

天然物リノベーションシンセシス：
入手容易な天然物を原料とした稀少天然物の量的供給の提案

Renovation Synthesis of Natural Products: Synthetic Study of Rare Natural Products
from Commercially Available Natural Product

代表研究者 日本大学 早川 一郎 Nihon University Ichiro HAYAKAWA
協同研究者 日本大学 堤 大洋 Nihon University Tomohiro TSUTSUMI

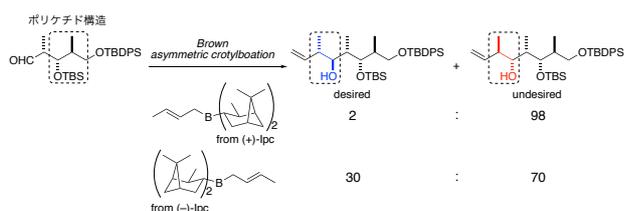
Construction of contiguous stereogenic centers requires multistep in total synthesis of natural products. We propose a novel method for the construction of stereogenic centers in total synthesis, named “renovation synthesis”. Thus, preparation of the unit containing contiguous stereogenic centers started from commercially available natural product, and resultant unit is converted into rare natural products. In this manuscript, we have established a method for a unit containing contiguous stereogenic centers from rifampicin.

研究目的

これまでに上市された医薬品の約65%は天然物をリード化合物として開発されてきた。近年、このケミカルスペースを埋めるために、ペプチドや核酸由来の医薬品に注目が集まっているが、ペプチド合成には不斉中心のラセミ化やペプチドの溶解性の低さなどの問題がある。これまでのクラシカルな天然物をリード化合物とした低分子医薬品は経口投与できるなどのメリットは多く、まだまだ医薬品開発の中核を担っており、天然物創薬は抗体医薬等と相補的に使われるべきツールであると考えられる。しかし、天然物は自然界から極微量しか得られないことが多く、実用的供給の面でデメリットがある。一方、培養によって容易かつ大量に入手でき、複雑な構造にも関わらず安価に供給されている天然物（以下、バルク天然物）も存在する。例えば抗生物質であるエリスロマイシン（¥41,000/25 g）やスピラマイシン（¥42,700/25 g）などは、申請者のような有機合成化学者であっても、一般的な試薬メーカーからグラムスケールで入手できる。有機合成化学は進歩したと言われているが、有機合成化学的手法でバルク天然

物1gを1万円以下のコストで合成するのはまだまだ不可能である。このようなバルク天然物の多くは炭素直鎖にさまざまな立体配置のパターンでヒドロキシ基とメチル基が規則的、かつ連続して配置された『ポリケチド構造』が含まれる (Figure 1)。多くの天然物合成において、ポリケチド構造は Evans 不斉アルドール反応や Brown 不斉クロチルボレーションによって立体選択的に合成するのが一般的である。この方法はポリケチド単位が1~1.5個の場合には非常に有効な方法である。しかしポリケチド単位が複数連続した分子を合成する場合は、共存するポリケチド構造が立体障害となり、目的以外の立体異性体も生成する。特にポリケチド単位が3個以上連続する場合は、『目的の立体選択性が大幅に低下し、不要な立体異性体の分離が困難になる』、『必要な部分だけを反応させるために保護基の導入とその除去の工程が増える』、等の問題がある。例えば、Figure 1に示したような立体構造のポリケチド鎖を合成する際、3連続立体中心を持つアルデヒドに対し、Brownの不斉クロチルボレーションを行うと、どちらのエナントオマーを用いても、望みではない立体化学の5

連続立体中心が優先して構築されてしまう¹.



どちらのエナンチオマーを用いても、望まないジアステレオマーの生成が優先する。

Figure 1. 不斉クロチルボレーションによる5連続立体中心の構築

Synthesis of five contiguous stereogenic centers by using Brown asymmetric crotylboration

申請者はこの問題を解決するために、バルク天然物が持つ連続するポリケチドユニットを分子量1000を超える中分子クラスの希少天然物の連続するポリケチド構造として有効利用することを考えた。すなわち、バルク天然物から分解反応によって目的の連続するポリケチド構造を切り出し、切り出したパーツを有機合成化学的に『加工』し、それらを『再構築』することによって、バルク天然物から希少天然物へ『リノベーション』することを立案した。すなわち、安価に入手可能なバルク天然物から連続する立体中心を有するユニットを切り出し、切り出したユニットを希少天然物へと変換する手法である (Figure 2)。

