

ラジカル反応による複雑分子構築の単純化

東京大学 大学院薬学系研究科

井上 将行

はじめに

天然有機化合物(天然物)は、38 億年にわたる生命の生存競争と進化によって構造最適化された高機能分子であり、標的タンパク質を介して、生命現象をつかさどる様々な信号伝達を制御する。その多種多様な生物活性から、天然物は医薬品として応用され続けている¹⁾。特に、炭素骨格が高度に酸素官能基化された天然物(高酸化度天然物)の中には、複数の水素結合を介して標的受容体を多点認識することで、強力な生物活性を発現する化合物が数多く存在する。そのため、高酸化度天然物は化学生物学的ツールおよび創薬シード・リード化合物として期待されている。一方、有機合成化学的には、高酸化度天然物の構造は、新戦略および新反応を開発するための理想的なプラットフォームとなる。

このような天然物の全合成には、直線的および収束的合成戦略の双方が適用されてきた²⁾。収束的合成は、複数の官能基化された合成中間体(フラグメント)を連結(カップリング)して標的分子を構築する戦略である。標的分子の構造を1工程ずつ逐次的に組み上げる直線的合成に比して、一挙に分子の複雑さを増すことができるため、より短い合成経路設計に有利である。さらに、理想的な収束的戦略に基づく全合成の実現は、未知の生物学的機能の評価に対して十分な量の試料を供給できるだけでなく、フラグメントを入れ替えることによって構造類縁体を統一的に合成調達することも可能にする。合成類縁体の構造活性相関(SAR)研究は、分子特有の活性発現に必須な構造部位を特定し、それらの薬物様特性を増強し、新規創薬リード化合物の提供につながる³⁾。

しかしながら、官能基化されたフラグメント同士をカップリングする信頼性の高い手法は限られているため、高酸化度天然物の全合成への収束的合成戦略の適用は容易ではない。我々はこれまで、重要な生物活性を持つ高酸化度天然物を標的分子として設定し、収束的合成戦略を基盤とした全合成研究を展開してきた。その際、最も重要となるフラグメントカップリングに、 α -アルコキシラジカルを用いた C-C 結合形成反応を適用する新しい方法論を開発し、高酸化度分子の効率的合成を実現してきた。以下に、ラジカル反応を活用した収束的合成戦略の開発と展開について、強力な生物活性と様々な形状の高度に酸素官能基化された炭素骨格を持つ4つの天然物(アシミシン(1)、1-ヒドロキシタキシニン(2)、ポリオキシシン(3)、ヒキジマイシン(4))を例として紹介する^{4,5)}。

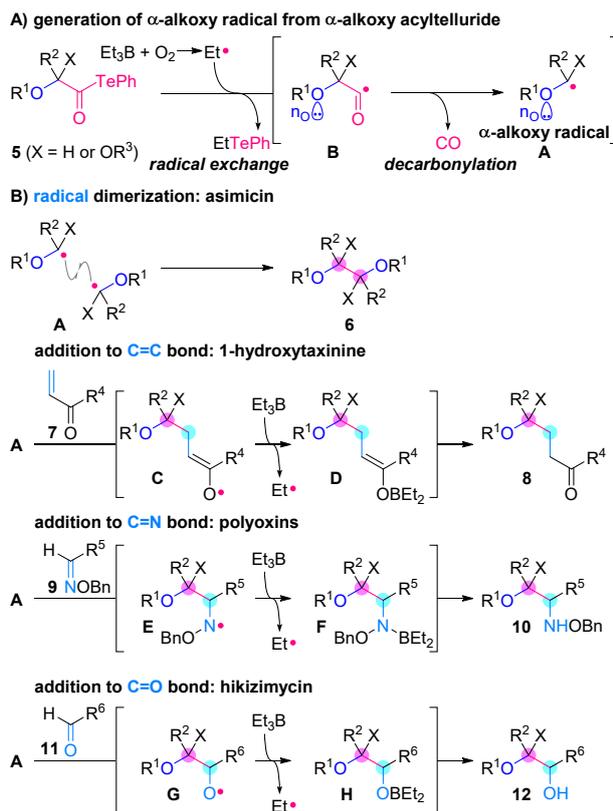
分子間ラジカル反応を用いる収束的合成戦略の設計

我々は、 α -アルコキシアシルテルリド **5** から α -アルコキシラジカル **A** を発生させる新たな方法論を開発した (Scheme 1A)。 **5** は空気や光に対して安定である一方、Et₃B/O₂ を用いる温和なラジカル交換条件下で弱い C-Te 結合が容易に切断され、アシルラジカル **B** へと変換される。さらに、脱一酸化炭素を駆動力として、**A** が生成

