

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K05857

研究課題名(和文) 4級不斉炭素を含む多環性縮環骨格の立体選択的構築法の開発と天然物合成への応用

研究課題名(英文) Development of Stereoselective Construction of Fused Polycyclic Skeletons Containing Quaternary Asymmetric Carbon and Application to Synthetic Studies of Natural Products

研究代表者

鈴木 敏夫 (SUZUKI, Toshio)

新潟大学・自然科学系・教授

研究者番号：80202133

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：エポキシマロネート、エポキシマロノニトリル、及び、エポキシフェノールの閉環反応を基軸とする多環性縮環骨格の構築法を開発した。エポキシドの開裂により発生した水酸基が2つのエステル基、シアノ基、或いは、交差ジエノンとを区別してラク톤を形成し、プロキラルな4級炭素の非対称化により不斉4級炭素を導入することができる。この方法論を展開し、多環性縮環骨格を有するPentalenolactone F, Penifulvin A, Magellanine, Lycojaponicumumなどの天然物の合成研究を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発された方法論は、分子が有するエポキシドの不斉を利用したプロキラルな4級炭素の非対称化による不斉4級炭素の導入を含んだ、様々な多環性縮環骨格を立体選択的に構築する新しい手法である。また、様々な天然物の合成研究に適用し、その有用性を示した点で学術的意義がある。一方、本研究での成果は、生理活性・薬理活性を有する天然物の合成に活用されることが期待され、社会が求める有機化合物を容易に供給できることとなる点で社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：I have developed the methodology for construction of fused polycyclic skeletons based on the ring closure reactions of epoxy malonate, epoxy malononitrile, and epoxy phenol. Hydroxyl groups generated by cleavage of epoxides distinguish between two ester groups, cyano groups, or crossed dienones to form lactones, and asymmetric quaternary carbons were introduced by asymmetry of prochiral quaternary carbons. The methodologies were applied to synthetic studies of natural products consisting of fused polycyclic skeletons, Pentalenolactone F, Penifulvin A, Magellanine, Lycojaponicumum, and their related compounds.

研究分野：天然物化学

キーワード：天然物合成 閉環反応 多環性骨格 縮環骨格 Pentalenolactone F Penifulvin A Magellanine Lycojaponicumum

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

生理活性天然物には多種多様な多環性縮環骨格が見いだされる。それらの中で、屈曲トリキナン骨格に代表される、4級不斉炭素が3環以上に共有された特異な炭素骨格を有する化合物群がある。その全合成研究にあたっては、特異な炭素骨格の効率的構築と合わせて、連続する不斉炭素、特に4級不斉炭素の導入を如何に行うかという有機合成化学上重要な課題を含んでおり、また、多様な生理活性と合わせて格好の合成ターゲットとなってきた。代表的化合物を Fig. 1 に示した。pentalenolactone F は、グリセルアルデヒド-3-ホスファターゼ加水分解酵素の選択的阻害活性があることが知られており、構造的には1つの環がラクトンに酸化され、更に *exo*-エポキシド及びカルボキシル基を有する高度に酸化された化学構造を有する。magellanine は、顕著な生理活性は見いだされていないものの屈曲テトラキナン骨格から誘導された4環性骨格を有する。また、penifulvin A は、数多くの農作物に甚大な被害をもたらすヨウトウガの摂食阻害活性を示すことから新しい薬剤として期待されており、その化学構造は4級不斉炭素を4つの環で共有する極めて特異なジオキサビシクロ[5.5.5.6]フェネストラン骨格を有する。これら化合物の興味ある生理活性と特異な化学構造から、現在においても数多くの合成例が報告されている。しかし、対象となる天然物に特化した方法論であったり、また、不斉炭素の導入や汎用性、展開性など解決すべき問題点が多く残されている。

