

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05130

研究課題名(和文) 希土類元素およびチタンの誘起する新規骨格形成反応の開発と生物活性化合物の合成研究

研究課題名(英文) Development of novel reactions induced by rare earth elements and titanium for the construction of carbon skeletons and synthetic studies of bioactive compounds

研究代表者

高取 和彦 (Takatori, Kazuhiko)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30231393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、希土類元素およびチタンの誘起する新規骨格形成反応の開発と生物活性化合物の全合成を検討した。その結果、以下の成果を得ることができた。1. α -(メシロキシメチル)シクロブタノンの環拡大反応に成功した。2. SmI₂による連続環化反応と環拡大1,2-転位反応を駆使し、ゾアパトリン類のジアステレオマーを合成した。3. 環拡大1,2-転位、酸化のアリル転位の繰返しによるヒプノフィリンの形式合成を達成した。4. 低原子価Tiによる分子内シアノヒドリン エポキシドカップリング反応を開発し、マルスペリン Aの全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物には、医薬資源として有用であるにも関わらず、供給困難で複雑な骨格構造を持った化合物が多い。そのような化合物の効率良い合成法の開発は、新たな医薬シードの提供に繋がる。複雑な骨格構造を効率よく構築するためには、新規な骨格形成反応の開発が欠かせない。この研究では、金属を用いた還元反応を起点とした新規骨格形成反応の開発と生物活性化合物の全合成を検討した。その結果、チタンと希土類金属であるサマリウムを用いた反応を開発することができ、アルツハイマー病の対処療法に有効とされるコリンエステラーゼ阻害活性を示すマルスペリン類など5つの天然物の初の全合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, the development of novel skeletal formation reactions induced by rare earth elements and titanium and the total synthesis of biologically active compounds were investigated. The following results were obtained. 1) Ring-expanding reaction of α -(mesyloxymethyl) cyclobutanones was developed. 2) A diastereomer of zoapatlin was synthesized by SmI₂-mediated sequential cyclization and ring-expanding 1,2-rearrangement reaction. 3) The formal synthesis of hypnophilin was achieved by repeated ring-expanding 1,2-rearrangement and oxidative allylic rearrangement. 4) Intramolecular cyanohydrin-epoxide coupling reaction with low-valent Ti was developed, and the total synthesis of marsupellin A was achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル反応 骨格形成 サマリウム チタン テルペン 転位反応

1. 研究開始当初の背景

有用な生物活性を示す天然物の中には特異な環状構を持つ化合物が多数存在する。これらの環状化合物を合成する際、しばしば、希土類元素の特異な反応性がこれまでは不可能であった新規な骨格形成を可能にする。 SmI_2 によるピナコールカップリングやケチルオレフィン環化反応などは比較的よく検討され、天然物合成に応用されている。しかし、 SmBr_2 や SmCl_2 による反応事例は少なく、さらにこれらに添加剤を組み合わせた反応剤ではメカニズム的にも未解明な点が多い。一方、低原子価Tiを用いたラジカル反応も比較的よく検討されており、特にエポキシドからのラジカル形成に有効である。我々は Sm^{2+} の誘起する一電子還元を起点としたメチレンシクロブチルケトンの新規な環拡大1,2-転位反応を開発し、新たな骨格形成法の可能性を示した。その中で、これまで調製が難しかった SmBr_2 の簡便な調製法を見出すとともに、先行事例がほとんどない SmBr_2 -HMPA反応剤の有用性を示した。また、 SmI_2 - Cp_2TiI_2 複合反応剤がエポキシド-ケトン間のカップリングに有効である知見を得ていた。

2. 研究の目的

上記の背景から、本研究では「希土類元素およびチタンの誘起する一電子還元を起点とした新規骨格形成反応の開発と生物活性化合物の全合成を行なう」ことを目的とした。具体的には以下の1) から 4) について検討する。1) メチレンシクロブチルケトンの環拡大1,2-転位反応の進展と α -(オキシメチル)シクロブタノンの環拡大反応の開発、2) 一電子還元による連続環化反応と環拡大1,2-転位反応を駆使したカウラン類の合成研究、3) 環拡大1,2-転位反応、酸化的アリル転位反応の繰返しによる抗菌活性化合物ヒプノフィリン合成法の開発、4) Sm-Ti 複合反応剤による分子内エポキシド-エポキシド、エポキシド-ケトンカップリング反応の開発およびコリンエステラーゼ阻害活性物質マルスペリンAの合成研究

