

キナマイシン系抗生物質の全合成研究

熊本卓哉

Synthetic Studies towards Kinamycin Antibiotics

Takuya KUMAMOTO

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University,
1-33 Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

(Received June 26, 2010)

Kinamycin antibiotics, strongly active against gram-positive bacteria, were isolated from the culture broth of *Streptomyces murayamaensis*. The structures of kinamycins and prekinamycin, isolated from the same bacteria, were at first determined to be benzo[*b*]carbazole with cyanamide [N-C≡N]. Later re-examination of spectroscopic analysis concluded that those compounds should be benzo[*b*]fluorene with diazoalkane [C⁻-N⁺≡N]. However, the structure of the latter was re-revised to benzo[*a*]fluorene and renamed as isoprekinamycin. We have continued our effort for the synthesis of kinamycin antibiotics from the point of view of total synthesis and structural determination. In this review, our approach toward total synthesis of kinamycins was described.

Key words—kinamycin; antibiotics; prekinamycin; benzo[*b*]fluorene; diazoalkane; synthetic study

1. 背景

Kinamycin 類は 1970 年に大村らにより *Streptomyces murayamaensis* の産出する抗生物質として単離され、グラム陽性菌に対しての抗菌活性、また kinamycin C (KC) については抗腫瘍活性を有する。^{1,2)} 彼らはその構造について、AB 環に相当する naphthoquinone と D 環に相当する高度に酸素官能基化された cyclohexene を含む直線状 4 環性 6-6-5-6 員環システムとした上で、その赤外吸収スペクトル (2150 cm⁻¹) や分解実験から C 環上置換基に cyanamide (N-C≡N) を持つ benzo[*b*]carbazole **1** を提出した。^{3,4)} しかしながら、cyanamide 構造から予想される ¹³C-NMR のシグナル (107-109 ppm) は観測されなかった。のちに Gould ら^{5,6)} は、同じ菌の産出物として prekinamycin を単離し、スペクトルの類似性から、その構造として kinamycin 類の D 環が芳香化した **2** を提出したが、Echavarren

らにより合成された **2** は天然物とは一致しなかった。⁷⁾ また、この過程で Gould らは、¹⁵N で標識された kinamycin D の cyanamide 由来の ¹³C-NMR のシグナルが 78.5 ppm に観測されることを明らかにした。⁸⁾ このシグナルは 4 級炭素由来でかつ CDCl₃ 由来のシグナルに近く、観測が困難であったことが予想される。このような経緯を踏まえ、Gould ら及び Dmitrienko らはそれぞれ独自に X 線結晶構造解析や類縁体の各種スペクトルの再検討を行い、kinamycin 類と prekinamycin の構造を C 環上置換基に diazoalkane (C⁻-N⁺≡N) を持つ benzo[*b*]fluorene **3** 及び **4** にそれぞれ訂正した。^{9,10)} しかしながら、prekinamycin として合成された **4** は先に Gould らが単離した prekinamycin とは一致せず (同じ菌が産出する別の化合物と一致した)、^{11,12)} その構造が 6-5-6-6 員環システムとなる benzo[*a*]fluorene **5** (isoprekinamycin と命名) に再訂正された。¹³⁾ 現在では **3**, **4**, 及び **5** のいずれの化合物の全合成が達成され (**3**,¹⁴⁻¹⁶⁾ **4**,^{11,17)} **5**¹⁸⁾), スペクトルからのみならず、合成品との比較により、その構造が確かめられた (Fig. 1).