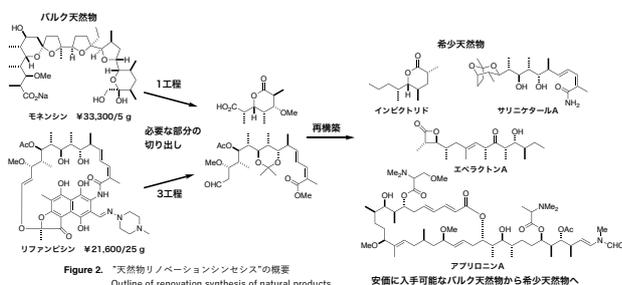


Figure 2. “天然物リノベーションシンセシス”の概要

Outline of renovation synthesis of natural products

安価に入手可能なバルク天然物から希少天然物へ

本手法を用いれば、希少中分子天然物を従来の全合成のように「1からつくる」よりも迅速に合成できる。リノベーションシンセシスの中間体を用いれば天然物からは誘導できない天然物アナログや任意の位置を官能基化したプローブ合成にも展開できる。天然物に含まれるポリケチドの立体化学は完全に単一であり、異性体は含まれないし、保護基の使用も必要最小限で済む。自然界に豊富に存在する天然物の有効活用はSDGsの観点からも望ましい。

これまでに天然物の構造決定のための分解反応の例や、天然物の一部を分解し生体高分子とコバレン

トな結合を作れる官能基を導入している例はあったが、天然物の分解生成物を他の天然物の合成ユニットとして導入している例はこれまでにない。

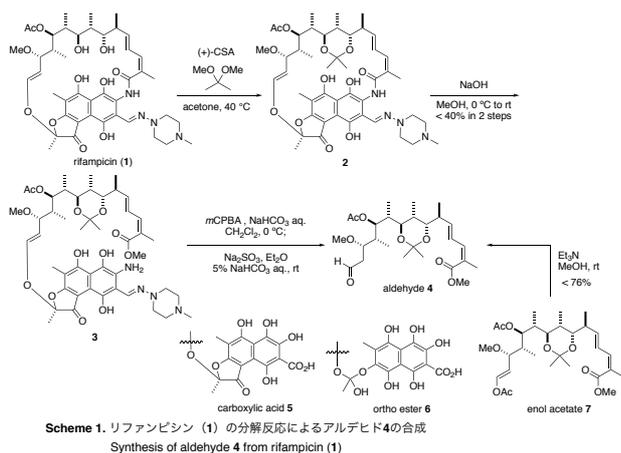
本研究では『天然物リノベーションシンセシス』の確立を目指し、バルク天然物であるモネンシン (¥33,300/5 g) とリファンピシン (¥21,600/25 g) から、比較的構造は単純だが不斉炭素の導入にこれまで多くの工程がかかっていた、女王アリ認識フェロモンであるインビクトリド、エステラーゼ阻害剤であるエベラクトン A、およびオルニチンデカルボキラーゼ阻害物質であるサリニケタール A の短工程合成法を確立する。

これらの合成が可能になり、リノベーションシンセシスのノウハウを蓄積したら、希少海洋天然物であり、動物実験の結果から抗がん剤のリード化合物として期待されているアプリロニン A (ApA) の合成を検討する。ApA はチューブリンとアクチンのタンパク質-タンパク質間相互作用 (PPI) を誘導し、がんの増殖を強力に阻害する活性を示すことから、中分子海洋天然物であるハリコンドリノ B から有機合成化学がリードして開発された抗がん剤である、エリブリンの第 2 弾として期待されている。申請者はこれまでに ApA の全合成を合計 80 工程かけて達成したが²、得られた量はわずか 0.4 mg であり、量的供給という面では現実的なものではなかった。本研究の最終目標は、『ApA をラボスケールで 50 mg 合成』とする。

