

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15568

研究課題名(和文)ラジカル反応を用いた革新的ビスクロ骨格構築法の開発と天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Studies on biologically active natural product having bicyclic core;  
Development of new method for the construction of bicyclo[3.3.1]nonane core

研究代表者

小嶺 敬太 (KOMINE, Keita)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・助教

研究者番号：70838268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ビスクロ[3.3.1]ノナン骨格を持つ天然物は数多く存在し、様々な生物活性を示すことが報告されている。ペニシビラエンは、新規な縮環構造を持つセスキテルペンであり、植物炭疽病菌に対し選択的な抗菌活性を示す。研究代表者は、前例のないラジカル骨格転位反応を用いた革新的なビスクロ[3.3.1]ノナン骨格構築法の開発と、本法を用いたペニシビラエンの合成法の確立を目的に研究を行った。種々の有機反応を駆使し、効率的に鍵中間体を合成した。その後、鍵となるラジカル骨格転位反応を検討し、興味深い反応性の知見を得た。また本研究を通して、新たな縮環構造を持つ化合物の合成法を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多置換ビスクロ[3.3.1]ノナン骨格を持つ天然物の多くは、魅力的な生物活性を有しているが、その高度に縮環した構造のため効率的な合成法は確立されていない。創薬研究および農薬の研究において、毒性や化学的不安定性などの理由からそれらの軽減、さらには作用増強のための構造改変が求められた場合、全合成研究を通しての効率的な合成法の確立が極めて重要となる。そのため、効率的なビスクロ骨格構築法の開発と天然物の合成法の確立を目的とする本研究は、大変意義深い。また、本研究の鍵となるシクロブチルメチルラジカルの開環-閉環を伴う骨格転位の報告は皆無であり、本研究の成就是有機合成化学上、大きな意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：There are a great number of natural products bearing a bicyclo[3.3.1]nonane core, that exhibit various biological activities. Penicibilaenes, sesquiterpenes possessing new fused ring system, showed selective activity against the plant pathogenic fungus. In this work, we studied the development of new method for the construction of bicyclo[3.3.1]nonane core by radical skeleton rearrangement and the syntheses of the penicibilaenes based on the key radical reaction. After the efficient preparation of important intermediate, radical skeleton rearrangement was investigated. As a result, we discovered a method for syntheses of attractive compounds having new highly fused ring system.

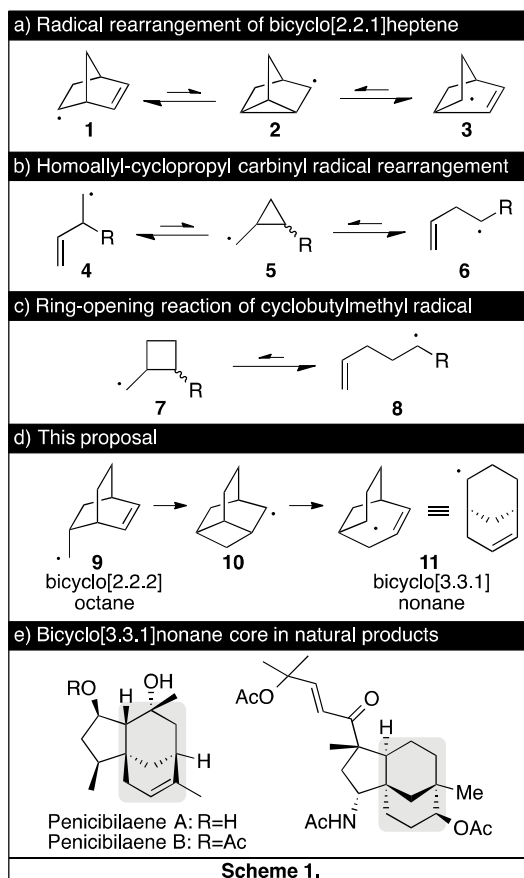
研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物合成 ビシクロ骨格 ラジカル反応 セスキテルペン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ノルボルネン化合物においては、ラジカルのホモアリル-ホモアリル転位が古くから知られている。すなわちノルボルネンラジカル **1** と **3** の間には平衡が存在し、ノルトリシランラジカル **2** を介していると報告されている (Scheme 1a, S. J. Cristol *et al.*, *JACS* **1958**, *80*, 635)。本反応は換言すれば、シクロプロピルメチルラジカル **5** が開環-閉環を引き起こすことで安定なブテニルラジカル **4** と **6** に収束することを示している (Scheme 1b)。一方、シクロブチルメチルラジカル **7** においても、開環反応を引き起こすことが報告されている (Scheme 1c, K. U. Ingold *et al.*, *J.C.S. Perkin II*, **1981**, 970)。今回、研究代表者はこれらの知見を踏まえ、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格中に存在するペンテニルラジカル **9** においても同様なラジカル開環-閉環平衡が存在するならば、環拡大とともにビシクロ[3.3.1]ノナン骨格 **11** が得られると考えた (Scheme 1d)。一方、多置換ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格を持つ天然物は数多く存在し、様々な生物活性を有することが報告されている (Scheme 1e)。これらの天然物は、生物活性的にも合成化学的にも魅力的なターゲット化合物であるにもかかわらず、その高度に縮環した構造のため、効率的な合成法は確立されていない。今回、研究代表者はペニシピラエン A に着目し、前述したラジカルの骨格転位反応による本天然物の効率的な全合成を行う計画を立案した。