われわれは、**3** と **4** の訂正構造が出された後の 1996 年から、天然由来の化合物としては稀な di-

千葉大学大学院薬学研究院 (〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町 1-33)

現所属：武蔵野大学薬学部 (〒202-8585 東京都西東京市新町 1-1-20)

e-mail: t_kum632@musashino-u.ac.jp

本総説は、平成 21 年度日本薬学会関東支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

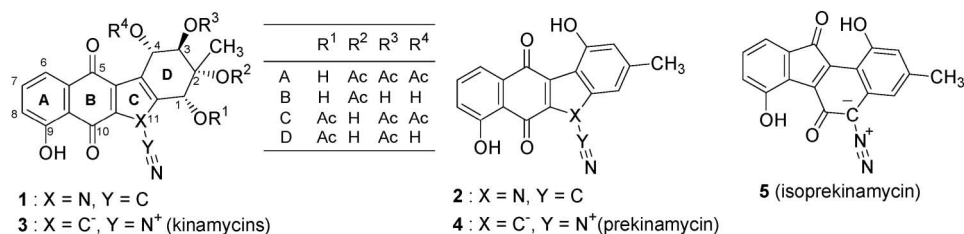
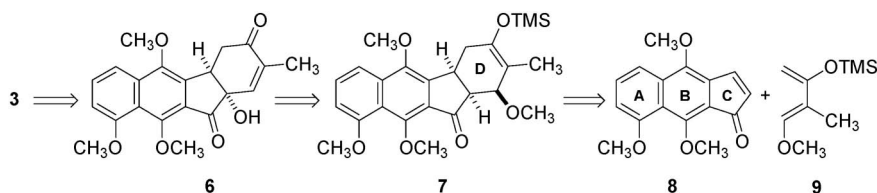


Fig. 1. Structures of Kinamycins and Related Compounds



Scheme 1. Retrosynthesis of Kinamycins (3)

azoalkane 型化合物の合成研究, 及びスペクトルにより同定された **3** の全合成による構造決定を目的として研究を行ってきた. Kinamycin 類の単離, 構造決定の経緯, 合成研究, 及びその生合成の詳細について, 既に筆者のものを含めいくつかの総説¹⁹⁻²¹⁾にまとめられているが, 本稿では, 筆者らがこれまでにやってきた合成研究の成果について紹介する.

2. 合成計画

筆者らは kinamycin 類 (**3**) の合成を目指し, benzo[*b*]fluorene 骨格の構築, 及び連続する 4 つの不斉炭素を有する高度に酸素官能基化された D 環の立体選択的構築を基本戦略とする合成計画を立てた. すなわち, ABC 環に相当する benz[*f*]indenone **8** の合成, これと Danishefsky 型ジエン **9**²²⁾ との Diels-Alder (DA) 反応による benzo[*b*]fluorene 骨格を持つ **7** への変換, 及び enone **6** の D 環への立体選択的酸素官能基の導入を行うものである (Scheme 1).

3. 合成研究

3-1. モデル化合物を用いた立体選択的 D 環構築^{23,24)}

Benz[*f*]indenone **8** のモデル化合物として A 環を持たない indenone **10** を用い, D 環の立体選択的構築を試みた. Indanone **11** の silyl enol ether を三枝法²⁵⁾で酸化して得た **10** について, diene **9** との DA 反応により fluorene **12** とした. この **12** の *m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA) 酸化は convex 側で進行し, 1,2 位²⁶⁾の相対配置が所望と逆の *trans* 配置の alcohol **13** が単一の di-

asteromer として得られた. 一方, **12** を加水分解して得られる enone **14** を空气中に放置したところ, 9a 位が容易に酸素化された. そこで弱塩基として KF を用いた酸素雰囲気下での積極的な酸素化により, γ -hydroxyenone **15** へと変換した. このものの silyl enol ether の OsO₄ 酸化と続く DIBAL-H 還元により, 3,4 位に所望の立体を持つ *trans*-diol **17** を得た. このものの相対配置は対応する ketal **18** の ¹H-NMR の結合定数 ($J_{3,4}=8.3$ Hz, $J_{4,4a}=11.6$ Hz) と NOE 実験により決定した. こうして得られた ketal **18** の dihydroxyl 化は, **12** の *m*-CPBA 酸化の結果から convex 側で進行すると期待されたが, 得られた **19** は予想に反し concave 側より反応が進行したものであった. この選択性は, **18** が比較的平面的な構造をとること, 及び 9a 位の酸素官能基の立体的な影響のためと想定している [Fig. 2(a)]. そこで, **17** の 2 級 hydroxyl 基を TBS 基で保護して **20** に導いた. このものの ¹H-NMR の結合定数 ($J_{3,4}=0$ Hz, $J_{4,4a}=3.7$ Hz) から, **20** の 3,4 位 TBSO 基は互いの立体反発によりそれぞれ axial 位をとり,