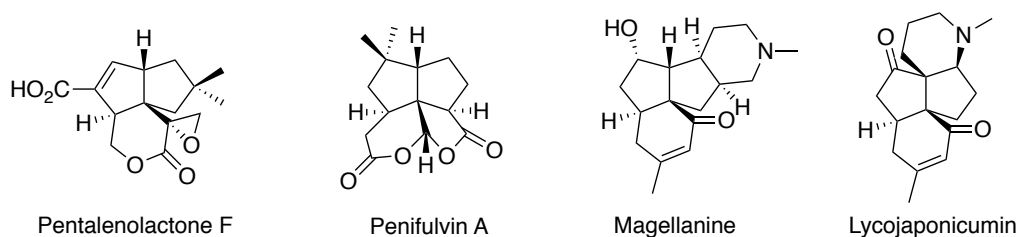
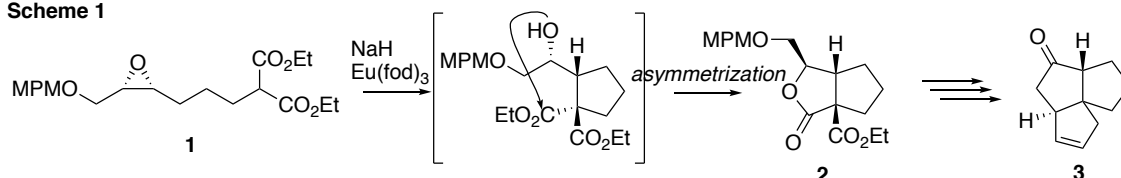


Fig. 1

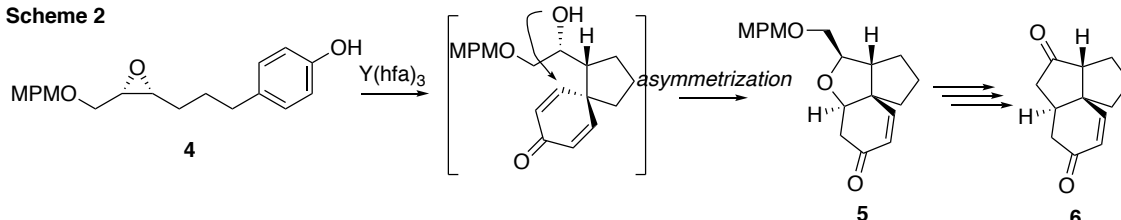
これら天然物の基本骨格を構築する方法論として、NaH/Eu(OTf)<sub>3</sub> を用いるエポキシマロネートの 5-*exo* 閉環反応を見出している(Scheme 1)。特筆すべきは、閉環により得られる中間体の水酸基が2つのエステルを非対称化し、不斉4級炭素を導入できることである。更に、2から分子内 Aldol 反応を経て、pentalenolactone および penifulvin 共通の屈曲トリキナン骨格 3 へ誘導することに成功している。

Scheme 1



一方、フェノールを求核剤とする閉環反応の場合、分子内 *p*-アルキル化反応は、既存の塩基条件下では全く進行しないが、ルイス酸として Y(hfa)<sub>3</sub> で処理すると閉環反応が進行し生成物 5 が収率良く得られることを見出している(Scheme 2)。5 においては、発生した水酸基のマイケル付加によりジエン構造の2重結合が非対称化され、核間4級炭素の不斉が制御されている。5 は、レトロマイケル-マイケル反応により 6 へ変換され、magellanine の3環に相当する部分構造の構築に成功している。