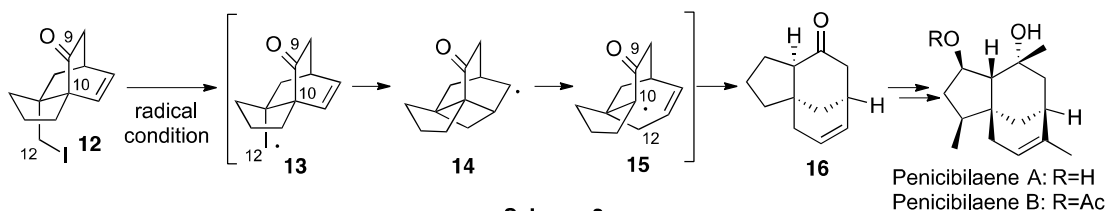


2. 研究の目的

ペニシピラエン A および B は、2014 年、マングローブ *Lumnitzera racemosa* より単離されたセスキテルペンであり、植物炭疽病菌 *Colletotrichum gloeosporioides* に対し選択的な抗菌活性を示す (B.-G. Wang *et al.*, *OL* **2014**, *16*, 6052)。本天然物は、ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格とシクロペンタン環が縮環した興味深い構造を有しており、五連続不斉炭素を含む。生物活性的にも合成化学的にも魅力的な天然物であるにもかかわらず、未だ合成の報告はない。本研究は、ラジカルの骨格転位反応を用いた新規ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格構築法の開発と、本法を用いた生物活性物質ペニシピラエン A および B の合成経路の確立を目的とする。