熊本卓哉

武蔵野大学薬学部教授, 金沢大学薬学部卒業, 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了, 博士(薬学)取得, 日本学術振興会特別研究員(名古屋大学理学部), 千葉大学薬学部助手, ルーヴアンカトリック大学博士研究員, 千葉大学大学院薬学研究院講師, 准教授を経て, 2010年4月より現職. 専門: 有機合成化学, 有機反応化学.

D 環の一部が flip して舟型立体配座を取る結果, 3 位 TBSO 基については **20** の concave 面を効果的に遮蔽することが期待された [Fig. 2 (b)]. 実際, **20** の dihydroxyl 化により得られた **21** は, その X 線結晶解析により望む相対配置を持つことが明らかとなった (Scheme 2).

21 の 1,2 位への位置選択的 ketal 化と 9 位 TBS 基の選択的脱保護により **22** に導いた. さらに 9 位を ketone に酸化した後, xanthate を経由した Chugaev 反応により fluorenone **23** とした. これを hydrazone に変換した後 Ag_2O で酸化し, 所望の

diazofluorene **24** を得た. このようにして, kinamycin 類の D 環上の相対立体構造が正しくそろったモデル化合物の合成を達成することができた (Scheme 3). ここに得られた **24** の diazoalkane の IR は 2067 cm^{-1} , diazoalkane 炭素の $^{13}\text{C-NMR}$ は 66.1 ppm にそれぞれ観察され, 類似化合物の文献値^{27,28}) と近い値を示した.

3-2. Benzo[*b*]fluorene 骨格の構築²⁹⁾ モデル化合物による D 環の立体選択的構築を達成したので, 続いて kinamycin 類そのものの全合成を目指し, benz[*f*]indenone **8** を経る経路を検討した. **8** の前駆体となる indanone **25** は, 既知の bromide **26** より formyl 化, Knoevenagel 縮合, 接触還元して得られる carboxylic acid **28** の分子内 Friedel-Crafts 反応により得た. さらにこの **25** を 2-iodoxybenzoic acid (IBX) で脱水素³⁰) し, 目的の benz[*f*]indenone **8** を得ることができた.

