

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05292

研究課題名(和文) 機能解明を志向する炭素環上に四級不斉炭素が密集した天然物の全合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies of bioactive natural products with multiple quaternary asymmetric carbon centers

研究代表者

吉村 文彦 (Yoshimura, Fumihiko)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：70374189

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)：作用機序の分子レベルでの詳細な解明を最終目的として、四級不斉炭素を複数もつ生物活性天然物アンドラスチンCとハリコニン類の全合成研究を行った。シアノアニオンの分子内共役付加反応を用いる四級不斉炭素の構築法を開発できた。本反応とニトロベンゼンスルホニル基を活性化基として用いる2級アミン合成法を鍵反応に用いてハリコニンBの全合成を達成した。また、アンドラスチンCのすべて四級不斉炭素の構築法と各部分構造の合成法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では難易度が高い四級不斉天然物が密集した天然物の合成に取り組んだ。新たな四級不斉炭素構築法を開発し、天然物の全合成へ展開した。独自の合成戦略でハリコニンBの立体選択的な全合成を達成した。また、アンドラスチンCの部分構造の合成に成功した。新反応の実用性を天然物全合成で実証できたため、学術的意義は大きい。これらの成果は、創薬科学において近年注目を集めている三次元的に広がった構造をもつ分子の合成に有用な手段を提供するものであり、社会的要請にも応えるものである。

研究成果の概要(英文)：This research aimed at the chemical syntheses of bioactive natural products bearing multiple quaternary stereocenters. We have developed an efficient method for stereoselective construction of a quaternary stereocenter through a one-pot Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction/intramolecular conjugate addition reaction. We accomplished the total synthesis of Halichonine B by using such one-pot reaction and the strategic use of nitrobenzenesulfonamides. Additionally, we developed the methods for construction of all quaternary stereocenters and completed the synthesis of the ABCD-ring fragment of Andrastin C.

研究分野：天然物化学

キーワード：四級不斉炭素 アンドラスチン ハリコニン ニトリル ジアミン 全合成 水素移動反応

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。

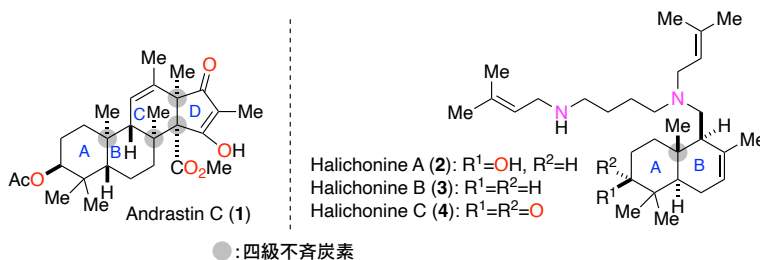
様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

天然物に代表される薬物候補化合物に四級不斉炭素(=4つの置換基が全て異なる炭素置換基から構成される不斉炭素)を付加すると、配座規制により好ましい生物学的影響(例えば活性向上や副作用軽減)がしばしば見られるため、四級不斉炭素をもつ化合物が各方面で注目を集めている。クロスカップリング反応や不斉酸化・還元反応に代表される精密合成化学の進展に伴い、様々な光学活性化合物の合成が比較的容易になりつつあるが、四級不斉炭素をもつ化合物の合成は立ち遅れている。これは、「混み入った位置での炭素-炭素結合形成とその立体化学の制御」および「大きな立体障害を受ける四級不斉炭素近傍の官能基化」という2つの困難な課題があるためである。従って、これらを克服した合成方法論の開発が切望されている。このような背景のもと、我々は四級不斉炭素を有する天然物の化学合成(全合成)に取り組んでいる。本研究では、そのなかでも特に合成難易度が高い、複数の四級不斉炭素をもつ環状天然物の全合成をめざした。

本研究の合成標的であるアンドラスチン **C(1)** とハリコニン類 (**2-4**) は、炭素環上に四級不斉炭素が密集した多環式天然物である。これらの天然物は抗がん活性を示す。これらはいずれも自然界からごく微量しか得られないため、さらなる生命科学的