Scheme 2



## 2. 研究の目的

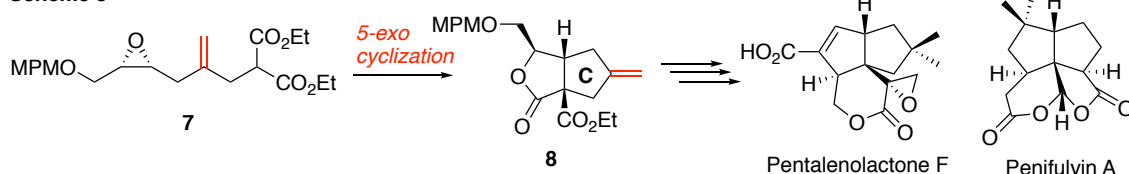
- 1) 非対称化による4級不斉炭素の導入を伴うエポキシドの閉環反応の多官能基化基質への展開: Scheme 1 および 2 に示した閉環反応による合成アプローチに沿って C 環上の化学修飾が可能な官能基(水酸基保護体, カルビニル基, カルボニル保護体, *exo*-メチレン等)を導入した基質の閉環反応を検討することにより、天然有機化合物合成に有用な汎用性の高い2環性中間体の合成手法を確立する。
- 2) 非対称化による4級不斉炭素の導入を伴うエポキシドの閉環反応を鍵反応として適用した

天然物合成研究：C環上の化学修飾が可能な官能基を導入した基質の閉環反応を行い，pentalenolactone, penifulvin A, magellanine, lycojaponicumine の立体選択的合成研究へ展開する。

### 3. 研究の方法

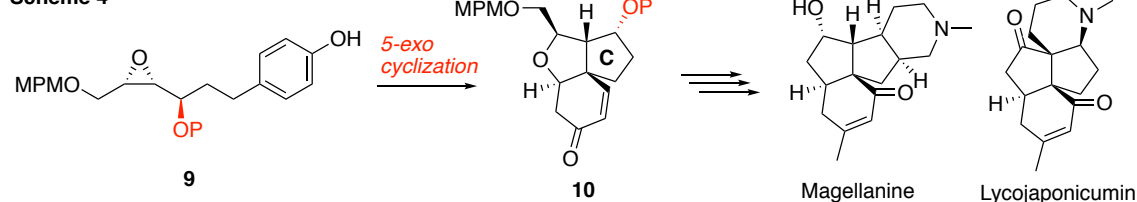
エポキシマロネートの5-*exo*閉環反応において，C環上の化学修飾を行うための官能基として *exo*-メチレンを備えた誘導体 **7** を設計した (Scheme 3)。対応する環化体 **8** を共通の中間体としてC環上の官能基導入を行い pentalenolactone F 及び penifulvin A の全合成研究を行う。

Scheme 3



一方，エポキシフェノールの5-*exo*閉環反応において，隣接する水酸基を有する誘導体 **9** を想定し(Scheme 4)，得られる環化体 **10** を共通の中間体としてD環の伸長を行い，magellanine 及び lycojaponicumine の全合成研究へ発展させる。

Scheme 4

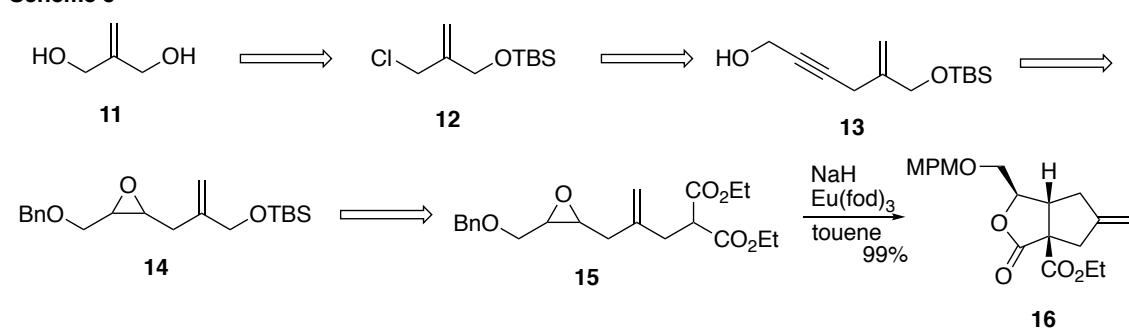


### 4. 研究成果

#### 1) エポキシマロネート誘導体 **7** の5-*exo*-閉環反応

*exo*-メチレンを備えた誘導体 **7** の合成を行なった (Scheme 5)。ジオール **11** を出発物質とし，銅触媒を用いるアルキン側鎖の伸長を行い **13** を得た。**13** のエポキシ化及びマロン酸エステルの導入を行い環化前駆体 **7** を調製した。得られた **7** を NaH/Eu(fod)<sub>3</sub> で処理したところ，スムーズな閉環反応が進行し，定量的に対応するラクトン **16** を与えることがわかった。以上の結果から，本方法論を用いることにより，C環の化学修飾が可能な官能を有する重要中間体 **16** を容易に合成できることが明らかとなった。