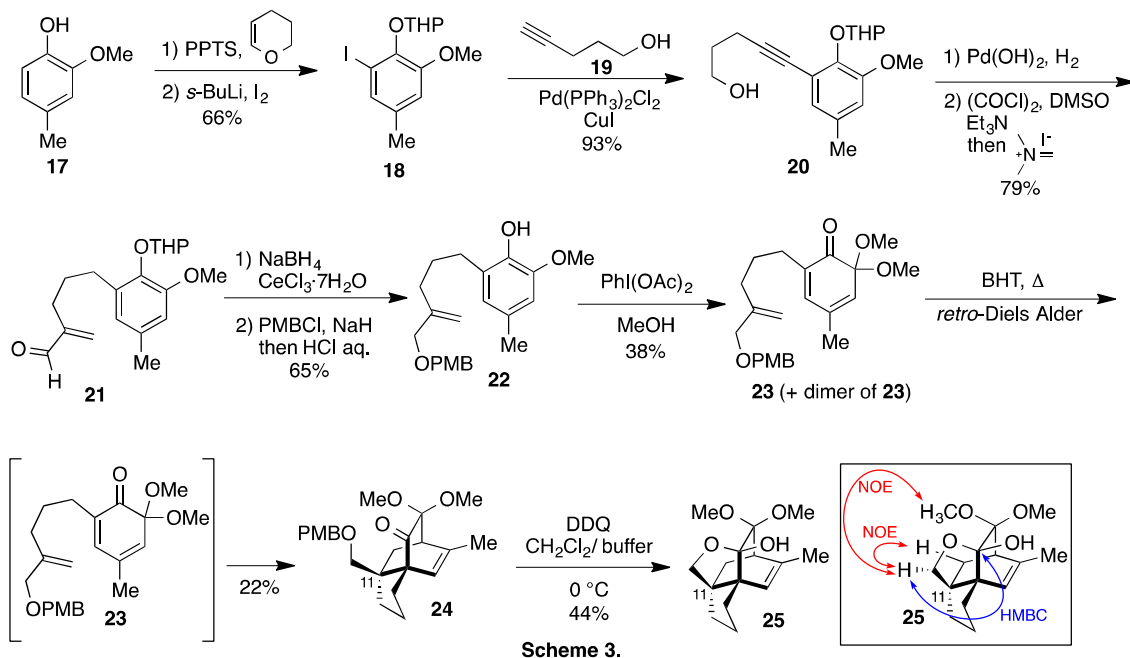
3. 研究の方法

構造上、本天然物の最も大きな特徴は、多置換ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格である。そこで、前述した合成戦略に従い、簡便に合成可能なビシクロ[2.2.2]オクタン化合物からビシクロ[3.3.1]ノナン化合物への骨格転位反応を検討する (Scheme 2)。すなわち、ヨウ素化体 **12** から生じる一級ラジカル **13** がシクロブチルメチルラジカルの開環-閉環反応を起こし、**14** と **15** を経て **16** を与える。この際、**13** の C-9 位にケトンを導入すれば、**15** のラジカルが安定化され、選択的に **16** が得られると期待される。その後、各種官能基変換を行い、ペニシピラエン A および B の合成を行う。

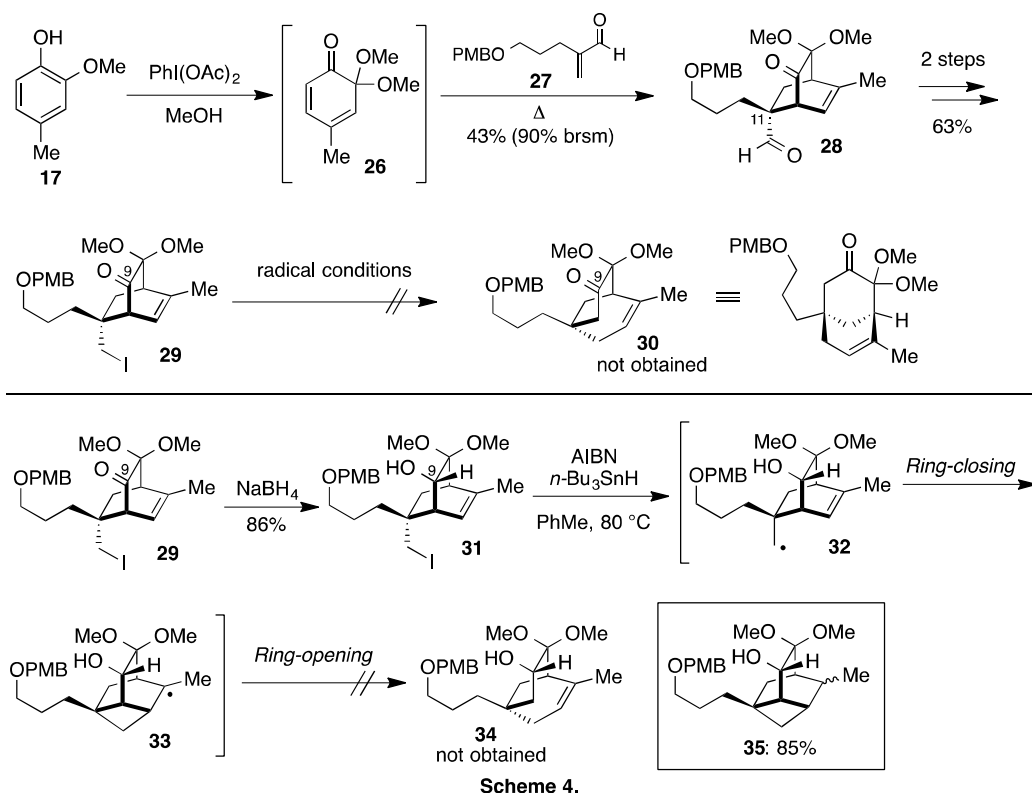


#### 4. 研究成果

入手容易な 2-メトキシ-4-メチルフェノール **17** からヨウ素体 **18** へと導いた後、アルキン **19** との菌頭カップリングを行い **20** を得た (Scheme 3)。得られた **20** に対し、接触水素化反応、Swern 酸化および Eschenmoser 試薬を用いたメチレン化を行い、エナール **21** を合成した。数工程を経てフェノール体 **22** へと導いた後、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築を試みた。フェノール **22** の酸化的脱芳香化反応は問題なく円滑に進行したが、Diels-Alder 反応において当初予期していた生成物ではなく、その異性体 **24** が高立体選択的に得られることが判明した。ビシクロ体 **24** の立体構造は、PMB 基の除去後、生じた **25** の NMR 解析により決定した。



ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格に縮環した五員環の環ひずみにより、望まない異性体 **24** が選択的に得られたと考えられたため、合成終盤で五員環を構築する合成戦略に変更した (Scheme 4)。すなわち、**17** の酸化的脱芳香化反応により **26** を合成後、**27** との分子間 Diels-Alder 反応を行った。条件検討の結果、望む **28** を単一の異性体として得ることに成功した。得られた **28** の C-11 位の立体構造は、NOE 相関により望む *R* 体であることを確認した。種々官能基変換により **29** へと導いた後、鍵となるラジカルの開環-閉環反応による骨格転位の検討を行った。しかしいずれの条件においても **30** は得られず、複雑な混合物を与えた。反応を精査したところ、**29** に含まれる



C-9 位のケトン基が望まない 開裂を促進し、反応を煩雑にしていることが判明した。そこで **29** の C-9 位のケトンを二級アルコールとした **31** を用いて鍵反応の検討を行った。すると望まない 開裂を抑制することができ、多環骨格を有する化合物が高収率で得られた。得られた化合物の構造を精査すると、四員環を有する化合物 **35** が生成していた。化合物 **35** は閉環反応により中間体 **33** は生じたが、その後の開裂反応が起きなかったために生成したと考えている。本研究を通してビシクロ[2.2.2]オクタン化合物から目的とするビシクロ[3.3.1]ノナン骨格を構築することはできなかったものの、魅力的な縮環構造を持つ化合物 **25** および **35** の単段階骨格構築法を見出すことに成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Komine Keita, Urayama Yasuhiro, Hosaka Taku, Yamashita Yuki, Fukuda Hayato, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 22
2. 論文標題 Formal Synthesis of (-)-Haliclolin A: Stereoselective Construction of an Azabicyclo[3.3.1]nonane Ring System by a Tandem Radical Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5046 ~ 5050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01627	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 Oka Kengo, Fuchi Shunsuke, Komine Keita, Fukuda Hayato, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 26
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Exiguolide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry- A European Journal	6. 最初と最後の頁 12862 ~ 12867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001773	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 Komine Keita, Lambert Kyle M., Savage Quentin R., Cox Joshua B., Wood John L.	4. 巻 11
2. 論文標題 Synthetic studies toward longeracemine: a SmI <sub>2</sub> -mediated spirocyclization and rearrangement cascade to construct the 2-azabicyclo[2.2.1]heptane framework	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 9488 ~ 9493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC03422C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nishimaru Tatsuya, Eto Kohei, Komine Keita, Ishihara Jun, Hatakeyama Susumi	4. 巻 25
2. 論文標題 Total Synthesis of Lajollamycin B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 7927 ~ 7934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201901069	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 Ishihara Jun, Hatakeyama Susumi, Yamamoto Kohei, Morii Yuki, Suga Akihisa, Komine Keita, Fukuda Hayato	4. 巻 100
2. 論文標題 Synthetic Studies on Marineosins Based on a Direct Coupling Reaction of Pyrrole and $\gamma$ -Lactone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 46 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-14123	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 Komine Keita, Urayama Yasuhiro, Hosaka Taku, Fukuda Hayato, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 32
2. 論文標題 New entry to the enantioselective formation of substituted cyclohexenes bearing an all carbon quaternary stereogenic center	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 273 ~ 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23173	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20件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 小嶺 敬太, 浦山 泰洋, 保坂 拓, 山下 裕貴, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳
2. 発表標題 (-)-Haliclolinin Aの形式合成
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keita Komine, Yasuhiro Urayama, Taku Hosaka, Yuki Yamashita, Hayato Fukuda, Susumi Hatakeyama, Jun Ishihara
2. 発表標題 Formal Synthesis of Haliclolinin A Using Tandem Radical Reaction
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶺 敬太, 西丸 達也, 江藤 康平, 畑山 範, 石原 淳
2. 発表標題 ラジヨラマイシン類天然物の合成
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎大学薬学部薬品製造化学研究室  
<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manufac/index-j.html>

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