研究に必要な試料供給と構造類縁体の化学合成が切望されている。特異な構造を有することから、アンドラスチン類とハリコニン類は合成化学者の注目を集め、内外で合成研究が活発に行われている。これまでに Maimone らにより **1** の類縁体であるアンドラスチン **D** のラセミ体の全合成が報告された。他方ハリコニン類については、3つのグループ(末永・上村、早川・木越、および Li)により **2** および **3** の全合成が達成された。しかし、これら化合物について、分子レベルでの作用機序の詳細は不明であった。



2. 研究の目的

本研究の目的は、四級不斉炭素を含む多環式天然物アンドラスチン **C(1)** とハリコニン類 (**2-4**) の全合成経路を確立し、合成化学的手法により、これら天然物の作用機序の詳細を解明することである。具体的な目的を以下に示す。

(1) 四級不斉炭素構築型の炭素環形成反応の開発

標的化合物 (**1-4**) の全合成における基盤方法である、四級不斉炭素の構築を伴う炭素環形成反応を確立する。

(2) アンドラスチン **C(1)** の全合成研究

まず、上記(1)の方法を利用して AB 環の構築法を開発する。以前に確立した CD 環部構築法と組み合わせて、アンドラスチン **C(1)** の不斉全合成を達成する。

(3) ハリコニン類の全合成研究

活性が最も高いハリコニン **B(3)** の全合成を達成する。また、全合成経路を利用して構造活性相関研究に必要となる様々な部分構造体を合成する。合成した各種化合物の構造活性相関研究を行い、生物活性重要部位を特定する。

3. 研究の方法

(1) 四級不斉炭素構築型の炭素環形成反応の開発

コンパクトかつ多彩な官能基へ変換可能なシアノ基を活用した反応を開発に取り組んだ。反応条件確立後、基質適用範囲を調査し、その反応の有用性を検証した。

(2) アンドラスチン **C(1)** の全合成研究

安価で入手容易なキラル化合物を出発原料に用い、 α,β -不飽和 Weinreb アミドの分子内共役付加反応を基軸とする合成戦略で AB 環部の構築を検討した。その後、AB 環化合物に CD 環部を構築し、**1** の不斉全合成を達成する。

(3) ハリコニン類の全合成研究

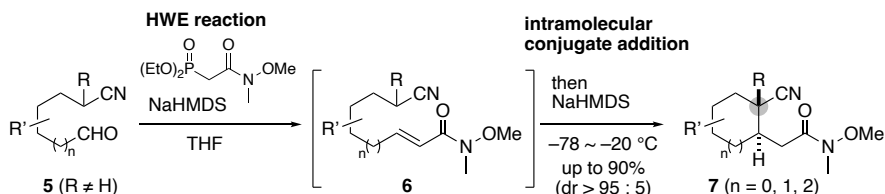
極性官能基を含み生物活性発現に重要視される枝分かれジアミン部位を合成終盤で構築する戦略で、ハリコニン **B(3)** の全合成をめざした。分子内共役付加反応を用いてテルペン骨格を構築し、ついでテルペンコア部にジアミン部位を導入し、**3** の全合成を達成する。まず合成戦略の妥当性を検証するため、ラセミ体での合成を行った。

4. 研究成果

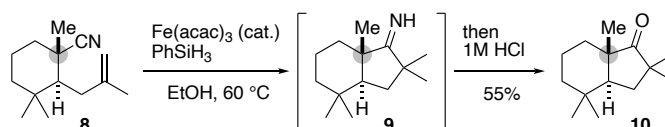
(1) 四級不斉炭素構築型の炭素環形成反応の開発

先に我々は、求核部位にアルカニトリルを有する α,β -不飽和 Weinreb アミドの分子内共役付

加反応を用いる四級不斉炭素構築型の炭素環形成反応を見出した。今回、本反応と環化前駆体合成の Honer–Wadsworth–Emmons (HWE) 反応のワンポット連続化を試み、変換の短工程化を図った。検討の結果、シアノアルデヒド **5** に対し塩基として NaHMDS を用いて HWE 反応を行ったあと、ワンポットで反応溶液に NaHMDS を再度加えると、一挙に連続する四級–三級不斉炭素を構築しつつ環化体 **7** が良好な収率で得られた。本手法は高立体選択的に進行し、構築様々な置換様式をもつ 5–7 員環の炭素環形成が可能であった。