こうして得られた benz[*f*]indenone **8** に対し, diene **9** との DA 反応, それに続く加水分解と酸素

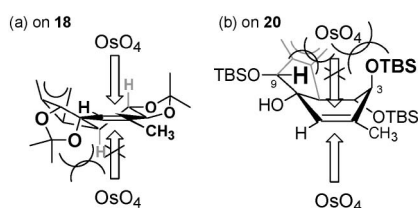
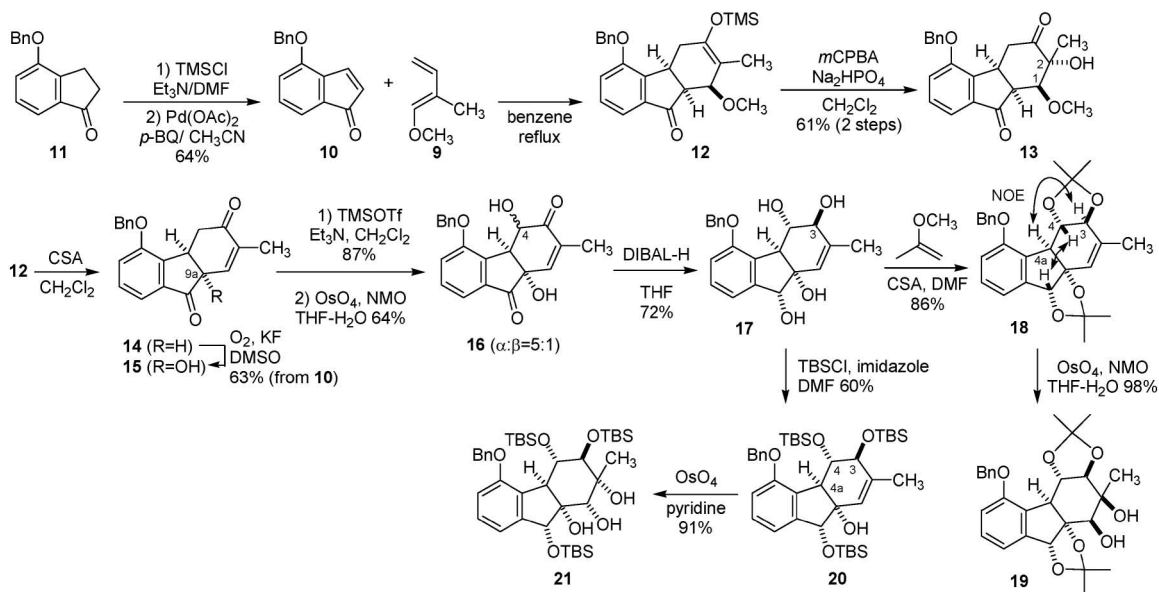
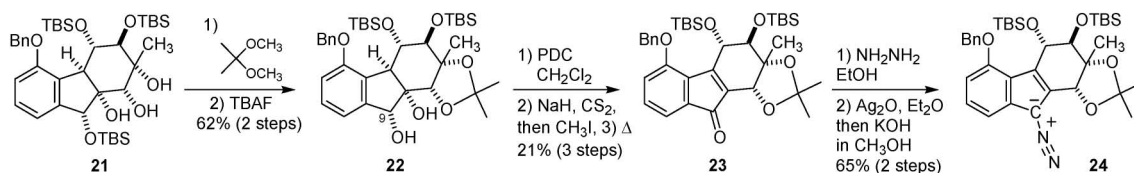


Fig. 2. Proposed Mechanisms for Dihydroxylation of **18** (a) and **20** (b)



Scheme 2. Stereoselective Synthesis of **21**



Scheme 3. Synthesis of Diazofluorene **24**

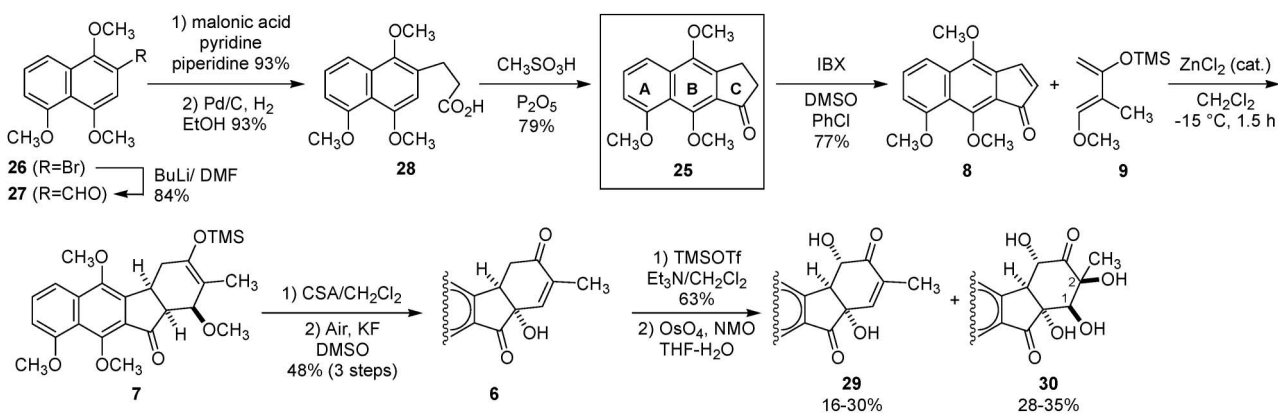
化を検討した。熱条件下での DA 反応は低収率であったため、Lewis 酸として塩化亜鉛を用いて検討したところ、収率よく DA 付加体 **7** を得た。このものは精製せずに加水分解、続く空気酸化に付し、**6** へと変換した。続いて、モデル反応と同様、このものの silyl enol ether を OsO_4 で酸化したところ、目的の **29** を少量与えたものの、さらに 1,2 位で所望とは逆の β 側で過剰酸化が進行した **30** を生じた (Scheme 4)。*m*-CPBA 酸化も良好な結果を与えなかったため、別ルートでの酸素官能基化を検討した。