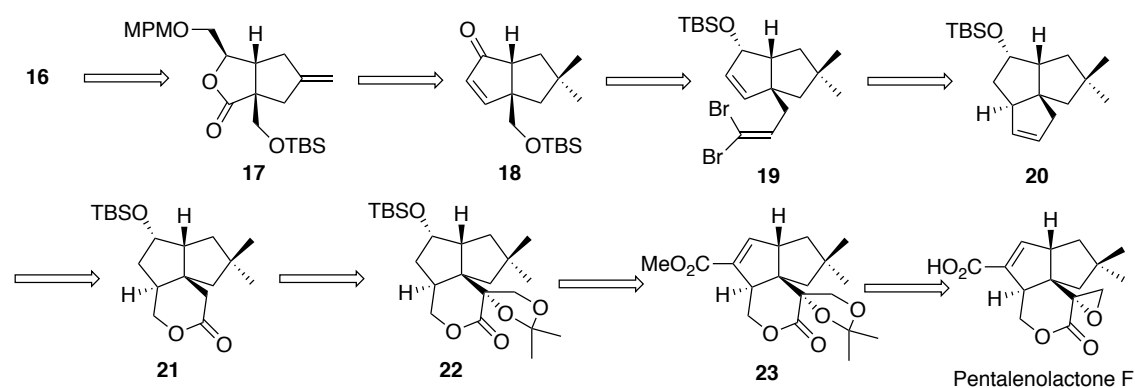
Scheme 5



#### 2) pentalenolactone F の合成研究

**16** を重要中間体として pentalenolactone F の全合成研究を行なった (Scheme 6)。**16** のラクトンとエステルを区別した官能基選択的還元を経て **17** を得た。**17** から誘導されるビニルラクトンから

Scheme 6

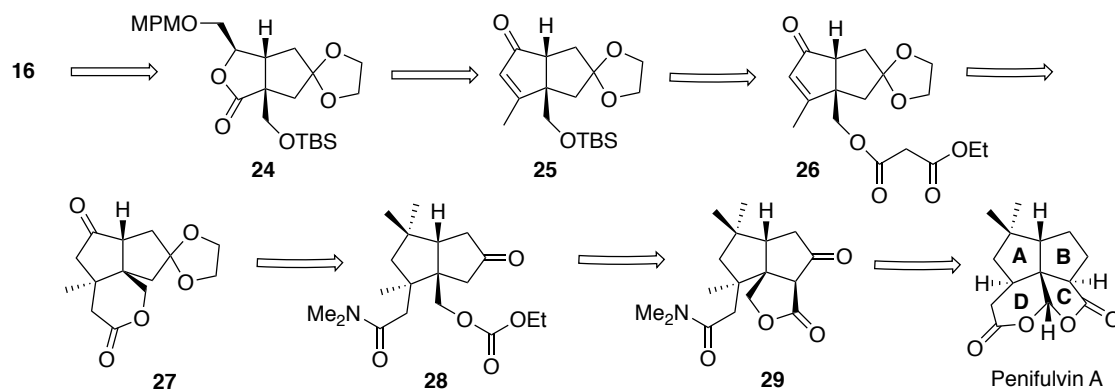


らの aldol 反応と *exo*-メチレンのシクロプロパン化とその開裂を鍵として **18** を合成した。続いて、**18** の核間 1 級水酸基を足がかりとした 1,1-ジブromoアルケン側鎖の伸長、続く 5-*exo* ラジカル閉環反応によりトリキナン骨格 **20** へ導いた。**20** から  $\delta$ -ラクトン **21** への誘導は、2 重結合のジヒドロキシルと Baeyer-Villiger 転位により容易に達成された。続いて、**21** のラクトン部位へ *exo*-メチレンを導入した後、OsO<sub>4</sub> 酸化に付したところ、望む  $\alpha$ -側からのジヒドロキシル化が進行することがわかった。最後に、A 環の修飾を行い pentalenolactone F のメチルエステル体としての全合成を達成した。