3. 研究の方法

骨格形成反応の起点となる一電子還元を用いる試薬として、希土類元素には SmI_2 , SmBr_2 , SmCl_2 を用い、必要に応じてHMPA, *t*-BuOH, E_3N などを添加剤として加えた。またチタン反応剤としては Cp_2TiCl , Cp_2TiI を用い、他に SmI_2 - Cp_2TiI_2 および Cp_2TiCl_2 -Mn, Cp_2TiI_2 -Mnも用いた。これによって開発した反応を組み込んで、上記の生物活性天然物の合成を検討した。

4. 研究成果

1) メチレンシクロブチルケトンの環拡大1,2-転位反応の進展と α -(オキシメチル)シクロブタノンの環拡大反応の開発

α -(オキシメチル)シクロブタノン**1**の環拡大反応は、 SmI_2 -HMPA-*t*-BuOHを用いることで進行した(式1)。生成物には過剰還元されたアルコールが混在したので、PDC酸化することで**2**を得ることができた。

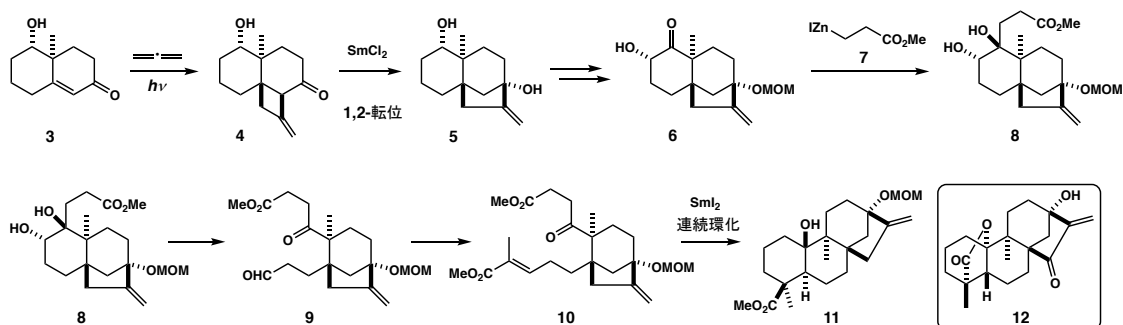


2) 一電子還元による連続環化反応と環拡大1,2-転位反応を駆使したカウラン類の合成研究

Wieland-Miescherケトン (**3**) とアレンの光環化付加反応で調製したメチレンシクロブタノン**4**から、 SmCl_2 による環拡大1,2-転位反応でD環部を備えた**5**へ導いた(Scheme 1)。第二級水酸基の酸化、第三級水酸基のMOM化の後、Davis酸化して**6**とし、亜鉛剤**7**を付加させて**8**とした。ジオール部の酸化開裂で**9**とし、Wittig反応で**10**を合成した。これを SmI_2 で処理すると、カルボニル基

のケチルラジカルへの還元、ケチルラジカルの α,β -不飽和エステル部へのMichael付加、生じたSmケテンアセタールとエステル部とのDieckmann縮合が連続して進行し、一挙に四環性化合物**11**が得られた。しかし、**11**は残念ながら求める15-オキソゾアパトリン(**12**)のAB環部に関するジアステレオマーに相当する化合物であった。これについては今後、更なる検討を行う。