3-3. Kinamycin 類 (**3**) の全合成に向けた検討³¹⁾

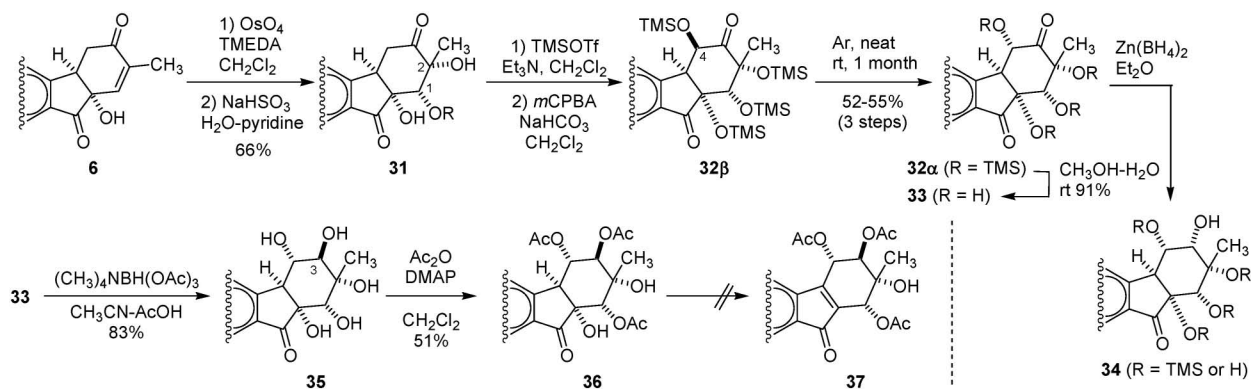
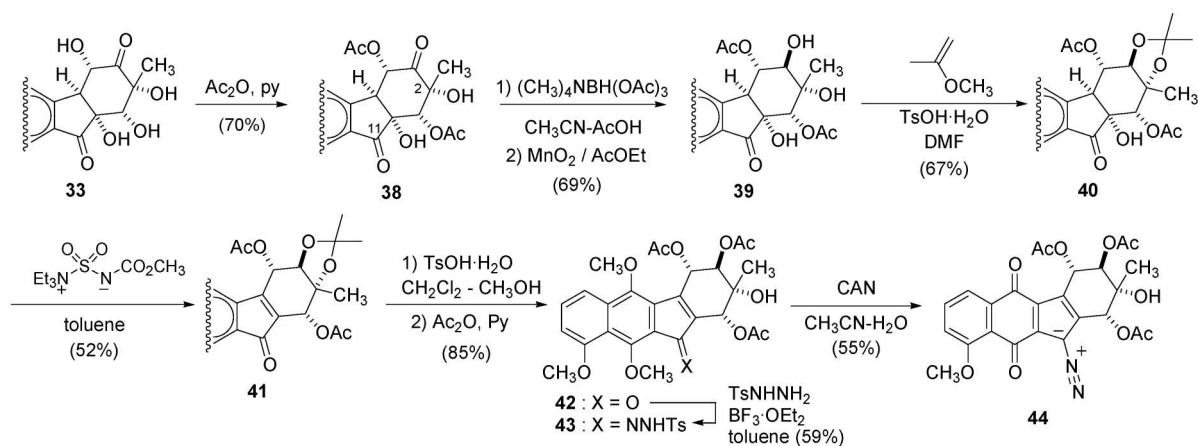
Donohoe ら³²⁾により報告された OsO_4 -TMEDA 系での allylic alcohol **6** の *syn*-立体選択的 dihydroxyl 化は、対応する *cis*, *cis*-triol **31** を与えた。続いて **31** を silyl enol ether としたのちに *m*-CPBA による 4 位の酸化を行ったところ、所望とは逆の立体を持つ **32 β** が生成したが、これを長時間放置することにより目的の **32 α** へと異性化することを認めた。なお、塩基性条件下などでの **32 β** から **32 α** への積極的な異性化には成功しなかった。こうして得られた **32 α** 、及びすべての TMS 基を脱保護した tetraol **33** について 3 位 ketone の立体選択的還元を試みた。2 位、及び 4 位酸素官能基との chelation を期待して $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元³³⁾を試みたが、得られた **34** は 3 位 α 体であった。そこで、1 位 hydroxyl 基との結合を介した 6 員環遷移状態を経由する立体選択的還元を期待し、 $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 還元³⁴⁾を行ったところ、所望の立体化学を有する pentaol **35** を得ることができた。その構造は相当する triacetate **36** の X 線結晶構造解析より決定した。しかしなが

