

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：32613

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05782

研究課題名(和文) 顕著な生物活性と特異な化学構造を有するマクロライドの全合成研究

研究課題名(英文) Total synthesis of macrolides having remarkable biological activity and characteristic structure

研究代表者

南雲 紳史 (Nagumo, Shinji)

工学院大学・先進工学部・教授

研究者番号：40246765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：独自に開発したエポキシ不飽和カルボニル化合物のボランによる還元的SN2'反応を鍵工程として、両側あるいは片側で不斉中心と隣接する三置換-Z-アルケン構造を有するマクロライド天然物の合成研究を行った。トリペプチドと結合したエポキシ不飽和アミドの還元的SN2'反応を利用して、ピペステリドBの環化前駆体を合成した。また、エポキシジエノエステルの還元的SN2'反応を基盤としてトルビエルチンCの8-エピ体の合成を目指し、ポリケチドの主要部分を合成した。さらに、ジビニルエポキシドの位置選択的な還元的SN2'反応と保護基フリー閉環メタセシスを基盤としてベンツリシジンXの全合成を完成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マクロライド天然物には多様で顕著な生物活性を有するものが多い。またそれらの化学構造は複雑なため、有機合成化学のターゲット分子として高い関心を集めてきた。大環状ラク톤の環化および多数ある立体中心の構築に関しては優れた方法が開発され、マクロライド合成は成熟の域に達したかに見える。しかし、本研究課題で扱ったピペステリドB、トルビエルチンC、ベンツリシジンXといったマクロライドに見られる両側あるいは片側で不斉中心と隣接した三置換-Z-アルケンは、従来方法では合成しにくかった。今回開発した還元的SN2'反応は、こうしたタイプの天然物合成に実践的方法となるであろう。

研究成果の概要(英文)：Synthetic studies of macrolide-natural products containing trisubstituted-Z-alkenes wherein one side or both sides neighbor asymmetric centers. Seco-acid of pipestelide B was synthesized based on a reductive SN2' reaction of epoxy unsaturated amide connected with tripeptide. Polyketide moiety of 8-Epi-torrubiellutin was synthesized by use of the reductive SN2' reaction of epoxy dienoate. Further, we achieved the practical total synthesis of venturicidin X based on the regioselective SN2' reaction of divinyl epoxide with boran, our original acyclic stereocontrol method, and protecting group free ring closing metathesis.

研究分野：合成化学

キーワード：三置換-Z-アルケン 還元的SN2'反応 エポキシ不飽和アミド ピペステリド トルビエルチン ベンツリシジン エポキシジエノエステル ジビニルエポキシド

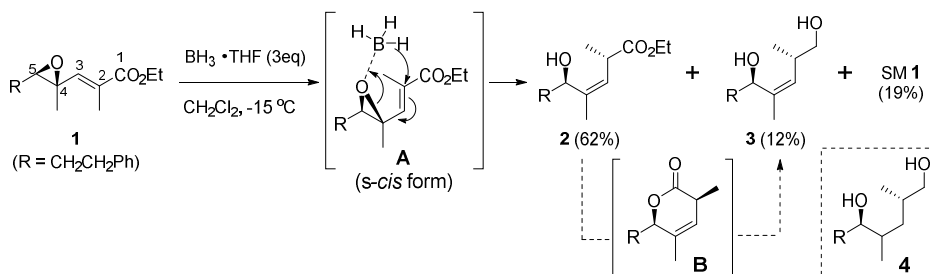
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

顕著な生物活性を有する天然物の中でもマクロライド天然物は一つの大きなカテゴリーを成す。これらの中には多様で顕著な生物活性と特異な化学構造を有するものが多く、有機合成化学のターゲットとして高い関心を集めてきた。現在は優れた大員環形成法や汎用性の高い鎖状立体制御法が普及し、マクロライド合成は成熟の域に達したかのように見える。しかし近年、有機合成化学に新たな検討課題を投げかけるかのように、ユニークな化学構造を有するマクロライド天然物が発見されている。例えば、ベンツリシジン、ピペステリド B、トルピエルチン C などは、両側あるいは片側が不斉中心に隣接した三置換-Z-アルケンを有する。Z-アルケン合成の従来法としてはウィッティヒ反応、ホーナー・エモンズ反応の安藤改良法などが知られているが、不斉中心に隣接した Z-アルケンを効率的に合成するという観点からは十分でない。