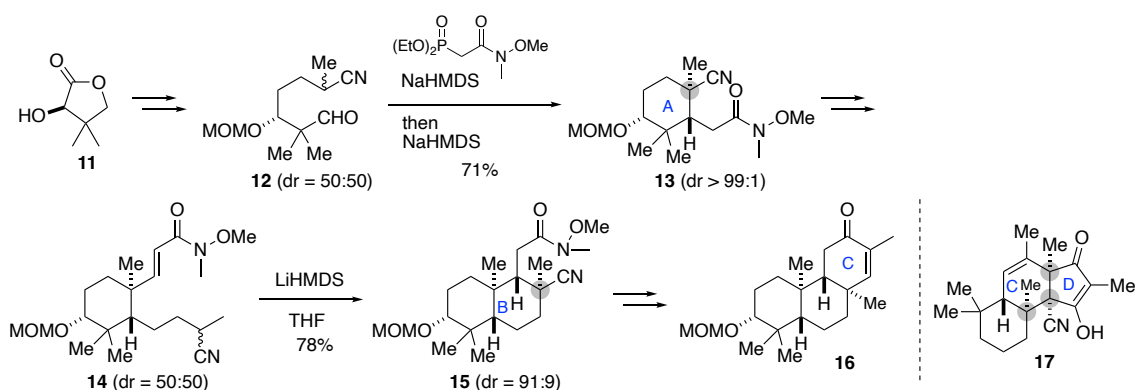


生成する環化体 **3** は反応性の異なる官能基(シアノ基と Weinreb アミド)をもつため、有用なキラル合成素子と期待される。そこでこれらの官能基を起点として、さらなる環化反応を行った。その過程で、**3** から 2 工程で合成されるシアノアルケン **8** を、PhSiH₃ 存在下 Fe(acac)₃ と処理すると、アルケンとニトリル間で C–C カップリング反応が進行した。環状イミン **9** の生成を確認後ワンポットで塩酸処理すると、両端に四級不斉炭素をもつ環状ケトン **10** が中程度の収率で得られた (**8**→**9**→**10**)。本反応は水素移動反応 (HAT) を経る還元的 C–C カップリングと推定される。この種のシアノ基を用いた HAT 型カップリング反応はほとんど知られておらず、合成化学的に興味深い。今後反応の詳細を精査したい。



(2) アンドラスチン C(**1**) の全合成研究

市販の D-(–)パントラクトン(**12**)から合成した光学活性シアノアルデヒド **12** に対し、上記 (1) で確立したワンポット HWE 反応–分子内共役付加反応により A 環を構築し、良好な収率で環化体 **13** を得た。**13** のシアノ基と Weinreb アミドを足がかりとして側鎖を伸長し、E 体の α,β-不飽和 Weinreb アミド **14** とした。**14** の分子内共役付加は LiHMDS を塩基として用いることで高立体選択性を伴い進行し、二環性化合物 **15** が得られた。なお、B 環の構築にワンポット HWE 反応–分子内共役付加反応を用いた場合は収率の低下が見られたため、2 つの反応を段階的に行なった。**15** から分子内アルドール縮合を経て C 環を構築し、三環性化合物 **16** の合成まで完了した。先に確立した BCD 環モデル化合物 **17** の合成における D 環構築法を参考にして、**16** のエノンを足がかりに D 環部を構築し、酸化度の調整と保護基の除去を経てアンドラスチン C(**1**) の全合成を達成したい。