ら、この **36** の核間の水酸基の脱水反応による enone **37** への変換について、先の Chugaev 反応などを検討したが、2 位 hydroxyl 基への xanthate 化などの副反応が進行し、目的とする **37** は得られなかった (Scheme 5)。

そこで、2 位 hydroxyl 基を保護した形で脱水反応を行う経路を検討した。Tetraol **33** の 2 級 hydroxyl 基のみを acetyl 化して diacetate **38** とし、 $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ による立体選択的還元を試みた。本反応では、文献の例とは異なり 5 員環遷移状態を経由するが、結果として約 5 : 1 の選択性で所望の立体を持つ triol **39** を優先的に得ることができた。この際、一部は 11 位の還元も進行するが、 MnO_2 により酸化して **39** に収束させた。このものは triacetate **36** に誘導し、先の **35** より調製したものと一致することを確認した。**39** の 2, 3 位の diol 部位を ketal で保護するとともにこの段階で精製し、単一の diastereomer とした。この ketal **40** を Burgess 試薬³⁵⁾で脱水して benzo[*b*]fluorenone **41** へ誘導後、ketal の脱保護、3 位 2 級 hydroxyl 基の acetyl 化を行い、enone **41** を合成した。これを hydrazone **42** に変換した後 CAN 酸化を試みたところ、所期の目的の B 環の quinine への酸化と同時に hydrazone の diazo 基への変換が起きた (\pm)-methyl-KC (**44**) を得た。この化合物は、以前、大村らが構造決定を目的とした KC の誘導体化において合成された経緯のある化合物である。このものは天然の KC と同様、IR において diazoalkane 由来の吸収が 2146 cm^{-1} に、diazoalkane 炭素の $^{13}\text{C-NMR}$ のシグナルが 77.8 ppm にそれぞれ観測された



Scheme 4. DA Reaction of Benz[*f*]indenone **8** and Diene **9** and Trial for Stereoselective Introduction of Oxygen Functionality on D Ring

Scheme 5. *syn*-Selective Dihydroxylation of Allylic Alcohol **6** and Trials for the Construction of CD Ring PartScheme 6. Synthesis of Methyl-KC (**44**)

(Scheme 6).