2. 研究の目的

最近我々は、エポキシ不飽和エステル **1** をボラン・THF 錯体と反応させると、三置換-Z-アルケンを有するエステル **2** とジオール **3** が生成することを見出した。本反応では、アルケンが Z-選択的に形成するだけでなく、その両側に位置する不斉中心の相対配置は完全に制御されている。これらのことは以下の機構で説明できる。ボランはエポキシドの配位を受けることで活性化される。そのため *s-trans* 構造からは反応が進行せず、*s-cis* 構造 (**A**) をとったときにのみヒドリドが二重結合に攻撃し、 S_N2' 反応が進行する。本反応が進行するためには、4 位のアルキル基は必須である。これは、基質が *s-trans* 構造をとったとき、4 位アルキル基と二重結合間にアリルひずみが生じ、平衡時において *s-cis* 構造 (**A**) の存在比が高まるためと考えている。



また通常ボランはエステルを還元しないが、この反応ではエステルが還元されてジオール **3** が生成している。合成化学的観点から化合物 **3** 自体の副生は問題にならないが、**3** からはヒドロホウ素化が起こりジオール **4** のようなものが生成する。したがって、**3** の生成は抑えるべき課題であった。詳細な実験結果から、**2** が直接還元されるのではなく、一度ラクトン **B** となった後に還元を受けることがわかった。本反応の特長をまとめると次のようになる： 三置換-Z-アルケンのみが生成する、不斉転位が起こり確実に立体制御できる、4 位アルキル基 (3 置換エポキシド) が必須である。また、過剰反応であるヒドロホウ素化が進まないように、その元となるラクトン化をいかに抑えるかが最大の課題である。

本研究の目的は上述の特徴と課題を考慮しながら、独自に開発した三置換-Z-アルケン構築法を実践的な反応に仕上げると同時に、それらの反応を鍵工程としてピペステリド B、トルピエルチン C、ベンツリシジン X の全合成を達成し、それら天然物発の創薬研究基盤を確立することにある。

3. 研究の方法

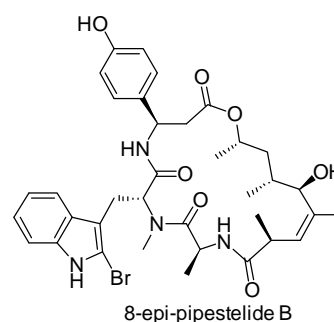
ラクトン **B** を経由する過剰反応を抑える二つの方策を検討した。一つはエポキシ不飽和エステルの代わりにエポキシ不飽和アミドを用いることである。この反応に目途が立った場合には、これを鍵工程とするピペステリド B の合成を目指す。もう一つはエポキシジエノエステルを用いることであり、トルピエルチン C のエピマーを合成するのに適用しようと考えた。また、本

反応には4位アルキル基が必須であることから、三置換エポキシドの両側にアルケンを隣接させた基質を用いた場合に、ヒドリドの S_N2' 反応はアルキル基のある側で起こるものと考えられる。そこでこのような基質の還元的 S_N2' 反応を鍵工程とすることでペンツリシジンXの全合成を目指した。

4. 研究成果

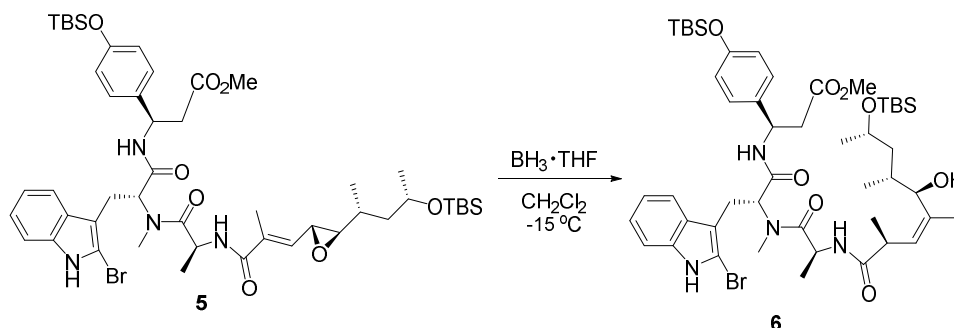
(1) エポキシ不飽和アミドの還元的 S_N2' 反応を利用したピペステリドBの合成研究

アクチンは真核生物の細胞に多く存在するタンパク質で、その重合や脱重合は細胞の構造や運動性に深く関係している。海産天然物ジャスプラキノリドはそうしたアクチンの重合を強力に阻害することから、細胞が示す種々の機能を解明するために多用される。この類縁体としてピペステリドBが海綿*Pipistela candelabra*より単離された。アクチン重合阻害活性はジャスプラキノリドよりも劣るが、その類縁体合成までを視野にいと興味深いリードであると考えられる。トリペプチドとポリケチド