研究経過

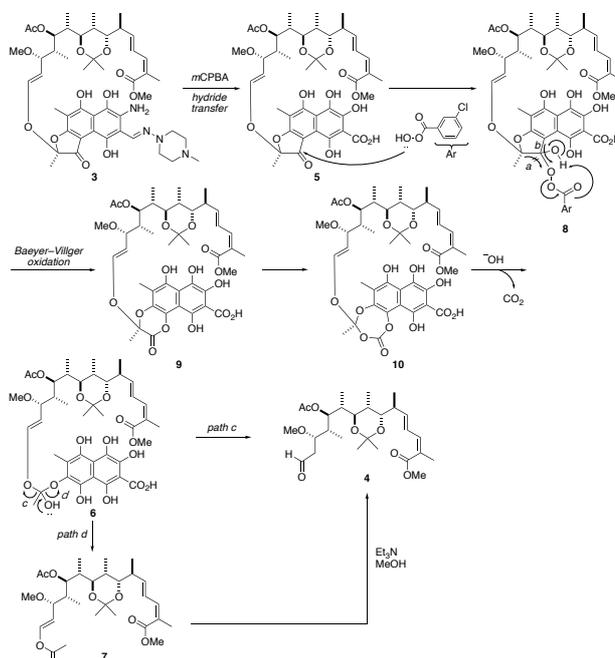
本研究期間において、25 g 21,600 円で購入できるバルク天然物誘導体であるリファンピシン (1) を原料として、希少天然物であるサリニケタール A (13) のリノベーションシンセシスを検討した。必要なパーツの切り出しは、岸が報告しているリファンピシン (1) のヒドロキノン環が異なる類縁体であり、高価な天然物であるリファマイシン S (25 g 173,500 円) の分解反応³を応用した。すなわち、リファンピシン (1) のアセトニド化とアミドの加溶媒分解を行い、メチルエステル 3 を合成した (Scheme 1)。続いてメ

チルエステル **3** の酸化的分解反応による、アルデヒド **4** の合成を検討した。メチルエステル **3** に対し、THF, 5% NaHCO₃ 水溶液の混合溶媒中, *m*CPBA を 1.2 当量作用させた後、ジエチルエーテルで希釈し、亜硫酸ナトリウムを用いた後処理を行うことで、アルデヒド **4** を 3.9%未満の収率で得た。そこで *m*CPBA を 3.2 当量に増やしたところ、収率は 20%未満に改善された。副反応の進行を抑えるため、反応温度を -20 °C に変更したところ、目的のアルデヒド **4** と共に中間体であるカルボン酸 **5** が得られた。次に溶媒をジクロロメタンに変更し、更なる検討を行った。0 °C で反応を行ったところ、カルボン酸 **5** を収率 74%未満で得た。カルボン酸 **5** は、目的のケトンに対する Baeyer–Villiger 酸化が進行していない中間体であるため、*m*CPBA を 7.1 当量に増やしたところ、目的のアルデヒド **4** と共に、オルトエステル **6** とエノールアセタート **7** が得られた。エノールアセタート **7** は、メタノール中トリエチルアミンを用いた加溶媒分解を行うことで、アルデヒド **4** へと変換できた。また、オルトエステル **6** の開裂を促進させるため、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に変更したところ、アルデヒド **4** の収率は 15%未満に向上した。



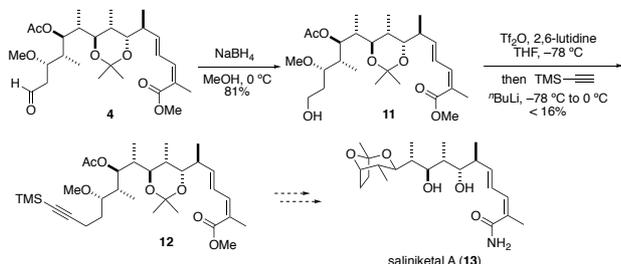
Baeyer–Villiger 酸化による分解反応の反応機構を次のように考察した (Scheme 2)。すなわち、カルボン酸 **5** のケトンに *m*CPBA が付加した中間体 **8** が形成したのち、*path a* に示した結合の開裂と、3 置換炭素の転位が進行することを期待していた。しかし実

際には、*path b* に示した結合の開裂と、電子豊富な芳香環の転位反応が進行し、ラクトン **9** が生成した。生成した **9** のラクトン部分は芳香環によって活性化されているため、再度 Baeyer–Villiger 酸化が進行し、環状カルボナート **10** が形成され、加水分解と脱炭酸により、オルトエステル **6** が生成したと考えられる。その後、**6** のオルトエステルが開裂する際に、*path c* の経路で反応が進行した場合、目的のアルデヒド **4** が得られ、*path d* の経路で反応が進行した場合、エノールアセタート **7** が得られたと考えている。