する。

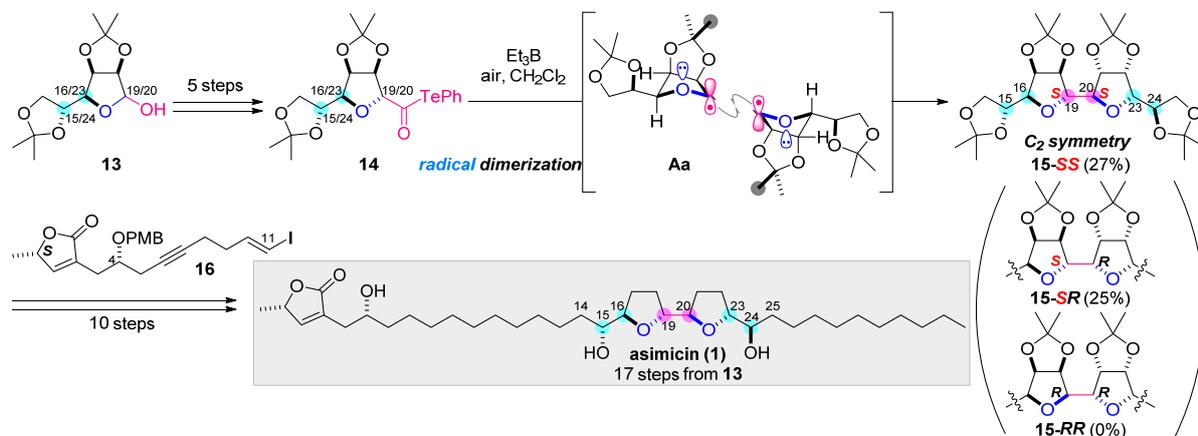
我々は、標的天然物の化学構造 **1-4** のさまざまなフラグメントをカップリングするために、4つの異なる方法論を設計・開発した(Scheme 1B)。ラジカル受容体非存在下、ラジカル **A** は二量化し、2倍の官能基を有するラジカル-ラジカルホモカップリング生成物 **6** を形成する。本二量化戦略をアシミシン(**1**)の全合成へと応用した。また、求核的なラジカル **A** が電子不足の C=C, C=N, C=O 結合に付加し、さらに Et₃B が生じるラジカル中間体のラジカル補足剤としての機能を果たすことで、それぞれカップリング生成物 **8, 10, 12** が得られる。まず、エノン **7** に **A** を 1,4-付加し、続いてラジカル **C** を Et₃B で捕捉すると、ホウ素エノラート **D** の生成とプロトン化を経て、**8** が得られる。本戦略を適用し、1-ヒドロキシタキシニン(**2**)の全合成を達成した。次に、ポリオキシシン(**3**)とヒキジマイシン(**4**)の全合成のために、オキシム **9** とアルデヒド **11** への **A** の 1,2 付加を利用した。**A** の付加により生成する

不安定なアミジルラジカル中間体 **E** とオキシルラジカル中間体 **G** は、β-切断による逆反応を経て、容易に **A** へと戻り得る。しかし、この際、Et₃B は **E** と **G** をより安定な極性中間体 **F** と **H** へとそれぞれ直ちに交換する。**F** と **H** の加水分解を経て、それぞれヒドロキシアミン **10** とアルコール **12** を生成物として得る。



Scheme 1. Four Key Reactions of α -Alkoxy Radicals Generated from α -Alkoxyacyl Telluride