### 3) penifulvin A の全合成研究

**16** を共通の合成中間体として penifulvin A の全合成研究を行なった (Scheme 7)。**16** の B 環上の *exo*-メチレンを酸化開裂して得られるケトンにアセタールとして保護した **24** へ導いた。**24** の A 環の aldol 反応により得られるエノンに対し、メチル基の 1,4-付加、続く三枝酸化により **25** を得た。**25** の核間 1 級水酸基へマロン酸エステル側鎖を伸長した後、DBU/LiCl で処理したところ、エノン部位への 1,4-付加が進行し、続く脱炭酸反応を経て  $\delta$ -ラクトンを導入した **27** を与えた。A 環のジメチル基の導入はケトンの Wittig 反応、シクロプロパン化、還元的開裂により導入した。続いて、C 環の導入を行うため、位置選択的アシル化反応を検討した。**27** の D 環を一旦アミドとして開環した後、発生した 1 級水酸基をエチルカーボネート **28** とした。得られた **28** を NaH で処理したところ、位置選択的アシル化が進行し **29** を与えることがわかった。**29** のケトンを還元/脱水して得られる不飽和ラクトンは容易に開環し、発生した 1 級水酸基の参加を経て penifulvin A の全合成を達成した。

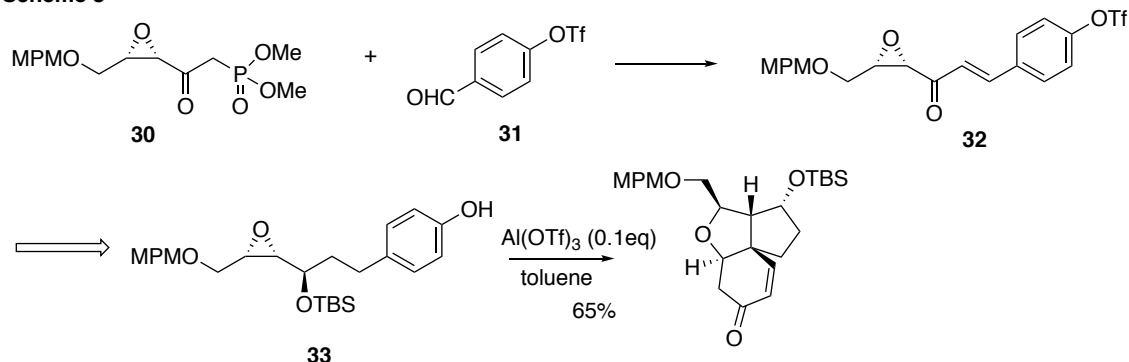
Scheme 7



### 4) エポキシフェノール誘導体 **33** の 5-*exo*-閉環反応

C 環修飾の足掛かりとなる官能基として水酸基を備えた **33** を想定し、その合成を行なった (Scheme 8)。容易に合成できるホスホナート **30** とアルデヒド **31** の Horner-Emmons 型反応を行い **32** を得た。**32** の 2 重結合を接触水素化した後、Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> で還元すると *anti*-アルコールが高立体選択的に得られた。発生した水酸基を TBS エーテルで保護し環化前駆体 **33** を調製した。得られた **33** を触媒量の Al(OTf)<sub>3</sub> で処理したところ、スムーズな閉環反応が進行し、前述のモデル化合物 **4** と同等の収率で対応する 3 環性化合物 **34** を与えることがわかった。以上の結果から、本方法論を用いることにより、C 環の化学修飾が可能な官能を有する重要中間体 **34** を容易に合成できることが明らかとなった。

