,4-ベ
ンゾキノンの新規二量化反応



<引用文献>

- (1) Lessmann, H et al. *Z. Naturforsch., B.* **1993**, 48, 672.
- (2) Saikawa, Y. et al. *Nature* **2004**, 429, 363.
- (3) Maruo S. et al. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1556.
- (4) Masquelin, T. et al. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 43.

5. 主な発表論文等

(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 4 件)

Motohiro Ota, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh, Takefum Onoderai, Yoshiyuki Mizushina, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. Synthesis, Photochemical Properties, and Cytotoxicities of 2*H*-Naphtho[1,2-*b*]pyran and Its Photodimers. *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, 2015年, 80巻, 5687-5695

DOI: 10.1021/acs.joc.5b00645

Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. Synthesis and Structural Characterization of Natural Benzofuranoids. *Journal of Natural Products*, 査読有, 2015年, 78巻, 1056-1066

DOI: 10.1021/np5010483

Shogo Kamo, Sayako Maruo, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki. Synthesis of enantiomerically pure juglomycin C and NHAB. *Tetrahedron*, 査読有, 2015年, 71巻, 3478-3484

DOI: 10.1016/j.tet.2015.03.073

Shuhei Azuma, Motohiro Ota, Akito Ishida, Katsuhiko Isozaki, Hikaru Takaya, Masaharu Nakamura, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki.

Dimerization Reactions of
2-Bromo-3,5,6-trimethyl-1,4-benzoquinone.
Chemistry Letters, 査読有, 2013年, 42巻,
1531-1533
DOI: 10.1246/cl.130781

[学会発表](計 14 件)

倉持 幸司、椿 一典、天然ベンゾフラノ
イド類の網羅的合成、日本農芸化学会 2015
年会、2015年3月28日、岡山大学

加茂 翔伍、倉持 幸司、椿 一典、
Juglorubin 及び関連天然物の合成研究、日
本農芸化学会 2015年会、2015年3月28
日、岡山大学

太田 元博、倉持 幸司、椿 一典、1,4-ナ
フトキノンの二量化反応による機能性分子
の創製、日本農芸化学会 2015年会、2015
年3月28日、岡山大学

加茂翔伍、倉持幸司、椿一典、1,4-ナフト
キノンの二量化反応を用いた Juglorubin
類の合成研究、第 64 回 日本薬学会近畿
支部総会・大会、2014年10月11日、
京都薬科大学

倉持幸司、椿一典、三環性天然ベンゾフ
ラノイドの網羅的合成、日本農芸化学会関
西支部大会(関西支部 80周年記念大会)、
2014年9月20日、奈良先端技術大学院
大学

太田元博、笹森貴裕、時任宣博、倉持幸
司、椿一典、キノンの二量化反応による機
能性分子の創製、日本農芸化学会関西支
部大会(関西支部 80周年記念大会)、2014
年9月20日、奈良先端技術大学院大学

加茂翔伍、倉持幸司、椿一典、1,4-ナフト
キノンの二量化反応を用いた Juglorubin、
第 34 回 有機合成若手セミナー、2014
年8月5日、大阪大学

太田元博、笹森貴裕、水品善之、時任宣
博、倉持幸司、椿一典、キノンの二量化反
応による 2*H*-クロメンの合成とさらなる光
二量化反応、日本農芸化学会 関西支部 第
484 回講演会、2014年5月24日、京都
府立大学

太田 元博、笹森 貴裕、水品 善之、時任
宣博、倉持 幸司、椿 一典、弱い分子間相
互作用の集積を駆動力とした立体選択的
光二量化反応の発見：光応答性分子とし
ての可能、日本農芸化学会 2014 年度大会、
2014年3月29日、明治大学

倉持 幸司、キノンの二量化を基軸とした
有用化合物の合成研究、第 28 回農薬デザ
イン研究会、2013年12月13日、京都
メルパルク

太田元博、笹森貴裕、時任宣博、倉持幸
司、椿一典、ポスター発表 キノンの二量
化反応による 2*H*-クロメンの合成と機能開
発、第 43 回複素環化学討論会、2013年
10月17日、長良川国際会議場、

Sayako Maruo, Kazuyuki Nishio, Kouji

Kuramochi, and Kazunori Tsubaki, Synthesis of Zeylanone and Zeylanone Epoxide by Biomimetic Anionic Dimerization of Plumbagin, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry, 2013 年 9 月 24 日, Doshisha University

太田元博, 笹森貴裕, 時任宣博, 倉持幸司, 椿一典, キノン二量化反応による 2H-クロメンの合成と機能開発、第 33 回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために、2013 年 8 月 2 日、神戸大学

Kouji Kuramochi, Sayako Maruo, Kazuyuki Nishio, Kazunori Tsubaki, Biomimetic Synthesis of Zeylanone and Zeylanone Epoxide by Dimerization of 2-Methyl-1,4-naphthoquinone, 43rd National Organic Chemistry Symposium, 2013 年 6 月 23 日, University of Washington

〔その他〕

ホームページ等

http://www2.kpu.ac.jp/life_environ/syn_chem_fm/index.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者

倉持 幸司 (KURAMOCHI Kouji)

京都府立大学 大学院生命環境科学研究科・准教授

研究者番号：90408708