アシミシンの全合成⁶⁾



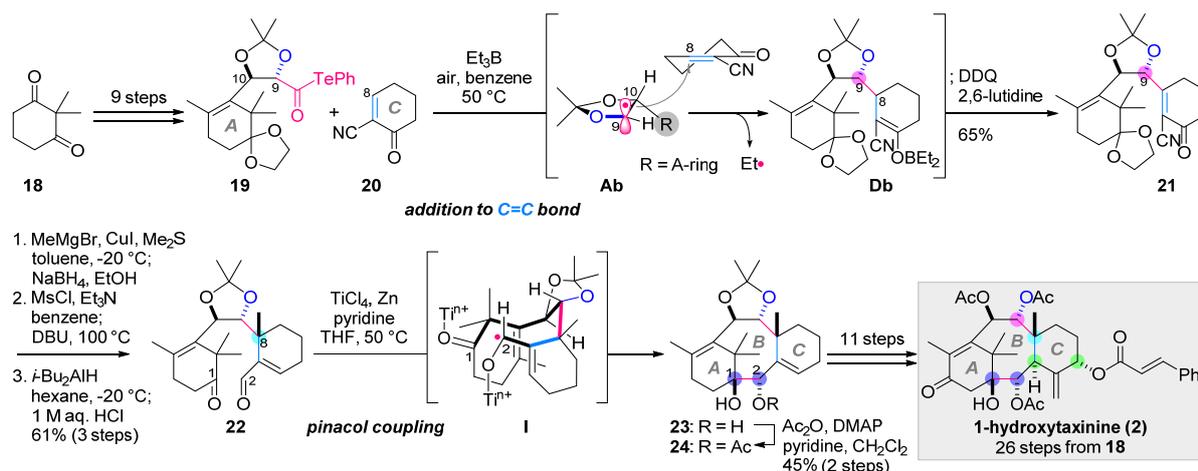
Scheme 2. Total Synthesis of Asimicin

アセトゲニン類はバンレイシ科の植物より単離される 500 種を超える天然物群であり、幅広い生物活性を有する。アシミシン(**1**, Scheme 2)は、NADH 酸化還元酵素

に対する強力な阻害活性を有し、がん細胞選択的な抗腫瘍作用を示す。**1** の構造は、中央の C_2 対称なビス THF、2 つの脂肪族側鎖および左端の (*S*)-メチル-2(*5H*)-フランオンで構成される。8 個の立体中心のうち、6 個はビス THF 部分構造に集中している。我々は、高密度に官能基化された **1** のビス THF 部分構造を迅速に構築するために、ラジカル二量化戦略を適用した。

1 に対応する 2 個の立体中心を持つラジカル前駆体 **14** は、市販の D-グルコース誘導体 **13** から 5 工程で容易に導いた。テルリド **14** を、空気雰囲気下、 CH_2Cl_2 溶媒中、常温にて Et_3B で処理した。その結果、**14** は C-Te 結合の均等開裂、アシルラジカルからの一酸化炭素の脱離、生じたラジカル **Aa** の二量化を経て、目的の C_2 対称二量体 **15-SS** とその立体異性体 **15-SR** へと、それぞれ 27%と 25%の収率で変換された。ラジカル形成時に失われる立体化学情報は、二量化反応において、統計的比率(25 : 50 : 25)に比して、望ましい SS-立体選択性(**15-SS/SR/RR** = 52 : 48 : 0)を示すように再定義された。**Aa** の嵩高いアセトニド基の反対側から優先的に結合形成が進行したため、立体選択性が発現したと解釈できる。このように、アセトニド基を立体制御因子として用い、**15-SS** の立体障害の高い $C(sp^3)-C(sp^3)$ 結合を温和な条件で形成した。続く 10 工程で **15-SS** の非対称化と右側アルキル鎖、および (*S*)-メチル-2(*5H*)-フランオン構造を含む左側鎖 **16** の伸長を行い、**1** の全合成を達成した(最長直線工程数 : 17)。