4. おわりに

以上、われわれはその構造に混乱のあるキナマイシン類について、DA反応による4環性骨格の形成、及び2種の酸化反応と1種の還元反応による高度に酸素官能基化されたD環の立体選択的構築をkey stepsとする合成研究を行い、methyl-KC (**44**)の合成を達成した。2001年にはkinamycin類の基本骨格である11-diazobenzo[*b*]fluorene単位が3位同士で二量化した骨格を有する抗菌・抗腫瘍活性lomaiviticin類が単離され、³⁶⁾筆者らのグループも含め、多くの有機合成化学者がその全合成を目指して鎬を削っており、³⁷⁻⁴²⁾また近年、kinamycin類の抗腫瘍活性に関する研究⁴³⁻⁴⁷⁾が多く行われている。今後はkinamycin類の不斉全合成や他の立体異性体の合成と構造活性相関研究、並びに11-diazobenzo[*b*]fluorene単位の二量体の形成を経由するlomaiviticinの全合成へと展開していく予定であ

る。

謝辞 本研究は、筆者の千葉大学大学院薬学研究大学院在籍中の研究成果であり、本研究に際し終始熱心なご指導・ご鞭撻を賜りました石川 勉教授に厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行にあたりご協力頂きました薬品製造学研究室での共同研究者の方々に感謝申し上げます。本研究のきっかけを作って下さり、また貴重なkinamycin Bのサンプルをご供与下さいました北里研究所大村 智教授に深く感謝いたします。X線結晶構造解析を行って頂いた徳島文理大学香川薬学部山口健太郎教授、¹³C-NMRの測定でご協力頂いた千葉大学分析センター関 宏子准教授に感謝いたします。この研究の一部は文部科学省科学研究費補助金（奨励研究(A)10771235、若手研究(B)15790003、基盤研究(C)20590002)の補助により行われました。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Ito S., Matsuya T., Omura S., Otani M., Nakagawa A., Takeshima H., Iwai Y., Ohtani M., Hata T., *J. Antibiot.*, **23**, 315–317 (1970).
- 2) Hata T., Omura S., Iwai Y., Nakagawa A., Otani M., Ito S., Matsuya T., *J. Antibiot.*, **24**, 353–359 (1971).
- 3) Omura S., Nakagawa A., Yamada H., Hata T., Furusaki A., Watanabe T., *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 2428–2430 (1971).
- 4) Omura S., Nakagawa A., Yamada H., Hata T., Furusaki A., Watanabe T., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 931–940 (1973).
- 5) Cone M. C., Seaton P. J., Halley K. A., Gould S. J., *J. Antibiot.*, **42**, 179–188 (1989).
- 6) Seaton P. J., Gould S. J., *J. Antibiot.*, **42**, 189–197 (1989).
- 7) Echavarren A. M., Tamayo N., Paredes M. C., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4713–4716 (1993).
- 8) Seaton P. J., Gould S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5912–5914 (1988).
- 9) Gould S. J., Tamayo N., Melville C. R., Cone M. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2207–2208 (1994).
- 10) Mithani S., Weeratunga G., Taylor N. J., Dmitrienko G. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2209–2210 (1994).
- 11) Hauser F. M., Zhou M., *J. Org. Chem.*, **61**, 5722 (1996).
- 12) Gould S. J., Chen J., Cone M. C., Gore M. P., Melville C. R., Tamayo N., *J. Org. Chem.*, **61**, 5720–5721 (1996).
- 13) Proteau P. J., Li Y., Chen J., Williamson R. T., Gould S. J., Laufer R. S., Dmitrienko G. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8325–8326 (2000).
- 14) Lei X., Porco Jr. J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 14790–14791 (2006).
- 15) Nicolaou K. C., Li H., Nold A. L., Pappo D., Lenzen A., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 10356–10357 (2007).
- 16) Woo C. M., Lu L., Gholap S. L., Smith D. R., Herzon S. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2540–2541 (2010).
- 17) Birman V. B., Zhao Z., Guo L., *Org. Lett.*, **9**, 1223–1225 (2007).
- 18) Liu W., Buck M., Chen N., Shang M., Taylor N. J., Asoud J., Wu X., Hasinoff B. B., Dmitrienko G. I., *Org. Lett.*, **9**, 2915–2918 (2007).
- 19) Gould S. J., *Chem. Rev.*, **97**, 2499–2509 (1997).
- 20) Marco-Contelles J., Mokina M. T., *Curr. Org. Chem.*, **7**, 1433–1442 (2003).
- 21) Kumamoto T., Ishikawa T., Omura S., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **62**, 49–58 (2004).
- 22) Danishefsky S., Yan C.-F., Singh R. K., Gammil R. B., McCurry Jr. P. M., Fritsch N., Clardy J., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7001–7008 (1979).
- 23) Kumamoto T., Tabe N., Yamaguchi K., Ishikawa T., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5693–5697 (2000).
- 24) Kumamoto T., Tabe N., Yamaguchi K., Yagishita H., Iwasa H., Ishikawa T., *Tetrahedron*, **57**, 2717–2728 (2001).
- 25) Ito Y., Hirao T., Saegusa T., *J. Org. Chem.*, **43**, 1011–1013 (1978).
- 26) The numbering of the model compounds was based on that of fluorene.
- 27) Diazoindene showed an absorption maximum at 2068 cm⁻¹ due to the diazo function in the IR spectrum [Rewicki D., Tuchscherer C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **11**, 44–45 (1972)].
- 28) A signal attributable to the carbon bonded to the diazo group was observed at 67.1 ppm in the ¹³C-NMR spectrum [Duthaler R. O., Förster H. G., Roberts J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4974–4979 (1978)].
- 29) Kitani Y., Morita A., Kumamoto T., Ishikawa T., *Helv. Chim. Acta*, **85**, 1186–1195 (2002).
- 30) Nicolaou K. C., Montagnon T., Baran P. S., Zhong Y.-L., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2245–2258 (2002).
- 31) Kumamoto T., Kitani Y., Tsuchiya H., Yamaguchi K., Seki H., Ishikawa T., *Tetrahedron*, **63**, 5189–5199 (2007).
- 32) Donohoe T. J., Blades K., Moore P. R., Waring M. J., Winter J. J. G., Helliwell M., Newcombe N. J., Stemp G., *J. Org. Chem.*, **67**, 7946–7956 (2002).
- 33) Nakata T., Tanaka T., Oishi T., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2653–2656 (1983).
- 34) Evans D. A., Chapman K. T., Carreira E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3560–3578 (1988).
- 35) Burgess E. M., Penton Jr. H. R., Taylor E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5224–5226