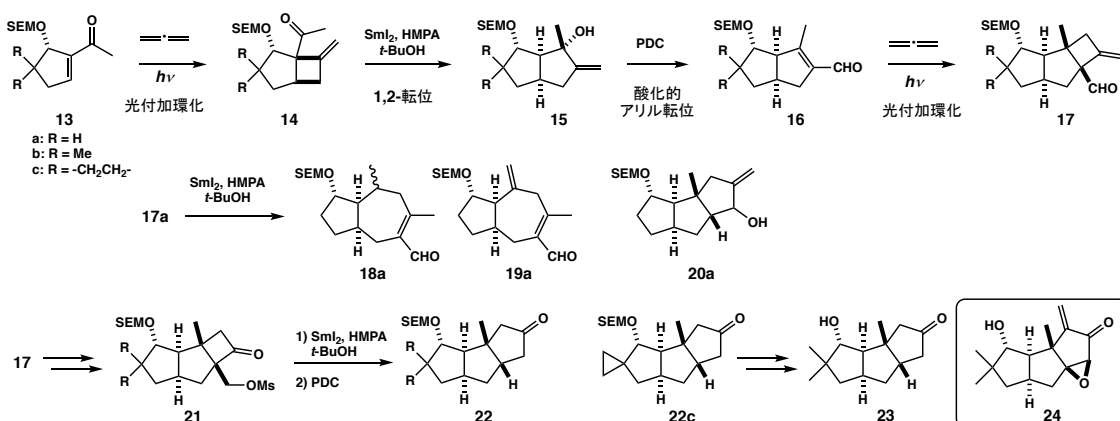
Scheme 1



3) 環拡大1,2-転位反応、酸化的アリル転位反応の繰返しによる抗菌活性化合物ヒプノフィリン合成法の開発

α,β -不飽和ケトン**13a**とアレンの光環化付加は立体選択的に進行し、**14a**を与えた (Scheme 2)。これをSmI₂-HMPA-*t*-BuOHによる環拡大1,2-転位反応で**15a**とし、続く酸化的アリル転位で**16a**とした。続くアレンとの光環化付加は高立体選択的に進行し、**17a**のみを与えた。得られた**17a**を環拡大1,2-転位反応に付したが、**18a**と**19a**を主体とした混合物が生成してしまい、期待した転位体**20a**は得られなかった。そこで**17a**を**21a**へ変換し、研究成果1)で示したSmI₂-HMPA-*t*-BuOHによる α -(メシルオキシメチル)シクロブタノンの環拡大反応に付したところ、**22a**が得られた。合成ルートが開拓できたので、天然物に必要なジメチル基を備えた**13b**から**14b**への光環化付加を検討した。しかし、立体選択性はほとんど発現しなかったため、代わりにスピロ3員環化合物**13c**の光環化付加を検討した。その結果、中程度の立体選択性で**14c**が得られたので、これから同様に合成を進めて**22c**へ導いた。3員環部の還元開裂でジメチル基を構築し、SEM基の除去で**23**を合成することに成功した。これによりヒプノフィリン(**24**)の形式合成を達成した。

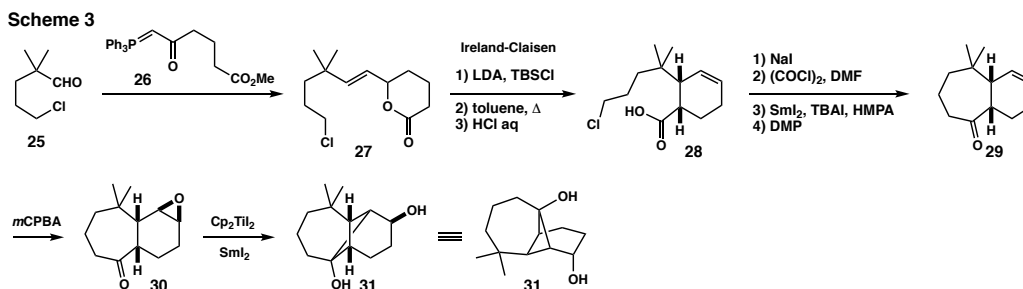
Scheme 2



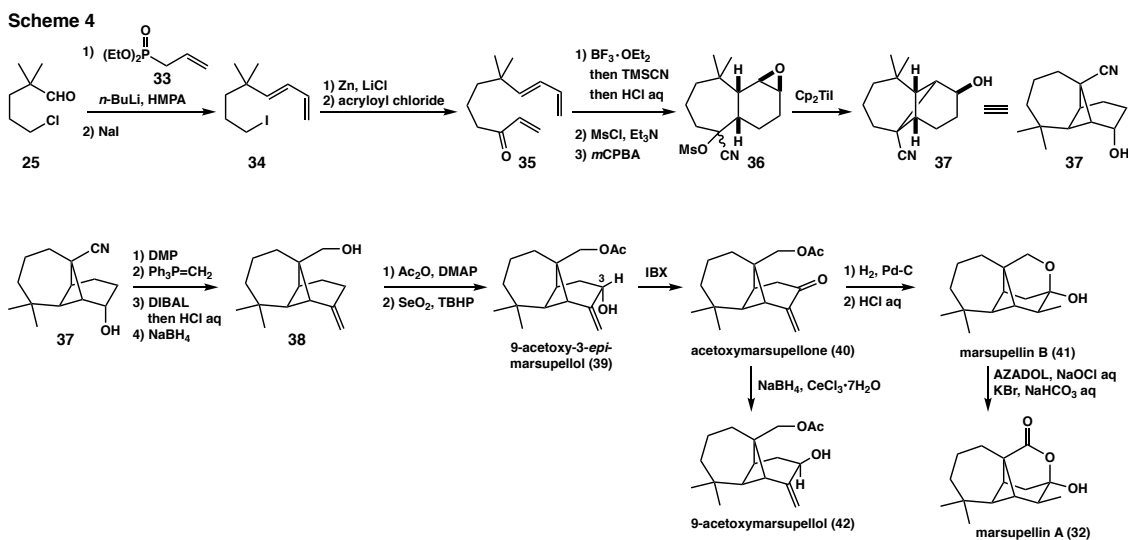
4) Sm-Ti複合反応剤による分子内エポキシド-エポキシド、エポキシド-ケトンカップリング反応の開発およびコリンエステラーゼ阻害活性物質マルスペリンAの合成研究