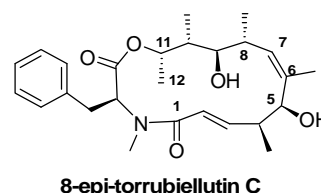
部位が、エステル結合とアミド結合で結ばれているが、このうちのアミド基からは不斉中心1個をはさんで三置換Z-アルケンが存在する。このことに着目し、この合成にエポキシ不飽和アミドの還元的 S_N2' 反応が有効ではないかと考えた。最初に簡単なエポキシ不飽和アミドを用いてモデル実験を行った。期待通り、過剰反応は抑えることができた。

次に、この反応を鍵工程としたピペステリドBの合成研究を検討した。文献既知の方法を参考にトリペプチドを合成した。一方、ポリケチド部位に相当するエポキシ不飽和カルボン酸を市販のL-乳酸エステルから炭素鎖伸長後、Shapless酸化でエポキシドを導入後、Wittig反応でエポキシ不飽和カルボン酸を合成した。これらを縮合して5とした後に還元的 S_N2' 反応を行ったところ、目的とする三置換-Z-アルケンを得ることができた。現在、6の内部水酸基を保護後、脱シリル化、エステル加水分解をして、マクロラクトン化を検討しているが、今のところ環化には至っていない。マクロラクトン化が難しいようであれば、両セグメントをエステル化、マクロラクタム化の順で環化し、最後に還元的 S_N2' 反応を行うことも考えている。また、6に対して加水分解、脱シリル化を行うことによりカルボン酸ジオールとし、そのマクロラクトン化を行った。この場合には期待に反して、16員環ラクトンが生成した。目的とするものではないが、その各種生物活性を測定する予定である。



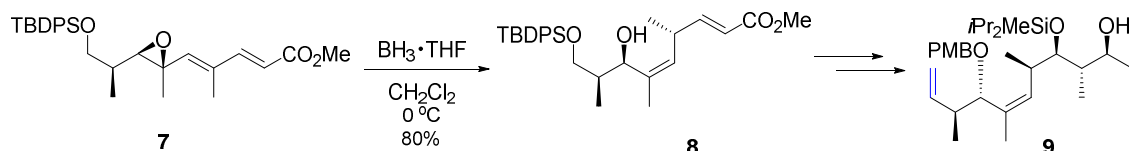
(2) エポキシジエノエステルの還元的 S_N2' 反応によるトルビエルチン誘導体の合成研究

トルビエルチンCは昆虫病原糸状菌*Torrubiella luteorostrata*が産生するハイブリッド型マクロライドで、その強力な細胞増殖抑制作用が報告されている。最近、5位水酸基に関するエピ体の合成が報告されているが、トルビエルチンC自体の全合成は報告されてい



ない。興味あることに5位エピ体も強力な細胞増殖抑制作用を有することがわかっている。本研究では、8位エピ体を合成し、その細胞増殖抑制作用をトルピエルチンCや5-エピ体と比較することにした。

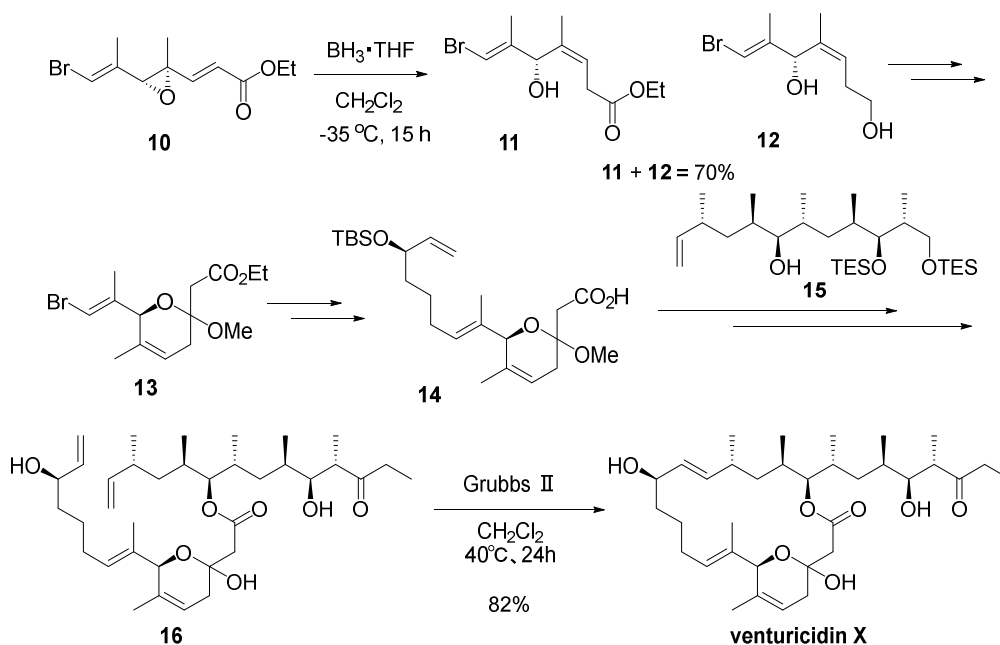
エポキシジエノエステル7を合成し、その還元的 S_N2' 反応を行った。予想通り、過剰反応は進行せず、80%の収率で8を得ることができた。共役エステル部位を手掛かりとして、高選択的に3箇所の立体中心を構築し、9を合成した。また、グリシンのアクリルアミド誘導体も合成しており、9とのエステル化、閉環メタセシスを順に行なうことで全合成する予定である。



(3) ジビニルエポキシドの還元的 S_N2' 反応を利用したベンツリシジンXの全合成

ベンツリシジンは放線菌から単離された20員環マクロライドで、大腸菌ATPaseのF0成分を阻害することでプロトン輸送を抑制する。イモチ病やタバコモザイク病などの植物病原性のカビに対して阻害活性を示し、最近ではアフリカ睡眠病など、様々な疾病の原因となるトリパノソーマに対して強い活性があることが報告されている。

数工程で合成したジビニルエポキシド10の還元的 S_N2' 反応を行ったところ、位置選択的に進行して11と12を合わせて70%の収率で得た。これらから13へ導いたのち、鈴木カップリングなどを行うことで14を合成した。一方、ポリプロピオネート15の合成は、当研究室独自の鎖状立体制御法を利用して行った。椎名法でこれらのエステル化を行った後、数工程で16を合成した。最後に第二世代グラブス触媒を用いて16の閉環メタセシスを行ったところ、82%の収率でベンツリシジンXを合成することができた。最終的に、数100ミリグラム強のベンツリシジンXを得ることができ、三置換-Z-アルケン構築法と保護基フリーの閉環メタセシスを基盤とした合成経路の力量を示すことができた。なお、全ての重要合成中間体の物性データを集め終わり、現在論文執筆中である。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

- (1) Cascade Reaction Including a Formal [5 + 2] Cycloaddition by Use of Alkyne-Co₂(CO)₆ Complex
Yuki Sakata, Eiko Yasui, Megumi Mizukami, Shinji Nagumo
Tetrahedron Lett. **2019**, 60, 755-759.
- (2) Total Synthesis of Sekothrixide Strategically Utilizing Regioselective Coupling of TMS-Protected Epoxy sec-Alcohol with Gilman Reagent
Daisuke Katsumi, Kazuki Nakasone, Naoki Terayama, Eiko Yasui, Megumi Mizukami, Masaaki Miyashita, Shinji Nagumo
J. Org. Chem. **2019**, 84, 1553-1562.
- (3) Syntheses of Polycyclic Tetrahydrofurans by Cascade Reactions Consisting of Five-membered Ring Selective Prins Cyclization and Friedel-Crafts Cyclization
Yuki Sakata, Eiko Yasui, Kazuhiko Takatori, Yuji Suzuki, Megumi Mizukami, Shinji Nagumo
J. Org. Chem. **2018**, 83, 9103–9118.
- (4) Unique ring expansion of a 6-3 bicyclic ring system forming a functionalized 7-membered ring accelerated by nitrogen functional groups
Eiko Yasui, Rio Ootsuki, Kan Takayama, Shinji Nagumo
Tetrahedron Lett. **2017**, 58, 3092-3095.
- (5) Selective Mono-reduction of Pyrrole-2,5 and 2,4-Dicarboxylates
Eiko Yasui, Junpei Tsuda, Satoshi Ohnuki, Shinji Nagumo
Chem. Pharm. Bull. **2016**, 64, 1262-1267.

〔学会発表〕(計25件)

- (1) torrubiellutin 誘導体の合成研究
室川 俊介、安井 英子、南雲 紳史
日本薬学会第 139 年会(2019/3/23)
- (2) チオフェン環の特性を利用した複素環合成法の検討
大竹 薫、安井英子、南雲紳史
日本化学会第 99 春季年会(2019/3/17)
- (3) ヒドラゾノエステルの酸化による -ジアゾエステルの合成
安井英子、似内蒼太、南雲紳史
日本化学会第 99 春季年会(2019/3/17)
- (4) アレニコライド A の合成研究
川野嘉矩、南雲紳史、安井英子
日本化学会第 99 春季年会(2019/3/17)
- (5) 混合炭酸エステルの閉環メタセシスを利用したアレニコラド A の合成研究
上條陽平、岩田大昌、安井英子、南雲紳史
第 76 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(2018/12/1)
- (6) カチオン環化反応の研究における幾つかのセレンディピティ (招待講演)
南雲紳史
有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム(2018/10/27)
- (7) ボランによるエポキシジエノエステルの還元的 SN₂' 反応を用いた torrubiellutin 誘導体の合成研究
室川俊介、安井英子、南雲紳史
第 62 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会(2018/10/13)
- (8) マクロライド天然物の全合成研究 ~独自の鎖状立体制御法、Z-アルケン構築法を基盤として~ (招待講演)
南雲紳史
第 62 回日本薬学会関東支部大会(2018/9/15)
- (9) 新規 7 員環合成法の検討
二瓶丘、大月理央、安井英子、南雲紳史
第 62 回日本薬学会関東支部大会(2018/9/15)
- (10) Sekothrixide 及びその類縁体の合成研究
辻本和生、勝見大介、中曽根和樹、安井英子、南雲紳史
第 62 回日本薬学会関東支部大会(2018/9/15)
- (11) 各種アリールエチルヒドロアゼピン誘導体の Friedel-Crafts 反応 ~ 立体選択性に対するアセチレンコバルト錯体の影響 ~
山中奎哉、坂田優希、安井英子、南雲紳史
第 75 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(2018/5/20)

- (12) 環状アセチレンコバルト錯体の脱コバルトを伴う Friedel-Crafts 反応
山中奎哉、坂田優希、安井英子、南雲紳史
日本化学会第 98 春季年会(2018/3/22)
- (13) ベンゾジアゼピン誘導体の合成研究
安井英子、津田隼平、南雲紳史
日本化学会第 98 春季年会(2018/3/22)
- (14) アレニコライド A の C19-C36 セグメントの合成
上條陽平、岩田大昌、安井英子、南雲紳史
日本化学会第 98 春季年会(2018/3/22)
- (15) venturicidin C の C15-C27 segment の合成
小澤暢熙、安井英子、南雲紳史
日本化学会第 98 春季年会(2018/3/22)
- (16) 1,2-ベンゾジアゼピン誘導体の合成
津田隼平、安井英子、南雲紳史
74 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(2017/11/19)
- (17) エポキシ不飽和エステルの還元的 S_N2' 反応と独自の鎖状立体制御法を利用した
Venturicin X の全合成
鈴木 裕治、木村 直城、室川 俊介、古川 晃規、宮下 正昭、南雲紳史
第 59 回天然有機化合物討論会(2017/9/20)
- (18) アセチレンコバルト錯体を利用した新規タンデム環化反応における立体制御機構
坂田優希、安井英子、南雲紳史
第 61 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会(2017/9/9)
- (19) Arenicolide A の中に存在する 26 員環ラクトン構造の合成
岩田大昌、内藤美菜子、砂川晶、安井英子、宮下正昭、南雲紳史
第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(2017/5/20)
- (20) Arenicolide A の中に存在する 26 員環ラクトン構造の合成
岩田大昌、内藤美菜子、砂川晶、安井英子、宮下正昭、南雲紳史
日本薬学会第 137 年会(2017/3/26)
- (21) アセチレンコバルト錯体を利用した新規タンデム環化反応における立体化学的考察
坂田優希、安井英子、南雲紳史
日本化学会第 97 春季年会(2017/3/18)
- (22) ピロールジエステルの選択的還元反応
安井英子、南雲紳史
日本化学会第 97 春季年会(2017/3/17)
- (23) エポキシジエノエステルの還元的 S_N2' 反応を用いた torrubieillin 誘導体の合成
研究
室川俊介、安井英子、南雲紳史
日本化学会第 97 春季年会(2017/3/16)
- (24) Sekothrixide の第二世代合成
勝見大介、中曽根和樹、安井英子、宮下正昭、南雲紳史
第 58 回天然物有機化合物討論会(2016/9/14)
- (25) 1,2-ジプロモ化合物の - 脱離反応 ~ 位置選択性に対する水酸基の隣接効果 ~
田口彩、安井英子、南雲紳史
第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(2016/5/14)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：安井 英子

ローマ字氏名：Yasui Eiko

所属研究機関名：工学院大学

部局名：先進工学部

職名：准教授

研究者番号(8桁)：00398900