- (1970).
- 36) He H., Ding W.-D., Bernan V. S., Richardson A. D., Ireland C. M., Greenstein M., Ellestad G. A., Carter G. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5362–5363 (2001).
- 37) Taguchi H., Hashimoto H., Matsushima Y., Kumamoto T., Ishikawa T., unpublished results.
- 38) Nicolaou K. C., Denton R. M., Lenzen A., Edmonds D. J., Li A., Milburn R. R., Harrison S. T., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 2076–2081 (2006).
- 39) Krygowski E. S., Murphy-Benenato K., Shair M. D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 1680–1684 (2008).
- 40) Zhang W., Baranczak A., Sulikowski D. A., *Org. Lett.*, **10**, 1939–1941 (2008).
- 41) Gholap S. L., Woo C. M., Ravikumar P. C., Herzon S. B., *Org. Lett.*, **11**, 4322–4325 (2009).
- 42) Nicolaou K. C., Nold A. L., Li H., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 5860–5863 (2009).
- 43) Zeng W., Ballard T. E., Tkachenko A. G., Burns V. A., Feldheim D. L., Melander C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 5148–5151 (2006).
- 44) Hasinoff B. B., Wu X., Yalowich J. C., Goodfellow V., Laufer R. S., Adedayo O., Dmitrienko G. I., *Anticancer Drugs*, **17**, 825–837 (2006).
- 45) O’Hara K. A., Wu X., Patel D., Liang H., Yalowich J. C., Chen N., Goodfellow V., Adedayo O., Dmitrienko G. I., Hasinoff B. B., *Free Radic. Biol. Med.*, **43**, 1132–1144 (2007).
- 46) Feldman K. S., Eastman K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 12562–12573 (2008).
- 47) O’Hara K. A., Dmitrienko G. I., Hasinoff B. B., *Chem. Biol. Interact.*, **184**, 396–402 (2010).