1-ヒドロキシタキシンの全合成⁷⁾



Scheme 3. Total Synthesis of 1-Hydroxytaxinine

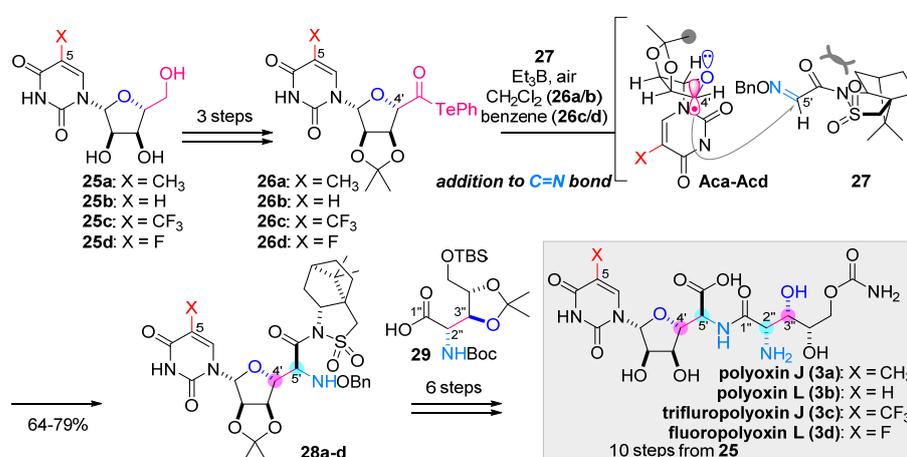
1-ヒドロキシタキシニン(**2**, Scheme 3)は、400 種以上で構成されるタキサンジテルペノイドに属し、マウス白血病 L1210 細胞やヒト表皮がん KB 細胞に対して強力な細胞毒性を示す。**2** は、6 個の酸素官能基で修飾された 6/8/6 縮環炭素骨格(ABC 環)を持つ。**2** の収束的全合成を目指し、分子間および分子内のラジカルカップリング反応を適用した。

アセトニドで保護したトランス-1,2-ジオールを構築するための不斉ジヒドロキシ化を含む 9 工程で、ジケトン **18** を A 環 **19** に誘導した。**19** と **20** を空気雰囲気下、ベンゼン溶媒中 $50\text{ }^\circ\text{C}$ にて Et_3B で処理すると、立体選択的に所望の sp^3 炭素が構築できた。反応系に DDQ を加えることで C8 位オレフィンを酸化的に再生し、**21** を単一の C9 位立体異性体で得た(65%)。本反応では、 α -アルコキシラジカル **Ab** の生成により、C9 位の立体化学情報が一旦消失した **Ab** に対して、エノン **20** が **Ab** の嵩高い置換基の反対側から接近する。次に、生じたオキシルラジカル中間体が Et_3B によ

り補足されホウ素エノラート **Db** を形成した後、DDQ 酸化によってエノン **21** が得られた。続く、**21** への極性 1,4-付加反応による立体選択的な C8 位第四級炭素構築を含む 3 工程の変換でケトアルデヒド **22** を合成した。ここで、C2 位シアノ基は、電子吸引基として 2 つの 1,4-付加受容体 **20** および **21** の反応性を高めるだけでなく、**22** の C2 位アルデヒドの前駆体として有効に機能した。**22** に対しピリジン存在下 50 °C で、低原子価チタンを作用させると、立体選択的な分子内ピナコールカップリングによる B 環形成が進行し、ジオール **23** が得られた。本反応では 8 員環を形成しながら 2 個の立体中心(C1,2)を一挙に構築できた。**23** の第 2 級 C2 位ヒドロキシ基を、Ac₂O と DMAP を用いて第 3 級 C1 位ヒドロキシ基存在下、化学選択的にアセチル化し **24** を得た。最後に、位置選択的なシンナモイルエステルの導入を含む 11 工程の C 環部の官能基化を経て、**2** の全合成を総 26 工程で達成した。

Polyoxin J, L およびそのフッ素化アナログの全合成⁸⁾

ポリオキシン J/L(**3a/3b**、Scheme 4)は、ヌクレオシド系の抗生物質であり、植物病原性真菌に対して強力な活性を示す一方で、細菌や哺乳類には無毒である。そのため、