リファンピシンの (1) の分解反応により、8 連続立体中心を持つ目的のアルデヒド **4** が得られたため、サリニケタール A (**13**) の合成を検討した (Scheme 3)。 **4** のアルデヒドを水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、生じたヒドロキシ基をメシル化し、メシラートを合成した。メシラートに対し、別途調製したリチウムアセチリドを作用させたが、目的のアルキン **12** は得られず、メシラートが回収された。そこで反応性の向上を期待し、脱離基としてトリフラーテを用いることにした⁴。このトリフラーテは非常に不安定であったため、トリフラーテ化後ワンポットでリチウムアセチリドを作用させたところ、低収

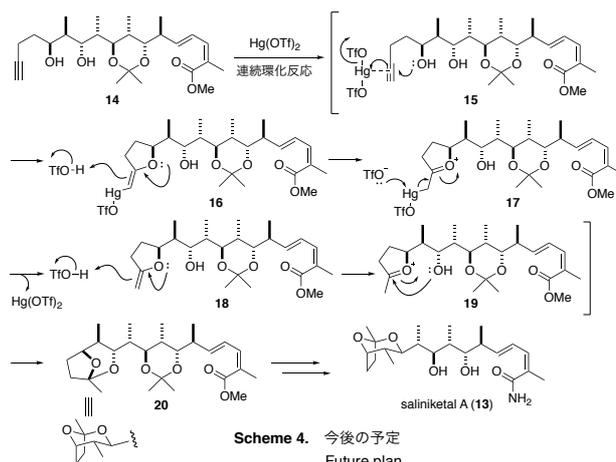
率ながら目的のアルキン **12** が得られた。これにより、サリニケタール A (**13**) の全炭素鎖を構築した。今後この反応の収率の改善を行い、サリニケタール A (**13**) の全合成を目指す。



Scheme 3. サリニケタールA (**13**)の全炭素鎖の構築
Construction of all the carbon chain of saliniketol A (**13**)

考察

本研究では、リファンピシン (**1**) を原料とした天然物リノベーションシンセシスによる、サリニケタール A (**13**) の合成を検討した。リファンピシン (**1**) の分解反応により、8連続不斉中心を有するアルデヒド **4** を4工程で得られる経路を確立した。8連続立体中心を持つ化合物を、わずか4工程で単一の立体異性体として得られるメリットは極めて大きい。収率は8.7%と低収率ではあるが、中間体であるオルトエステル **6** が23%得られているので、このオルトエステルの開裂反応を検討することにより、目的のアルデヒド **4** の収率がさらに向上できると考えている。その後、3工程の変換により、サリニケタール A (**13**) の全炭素鎖を有するアルキン **12** を合成した。この時、アセチリドの付加反応は求電子剤であるトリフラートの不安定性のため低収率であった。今後、温和な求核剤（例えば、エチルマグネシウムブロミドなど）の検討により、収率が改善できると考えている。この反応を改善後、メチルエーテルの除去、続く水銀トリフラートを用いた連続環化反応を経て、サリニケタール A (**13**) の合成を目指す (Scheme 4)。



Scheme 4. 今後の予定
Future plan

参考文献

- Zampella, A.; Sepe, V.; D'Orsi, R.; D'Auria, M. V. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 308.
- a) Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 900. b) Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Hirayama, Y.; Kobayashi, S.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1290. c) Hayakawa, I.; Saito, K.; Matsumoto, S.; Kobayashi, S.; Taniguchi, A.; Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Kaneko, T.; Kigoshi, H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 124. d) Ohyoshi, T.; Takano, A.; Namiki, M.; Ogura, T.; Miyazaki, Y.; Ebihara, Y.; Takeno, K.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9537.
- Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1163.
- Suenaga, K.; Araki, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 527.

研究の発表

口頭発表

- 堤 大洋, 市川 和季, 早川 一郎: 天然物リノベーションシンセシス: 市販の天然物を原料とした希少天然物の合成研究, 日本化学会春季年会 (2023), 東京理科大学 野田キャンパス, 2023年3月22日
- 堤 大洋, 市川 和季, 早川 一郎: 天然物リノベーションシンセシス: 市販の天然物を原料とした希少天然物の合成研究, 第84回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (農工大シンポジウム), 東京農工大学, 2023年5月13日

誌上発表

1. Structure–Activity Relationship Studies on an Antitumor Marine Macrolide Using Aplyronine A–Swinholide A Hybrid, Takayuki Ohyoshi, Atsuhiro Takano, Imari Kikuchi, Tomotaka Ogura, Mayu

Namiki, Yuto Miyazaki, Takahiro Hirano, Shota Konishi, Yuta Ebihara, Koichi Takeno, Ichiro Hayakawa, Hideo Kigoshi, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2922.