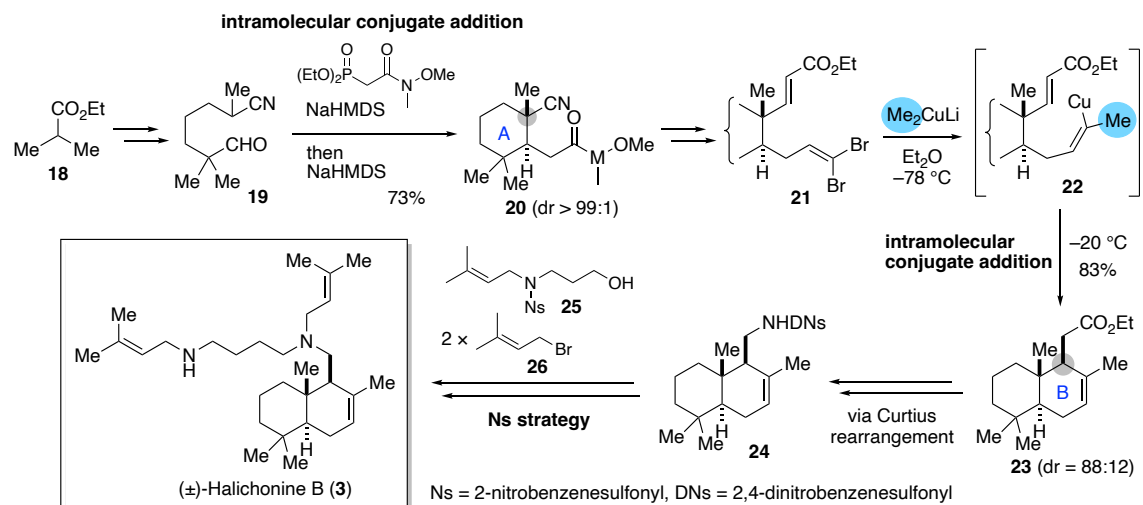


(3) ハリコニン類の全合成研究

市販のイソ酪酸エチル(**18**)から合成されるシアノアルデヒド **19** に対して、HWE 反応–分子内共役付加ワンポット反応を行い、一度に連続する四級–三級不斉炭素を構築しつつ A 環を形成した (**19**→**20**)。環化体 **20** の側鎖を伸長してジブromoアルケンをもつ E 体の α,β-不飽和エステル **21** へ誘導した。**21** に Me₂CuLi を作用させると、メチル基の導入に伴い生じた Z 体ビニル銅中間体 **22** の分子内共役付加反応が進行し、二環性化合物 **23** が高立体選択的に得られた。**23** を対応するカルボン酸へ変換後、Curtius 転位を含む変換を行い、一炭素減炭しつつアミノ基を導入した。最後にスルホンアミド **24** に対して、当研究室で精力的に合成展開されている Ns strategy を用いてアミノアルコール **25** および臭化プレニル(**26**)を順次反応させ枝分かれジアミ

ン部位を構築し、ラセミ体のハリコニン B (3) へ導いた。

このように二度の分子内共役付加によるテルペン骨格構築と *Ns strategy* を用いた分岐型アミン合成を鍵とする独自の合成戦略により、3 の全合成を達成した (18 から最長直線 18 工程、通算収率 5.8%)。本戦略を基盤として、今後ハリコニン類の不斉全合成を行う予定である。



以上の成果は、創薬科学において近年注目を集めている三次元的に広がった構造をもつ分子の合成に有用な手段を提供するものであり、今後の展開が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Okada Taku, Yoshimura Fumihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Bis[5,5-dimethyl-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,4-hexanetrionato- 20, 40]cobalt(II)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/047084289X.rn02474	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8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内田雅哉、新田目かおり、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、菅敏幸
2. 発表標題 ハリコニンBの合成研究
3. 学会等名 第68回 日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤優太、大内仁志、稲井誠、滝田良、吉村文彦、菅敏幸
2. 発表標題 二重立体反転を伴う ， -エポキシ- ， -不飽和エステルのアミノ置換反応
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田雅哉、新田目かおり、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、滝田良、菅敏幸
2. 発表標題 ハリコニンBの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村文彦
2. 発表標題 ハイブリッド型天然物ブラシリカルジンの全合成
3. 学会等名 公開セミナー(新規素材探索研究会第19回セミナー代替)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉村文彦、荻原護弘、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 アンドラスチンCの全合成研究
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吹田祐介、鈴木彩香、阿部泰樹、大内仁志、稲井誠、吉村文彦、谷野圭持、菅敏幸
2. 発表標題 シアノエン反応を用いる炭素環構築法の開発
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木謙汰、吉村文彦、滝田 良
2. 発表標題 グロボステレチンAの合成研究
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田雅哉、新田目かおり、大内仁志、稲井 誠、吉村文彦、滝田 良、菅 敏幸
2. 発表標題 ハリコニンBの全合成研究
3. 学会等名 第65回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2023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