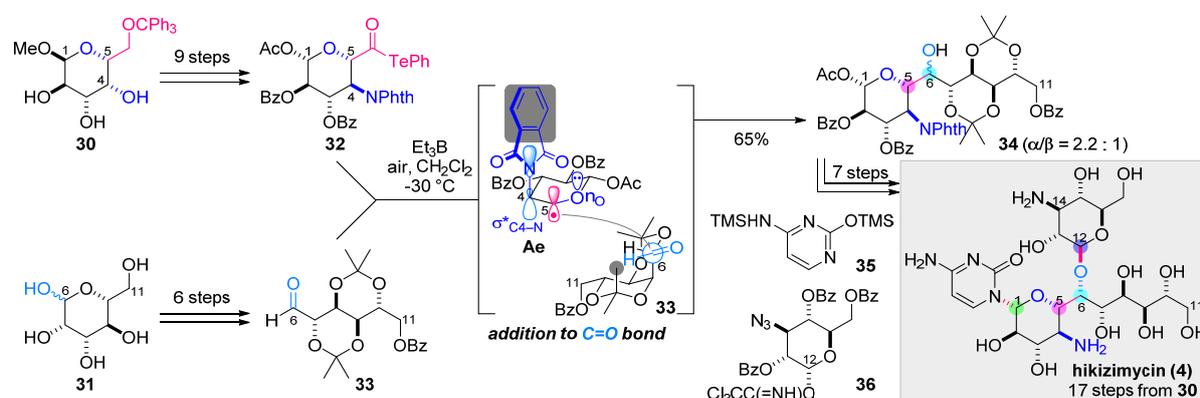
Scheme 4. Total Syntheses of Polyoxins J/L, and Their Fluorinated Analogs
 ポリオキシン類は全身性真菌感染症の治療薬として有望視されている。これまでに報告されているポリオキシンの SAR 研究では、核酸塩基の C5 位置換基が生物活性に大きく影響することが明らかとなっている。我々は、**3a** および **3b** を合成標的として定めた。また、天然物 **3a/3b** の生物学的機能の変調を期待し、C5-CH₃ (**3a**)と C5-H (**3b**)をそれぞれ C5-CF₃ (**3c**)と C5-F (**3d**)に置換した人工類縁体を創製することにした。**3a-3d** は、リボフラノシル α-アミノ酸とカルバモイル化トリヒドロキシ α-アミノ酸が共通しており、ピリミジン核酸塩基のみが異なる。統一的な合成戦略を確立するために、4 種類の非保護ピリミジンを有するリボヌクレオシド **25a-25d** から、**3a-3d** のトリヒドロキシ α-アミノ酸鎖をオキシムへのラジカル付加反応とアミド縮合によって伸長する計画を立てた。

まず、市販のリボヌクレオシド **25a-25d** から、α-アルコキシアシルテルリド **26a-26d** をそれぞれ 3 段階で調製した。鍵となるオキシムへの挑戦的なラジカル付加反応では、カンファースルタム誘導体 **27** を光学活性ラジカル受容体として用いた。**26a-26d** それぞれに対して、**27** と Et₃B を CH₂Cl₂ またはベンゼン溶媒中、空気雰囲気下、室温で作用させると、C=N 結合へのラジカル付加が容易に起こり、2 個の不斉中心が立体選択的に導入された付加体 **28a-28d** が 64-79% の収率で生成した。潜在的な反応性のある核酸塩基に影響を与えることなく、目的の立体異性体 **28a-28d** を効率的に形成できたことは、本反応の高い化学選択性および立体選択性を示している。**28a-28d** のラジカル付加時の顕著な立体選択性は、ラジカル中間体 **Aca-Acd** の 3 次

元的構造によって説明できる。5/5-シス縮環した **Aca-Acd** のメチル基が、上面を塞いでいるため、反対側の面からオキシム **27** が接近し、C4'位の立体中心を形成する。一方、**27** のスルホンアミド酸素原子は、エネルギー的に最も有利な構造である C=O 結合に垂直に配向し、上面からのラジカル付加を阻害する。その結果、ラジカル種 **Aca-Acd** は、**27** の下面から C=N 結合に付加し、C5'位立体中心が選択的に形成される。

最終的に、共通のアミノ酸構造 **29** と **28a-28d** とのアミド縮合およびカルバモイル化を含む 5 工程で、天然ポリオキシシン **3a/3b** と、フッ素化誘導体 **3c/3d** を全合成した (最長直線工程数: 10)。合成した **3a-3d** の予備的な生物活性評価を行い、C5-CH₃(**3a**) および C5-H(**3b**) を CF₃(**3c**) および F(**3d**) に構造変化させることで、抗菌スペクトルが大きく変化することを見出した。すなわち、**3a** と **3b** は植物やヒトの病原性真菌に対してのみ強力な活性を示したが、**3d** はメチシリン耐性やバンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌にも活性を示す唯一の化合物であった。