Scheme 8

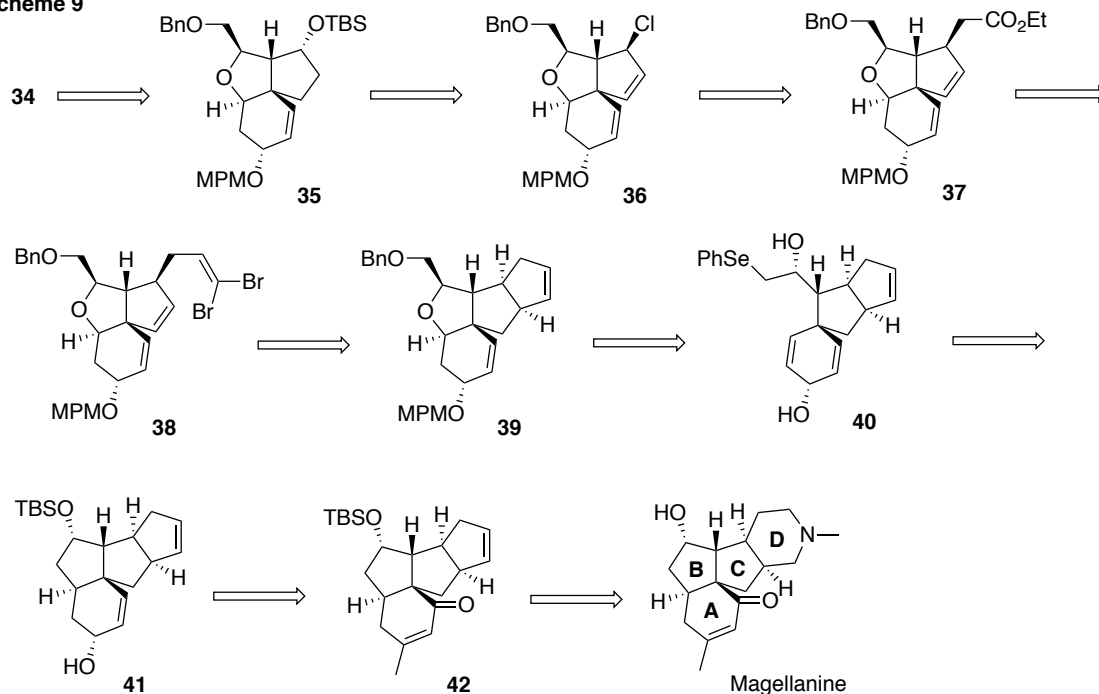


### 5) magellanin の全合成研究

**34** を重要中間体として magellanin の全合成研究を行なった (Scheme 9)。**34** のエノン部の 1,2-還元を行い MPM 基で保護し **35** とした。**35** の C 部を立体選択的に  $\beta$ -アシルクロリド **36** へ導い

た後、辻トトロスト反応を経由して **37** を得た。**37** をチオエステルとした後、Et<sub>3</sub>SH/Pd-C を用いる官能基選択的還元を行い、得られたアルデヒドへ 1,1-ジブromoアルケン側鎖を伸長し **38** へ導いた。**38** の 5-exo ラジカル閉環はスムーズに進行し、D 環前駆体となるシクロペンテンを伸長した **39** を与えた。**39** のエーテル環の開裂の後、ラジカル発生基としてフェニルセニル基を導入した **40** へ導いた。**40** の 5-exo ラジカル閉環は位置選択的に進行し、目的とする 4 環性化合物 **41** を与えた。**41** の A 環部の修飾は、エノン部へのメチル化、続く PCC 酸化により容易に達成され **42** を得ることに成功した。**42** は既に合成が報告されている中間体であり、以上により magellanin の形式合成が達成された。