アルデヒド**25**と**26**のWittig反応で得た**27**のIreland-Claisen転位の後、**28**を酸クロリドに誘導し、SmI₂で閉環した。過剰還元で生じたアルコールを酸化して**29**とし、*m*CPBA酸化でエポキシケト

ン30を合成した。これをSmI₂-Cp₂TiI₂で処理すると新規なエポキシド-ケトンカップリング反応が進行し、*ent*-ノルメチルロンギピナン型の骨格を有する31が得られた。残念ながら31の橋頭位水酸基を炭素官能基に変換することはできなかったが、この成果は*Tetrahedron Lett.*誌に掲載された。



この結果を踏まえて、新たな合成ルートでマルスペリンA (32) の合成を検討した (Scheme 4)。アルデヒド25と33から調製した34を亜鉛剤に導きアクロイルクロリドへのアシル置換でトリエノン35とした。分子内Diels-Alder反応とシアノヒドリンへの変換を1ポットで行い、メシル化とmCPBA酸化を経て36を合成した。続いて、この合成の鍵反応となる36から37への変換を種々検討したところ、Cp₂TiI₂が良好な結果を与え、新規なシアノヒドリン-ケトンカップリング反応を見出すことができた。得られたニトリル37を6工程で39とし、40、マルスペリンB (41) を経て、最終目的物であるマルスペリンA (32) を合成した。また、40を還元することで42を合成した。これによって39-42と32の5つの天然物のいずれも初となる全合成を達成した。この成果は*Org. Lett.*誌に掲載された。またこの中で、Louらがマルスペリンと共に9-アセトキシマルスペロールとして単離報告した化合物は、その3-*epi*体39の誤りであったことを明らかにした。なお、ここで得られた5つの天然物と合成中間体を化合物ライブラリーとして、アミロイドβ凝集抑制活性試験を実施したが、残念ながら、これらに活性は見出されなかった。



この研究過程で、シアノヒドリン誘導体を低原子価チタンで活性化させると、アニオン種としてもラジカル種としても反応が可能なチタンニトリルエノラートが発生することを見出した。また、この活性種はスクシノニトリル類を容易に与えることがわかった。更に、このニトリルエノラートをα,β-不飽和求電子剤に反応させると1,4-付加することも見出した。この成果の一部については、投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsunaga Kazuma, Saito Naoki, Kogen Hiroshi, Takatori Kazuhiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Synthesis of (±)-Marsupellins A and B via Acetoxymarsupellone Using an Intramolecular Reductive Cyclization of Epoxycyanohydrin Derivative with Cp2TiI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6054 ~ 6057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuma Matsunaga, Kazuhiko Takatori, Hiroshi Kogen, Naoki Saito	4. 巻 59
2. 論文標題 Synthesis of 6,6-dimethyltricyclo[5.4.0.02,8]undecane-2,9-diol for (ent-)longipinane-type sesquiterpenoids using two types of radical cyclization reactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 3872-3875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.09.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 遠藤 龍生、松永 和磨、岸田 敦、長澤 心、高取 和彦
2. 発表標題 低原子価チタンを用いたシアノヒドリン誘導体からのカップリング反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦 宗一郎、小山 遼太郎、津野 直哉、高取 和彦、Varin Titapiwatanakun、深水 啓朗
2. 発表標題 アルテミシニンの物性改善を目的とした共結晶探索スクリーニング
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松永和磨, 齋藤直樹, 古源寛, 高取和彦
2. 発表標題 Marsupellin 類の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永和磨, 岸田敦, 縄田茉夕, 高取和彦
2. 発表標題 低原子価チタンを用いた, 新規シアノアルキルラジカル生成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高取和彦
2. 発表標題 単結晶X線構造解析の利用
3. 学会等名 日本薬剤学会物性FGセミナー2018 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (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
---------	---------