ヒキジマイシンの全合成⁹⁾



Scheme 5. Total Synthesis of Hikizimycin

ヒキジマイシン(**4**, Scheme 5)は、シトシン塩基、3-アミノ-3-デオキシグルコース (カノサミン)、そして1個のアミノ基と10個のヒドロキシ基を持つ複雑な4-アミノ-4-デオキシウンデコース糖(ヒコサミン)からなるヌクレオシド系抗生物質である。これらの特異な構造的特徴のため、**4** はヌクレオシド系抗生物質の中で最も合成困難な化合物である。天然物 **4** は、タンパク質合成におけるペプチド形成反応を阻害し、様々な寄生虫に対して強力な駆虫剤として作用する。我々は、 α -アルコキシラジカルとアルデヒドのラジカルカップリング反応により、10連続立体中心を持つヒコサミン構造を収束的に構築する計画を立てた。

D-ガラクトース誘導体(**30**)とD-マンノース(**31**)から、ラジカル前駆体である α -アルコキシアシルテルリド **32** とラジカル受容体であるアルデヒド **33** を、それぞれ9工程と6工程で調製した。CH₂Cl₂ 溶媒中の **32**, **33**, Et₃B の混合物に対し-30°Cで空気を注入すると、所望のヒコサミン構造 **34-a** とその C6 位異性体 **34- β** が合わせて65%の収率で得られた(**34-a/34- β** = 2.2 : 1)。すなわち、立体障害の高い C(sp³)-C(sp³)結合を立体選択的に形成することで、10連続した立体中心を持つ **34-a** が構築された。本反応においては、Et₃B が化学的に不安定なオキシムラジカルを捕捉することが鍵となっている。

本立体選択性は、**Ae** と **33** に戦略的に導入した保護基の3次元的構造によって制御されている。ピラン **Ae** は、C5 位ラジカルが酸素の非共有電子対および C4-N 結合

の σ^* 軌道と同一平面に配向し、二次軌道相互作用により安定化するよう舟形配座をとる。ゆえに、**Ae** は **33** に対して、嵩高い C4-NPhth が張り出した分子上面ではなく、下面からのみ接近し、C5 位立体化学を規定する。一方 **Ae** は、6/6-シス縮環したアセトニドのメチル基との大きな立体反発を回避する様に **33** に接近し、所望の C6 位立体選択性を発現した。**34-a** の複雑な化学構造にシトシン部位 **35** とカノサミン部位 **36** を段階的に導入し、次いで保護基を除去することで、**4** の全合成を達成した(最長直線工程数：17)。

おわりに

天然物全合成は、新反応と新戦略を開発する原動力である。本要旨では、当研究室での高酸化度天然物の全合成のためのラジカル反応を基盤とした様々な戦略を述べた。ここで開発した官能基許容性が高い収束的合成戦略は、複雑な分子構造を容易に合成可能な多官能基化されたフラグメントから 1 工程で構築できる。用いる反応の広い基質適用範囲、単純な試薬条件および温和な反応条件ゆえに、これらの強力な収束的合成戦略は、新しい逆合成解析を可能とし、高酸化度天然物の迅速な全合成に寄与するはずである。

医薬品の新規ケミカルスペースの探索には、高酸化度天然物やその誘導体の自在な供給が必要となる。しかしながら、構造的に多様かつ複雑な天然物群の全合成は未だルーチンワークには程遠い。したがって、収束性を最大限に高め、カップリング後の官能基変換を最小限に抑えた、より穏やかで、より強力で、より信頼性の高い反応および方法論が引き続き開発されることが不可欠である。本要旨で紹介したような、収束的合成戦略の継続的な進化が、高酸化度天然物を基盤とした医薬品開発プロセスを加速させると我々は信じている。

謝辞

本研究は東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室に所属する学生諸氏、および長友優典講師、藤野遥助教とともに行ったものです。彼らの努力に敬意と謝意を表します。日本学術振興会の支援に感謝いたします。

参考文献

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
2. Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207–9231.
3. Itoh H.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10002–10031.
4. Inoue M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 460–464.
5. Nagatomo, M.; Inoue M. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 595–604.
6. Kawamata, T.; Yamaguchi, A.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18907–18912.
7. Imamura, Y.; Yoshioka, S.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12159–12163.
8. Fujino, H.; Nagatomo, M.; Paudel, A.; Panthee, S.; Hamamoto, H.; Sekimizu, K.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11865–11869.
9. Fujino, H.; Fukuda, T.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13227–13234.