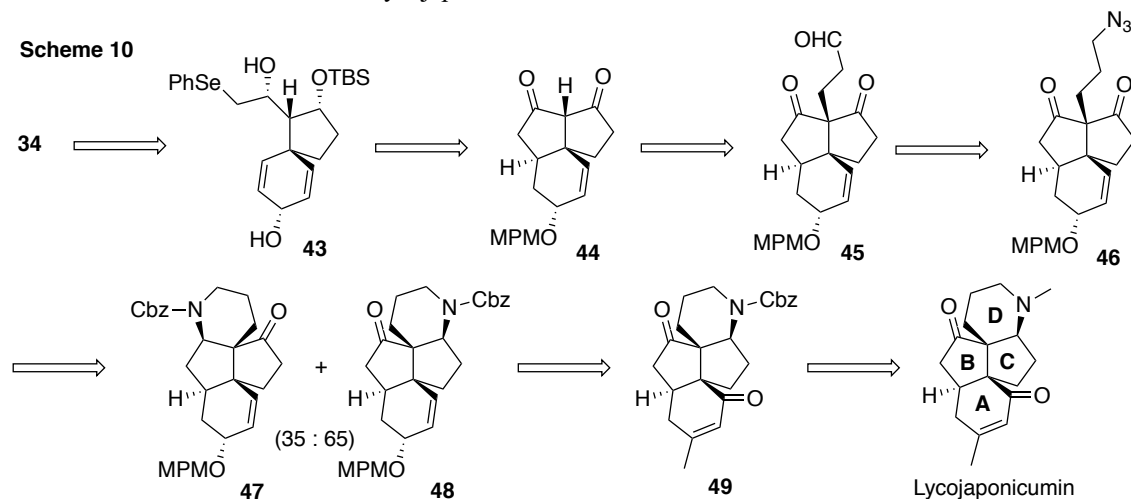
Scheme 9



## 6) lycojaponicum の全合成研究

**16** を共通の合成中間体として penifulvin A の全合成研究を行なった (Scheme 10)。magellanin の合成研究の際の B 環構築と同様の手法を用い、フェニルセニル基をラジカル発生基とした 5-exo ラジカル閉環により **44** を合成した。**44** の活性メチン部位へのアルキル化は高い立体障害のため進行しなかったが、不飽和アルデヒドへの Michael 付加は高収率で進行し目的とする **45** を与えた。**45** へアジド基を導入した後、還元的アミノ化を行なった。得られた生成物を Cbz 基でトラップしたところ、望む **48** と合わせて異なる位置で還元的アミノ化が進行した **47** を与え、その比率は 65 : 35 であった。A 環を修飾した様々な誘導体で検討したが、位置選択性を向上させることはできなかった。分離した **48** の A 環部の修飾を行い **49** へ導いた。**49** は既に報告されている合成中間体と一致し、lycojaponicum の形式合成を完了した。

Scheme 10



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木敏夫, 伊藤容子, 星隆         |
| 2. 発表標題<br>Cylindricune Cの合成研究    |
| 3. 学会等名<br>第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2019年                   |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木敏夫, 小西諒太, 星隆         |
| 2. 発表標題<br>Peribysin Eの合成研究       |
| 3. 学会等名<br>第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2019年                   |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木敏夫, 折原雄也, 星隆         |
| 2. 発表標題<br>Peribysin Eの合成研究       |
| 3. 学会等名<br>第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2018年                   |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木敏夫, 鬼形俊輝, 土屋大貴, 星隆   |
| 2. 発表標題<br>Lycojaponicum Cの合成研究   |
| 3. 学会等名<br>第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2018年                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鈴木敏夫、奥泉寛女、星隆                |
| 2. 発表標題<br>海洋産アルカロイドLepadiformineの合成研究 |
| 3. 学会等名<br>第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム      |
| 4. 発表年<br>2017年                        |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木敏夫、土屋大貴、星隆            |
| 2. 発表標題<br>Lycojaponicumine Cの合成研究 |
| 3. 学会等名<br>第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム  |
| 4. 発表年<br>2017年                    |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|                           |                       |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |