

令和 2 年 11 月 9 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13085

研究課題名(和文)環拡大反応を利用したフシコクシンAの全合成研究

研究課題名(英文) Toward synthesis of Fusicoccin A using ring-expansion strategy

研究代表者

山口 潤一郎 (Yamaguchi, Junichiro)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：00529026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：天然物Fusicoccin Aの全合成と各種誘導体合成および生物活性評価による構造活性相関研究を目指し、三環式炭素骨格の合成に挑戦した。ベンゼンに4炭素ユニットの側鎖を導入し、4-6-4炭素骨格を5-8-5縮環構造に変換するという極めて斬新な合成計画であった。すなわち、置換ベンゼンから連続的な環拡大反応で行い、6員環を8員環に変換する。市販化合物から7工程で得られた置換ベンゼンに、Rh(II)触媒を作用させてBuchner反応を試みた。その結果、立体選択的なシクロプロパン化条件を見出し、続く中間体のジビニルシクロプロパン転位により、7員環をほぼ単一の生成物で定量的に得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物活性をもつ天然有機化合物などの主骨格を直感的かつ効率的に構築する方法の開発は医農薬の開発段階で利用され、ひいては画期的な製品導出の一助となる。本研究はベンゼンに4炭素ユニットの側鎖を導入し、4-6-4炭素骨格を5-8-5縮環構造に変換するという極めて斬新な合成計画であり、これが一般化されれば、創薬現場での利用が期待できる。今回、すべての骨格を合成することはできなかったが、立体選択的に5-7員環を構築する手法を開発することができた。

研究成果の概要(英文)：We tried to synthesize tricyclic carbon skeleton aiming at the total synthesis of natural product, fusicoccin A. Introduction of a side chain of 4 carbon units into benzene and conversion of 4-6-4 carbon skeleton into 5-8-5 condensed ring structure was an extremely novel synthesis plan. That is, it performs continuous ring extension reaction from substituted benzene and converts the 6-membered ring to 8-membered ring. A Buchner reaction was attempted by reacting a substituted benzene obtained in 7 steps from a commercially available compound with a Rh(II) catalyst. As a result, stereoselective cyclopropanation conditions were found and the subsequent 7-membered ring was quantitatively obtained with nearly a single product by divinylcyclopropane rearrangement of the intermediate.

研究分野：有機化学、有機合成化学

キーワード：フシコクシン 全合成 環変換反応

1. 研究開始当初の背景

Fusicoccin A (FC-A)は、植物病原真菌の一種 *Fusicoccum amygdale Del.* から単離・構造決定された 5-8-5 員環構造を有するジテルペン配糖体である。FC-A は植物細胞膜上の H⁺-ATPase を直接活性化させることが知られており、気孔の非可逆的な開口を誘起する。そのため、FC-A を植物に対し作用させると、植物の枯死を引き起こす。2007 年、H⁺-ATPase の C 末端ペプチド、14-3-3 タンパク質と FC-A の三者会合状態の共結晶の X 線結晶構造解析が ついに報告された。FC-A との相互作用を支持する結果を与え、再度脚光を浴びている (Figure 1)。すなわち、気孔の開口は植物の光合成の促進など、生長に深く関わる重要因子であり、FC-A を誘導化しその作用を制御することが可能になれば、植物の生長を促進する分子の創製に繋がる。そのためには、全合成と各種誘導体の生物活性評価による構造活性相関研究という合成化学による生物化学研究へのアプローチが必須である。しかし、単離より 50 年以上も経過し、これまで多くの合成研究が報告されているにも関わらず、未だその全合成は達成されていない。

2. 研究の目的

新規植物生長制御分子の創製を指向し、天然物 Fusicoccin A (FC-A) の全合成と各種誘導体合成および生物活性評価による構造活性相関研究を行う。類縁体を効率的に供給できるアプローチを念頭に置き、FC-A の中心骨格である 5-8-5 員環の革新的合成法の開発に着手する。基本戦略は三置換ベンゼンからの連続的な環拡大反応 (Buchner 反応) である。すなわち、2 つのジアゾカルボニル化合物の反応性の違いを利用し、段階的シクロプロパン化/ジビニルシクロプロパン転位により、6 員環を 8 員環に環拡大する。FC-A を誘導化しその作用を制御可能になれば、植物生長制御分子の創製に繋がる。本研究は、その第一歩となる合成化学による生物化学研究へのアプローチである。

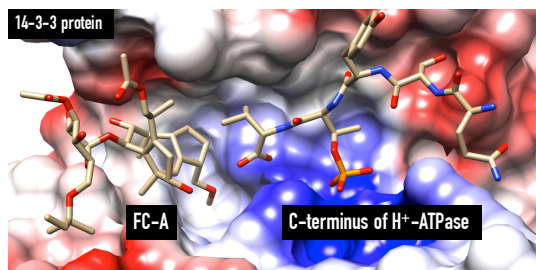


Figure 1

3. 研究の方法

新規植物生長制御分子の創製を指向し、天然物 Fusicoccin A (FC-A) の全合成と各種誘導体の生物活性評価による構造活性相関研究を行う。一連の誘導体・類縁体を効率的に供

給できるアプローチを念頭に置き、FC-A の中心骨格である 5-8-5 員環の新規合成法の開発に着手した。すなわち、三置換ベンゼンからの連続的な環拡大反応 (Buchner 反応) により 6 員環を 8 員環に変換手法である。

4. 研究成果

(1) FC-A の逆合成解析

FC-A の三環式炭素骨格 **1** の合成法の確立を目指す。**1** の逆合成解析を以下に示す (Figure 2)。**1** はジアゾカルボニル化合物 **3** の Buchner 反応 [1] による **2** の生成、続くシクロプロパン開裂反応によって得られると考えた。また、**3** は同様にビスジアゾカルボニル化合物 **5** から **4** を経由した、Buchner 反応/ジビニルシクロプロパン転位により合成しようと考えた。三置換ベンゼン **5** は **6** から容易に誘導可能である。すなわち、**6** から 2 度のシクロプロパン化、シクロプロパン開裂反応により、6 員環を 8 員環に変換し、**1** を合成する計画である。この合成では、シクロプロパン化の順番、位置および立体選択性を如何に制御するかが課題となる。左側鎖はジアゾケトン、右側鎖はジアゾエステルとすることで、順番を制御する。また、メトキシ基の導入により、より化合物 **3** の電子豊富部位でのシクロプロパン化の促進、**2** からの開裂反応を進行させる設計とした。

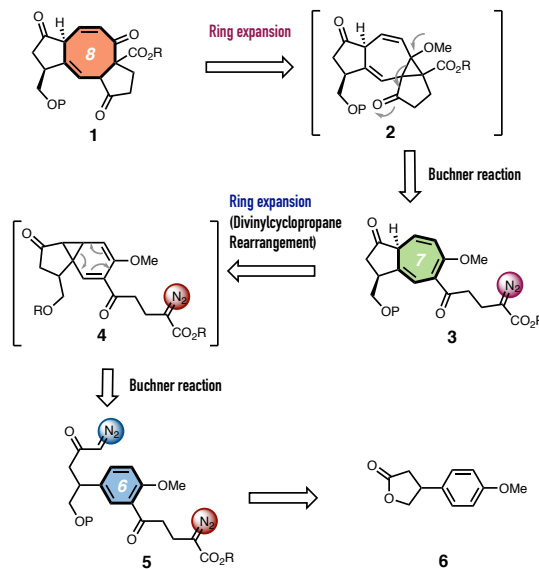


Figure 2

(2) FC-A の合成研究

化合物 **5** のジアゾケトン部位のみを有する、モデル化合物 **7** を市販化合物から 7 工程で合成し (最適化により数工程短縮する予定)、Rh (II) 触媒を作用させて Buchner 反応を試みた (Figure 3)。種々検討を行ったところ、立体選択的なシクロプロパン化条件を見出し、続く中間体 **8** のジビニルシクロプロパン転位により、7 員環 **9** をほぼ単一の生成物と定量的に得た。中間体の 1,3 アリルひずみにより、**8** を生成がエネルギー的に有利であり、**9** がジアステレオ選択的に得られたと考えてい

る。

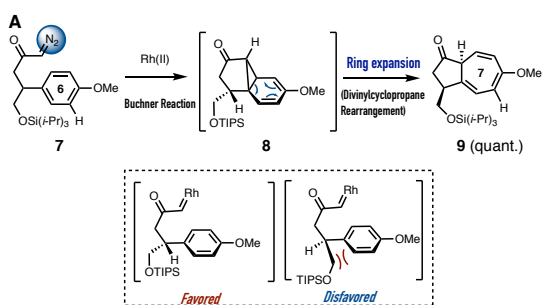


Figure 3.

(3) (-)-pseudolaric acid B の合成研究
本研究の目的である FC-A の誘導体合成とは目的が異なるが、本合成法を応用例として pseudolaric acid B の合成研究に着手した。

Pseudolaric acid B および同様の骨格を有する pseudolaric acid A は、*Pseudolarix kaempferi* Gordon の木皮より単離されたジテルペン酸であり、抗菌活性や抗腫瘍活性を示すことが報告されている^[4]。これまでに Pseudolaric acid B は 1 例、pseudolaric acid A は 2 例の不斉全合成が報告されており、それぞれ異なる手法により基本骨格を構築している。分子内 Buchner 反応を用いる合成経路は、これらの合成経路と比較してより短工程で基本骨格を構築できるほか、種々の置換ベンゼンを用いることで 7 員環上に容易に望みの置換基を導入できるという利点をもつ。

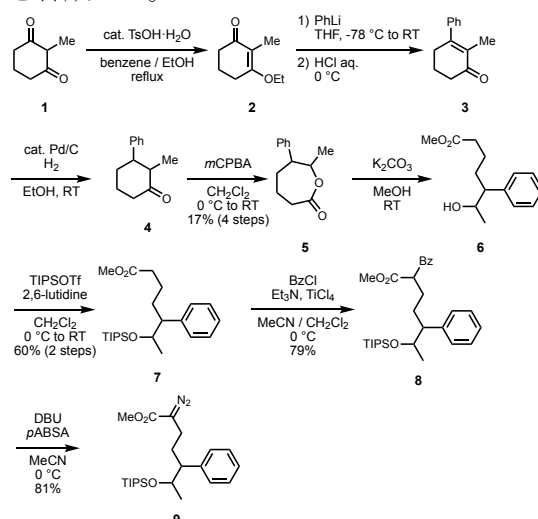
以上の背景をもとに、我々は本卒業研究において pseudolaric acid B の全合成に着手した。本研究によりシクロヘプタトリエン骨格の自在変換が可能となれば、Buchner 反応により中員環化合物の基本骨格を構築するという新たな方法論を確立できる。

始めに、ベンゼン環のパラ位に置換基をもたないモデル化合物の合成を行った (Scheme 1)。市販のジケトン **1** から合成を開始した。酸触媒存在下、ベンゼン/エタノール中で **1** を加熱還流する (Dean-Stark trap で脱水) ことによりケトン **2** を得た。次に、**2** に対してフェニルリチウムを作用させ、反応後塩酸で処理し、 α, β -不飽和ケトン **3** へと誘導した。続いて **3** の水素添加を行いケトン **4** とした後、得られた **4** の Baeyer-Villiger 酸化を行い、4 工程総収率 17% でラクトン **5** を合成した。

続いて、**5** のメタノールによる加溶媒分解によりアルコール **6** とし、**6** のトリイソプロピルシリル基による保護で、2 工程総収率 60% でシリルエーテル **7** を合成した。

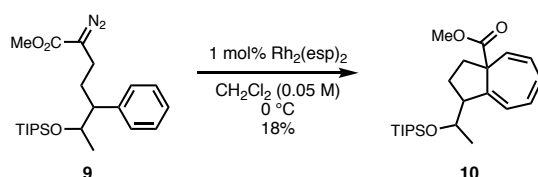
次に、トリエチルアミンおよび四塩化チタン存在下、アセトニトリル/ジクロロメタン混合溶媒中 **7** に対して塩化ベンゾイルを作用させ、収率 79% で α -ベンゾイルエステル **8** を得た。最後に、DBU 存在下、*p*ABSAs によりジアゾ転移を行い、Buchner 反応前駆体 **9**

を合成した。



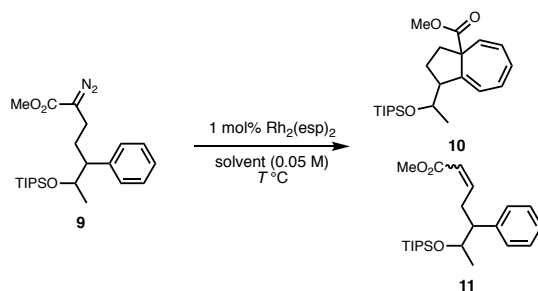
Scheme 1.

Buchner 反応前駆体 **9** を用いて Buchner 反応を行った。表 1 の entry 2 の条件を用いて反応を行ったが、収率は 18% にとどまった (Scheme 1)。ロジウム触媒と TIPS 基との間の立体障害によりシクロプロパン化が進行しにくくなり、前述した α, β -不飽和エステルの生成が優先したと考えられる。また、生じたロジウムカルベノイドが溶媒に残存していた水と反応し α -ヒドロキシエステルを与えたことで収率が低下した。



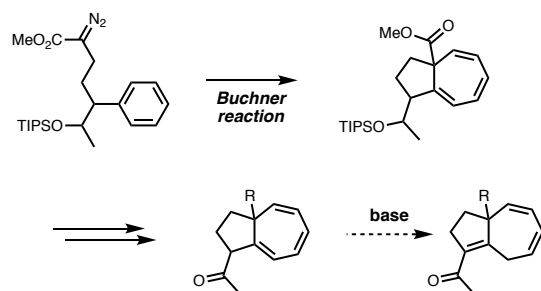
選択性の向上を目的として、**9** を用いて溶媒および温度の検討を行い、トリエン **10** と α, β -不飽和エステル **11** の生成比を算出した (Table 1)。図 2 に示した条件においては、**10** の割合は 42% であった (entry 1)。温度を 40 °C に変更したところ、選択性は低下した (entry 2)。他の溶媒を検討したところ、クロロホルムを用いた場合に **10** の生成比が最も高かった (entry 4)。

Table 1



entry	solvent	T / °C	21 : 22
1	CH ₂ Cl ₂	0	42 : 58
2	CH ₂ Cl ₂	40	31 : 69
3	DCE	40	33 : 67
4	CHCl ₃	40	48 : 52
5	THF	40	10 : 90
6	benzene	40	34 : 66

今後はシクロヘプタトリエン骨格を塩基に限らず多様な条件に付して異性化が進行する条件を見だし、pseudolaric acid Bの全合成を目指す。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- Ota, Y; Miyamura, S.; Araki, M; Itoh, Y.; Yasuda, S.; Masada, M.; Taniguchi, T.; Sowa, Y.; Sakai, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J.; Suzuki, T.
Bioorg. Med. Chem. **2018**, *26*, 775-785.
(査読有)
- Kokornaczyk, A.; Schepmann, D.; Yamaguchi, J.; Itami, K.; Laurini, E.; Fermeiglia, M.; Pricl, S.; Wunsch, B
ChemMedChem **2017**, *12*, 1070-1080. (査読有)

[学会発表] (計 1 件)

- 星 貴之・武藤 慶・山口 潤一郎
(-)-pseudolaric acid Bの合成研究・
第53回天然物化学談話会・ポスター発表・2018年7月4日～6日(予定)・大阪

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

山口 潤一郎 (Junichiro Yamaguchi)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：00529026