

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月9日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22710206

研究課題名（和文） 新しいタイプの免疫抑制剤ブラシリカルジンの全合成研究と機能解析

研究課題名（英文） Synthetic Study of Brasilicardin A, a novel immunosuppressive agent

研究代表者

吉村 文彦（YOSHIMURA FUMIHIKO）

北海道大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：70374189

研究成果の概要（和文）： 放線菌から単離されたブラシリカルジン A は、新しいタイプの免疫抑制剤として期待されている。ブラシリカルジン A の全合成を目指して合成研究を遂行し、環上四級不斉炭素構築の実用的新手法を開発した。また、合成上の最重要課題である中央環が歪んだ舟形配座に固定されたアンチ-シン-アンチ縮環パーヒドロフェナントレン骨格を、2度の分子内共役付加反応を鍵として立体選択的に構築することに成功した。

研究成果の概要（英文）： This research mainly aimed at chemical synthesis of Brasilicardin A, a novel immunosuppressive agent of broad interest. As a result, we developed (i) a new and practical method for stereoselective construction of an all-carbon quaternary stereogenic center on a carbocyclic ring based on regio- and stereoselective S_N2' alkylation reactions of γ,δ -epoxy- α,β -unsaturated cyclic ketones, and (ii) a stereoselective method for constructing the *anti-syn-anti*-perhydrophenanthrene skeleton (ABC ring system) of Brasilicardin A, which represents one of the largest obstacles to the total synthesis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：ブラシリカルジン・全合成・ S_N2' 反応・四級不斉炭素・ α -シアノカルバニオン・共役付加反応・パーヒドロフェナントレン

1. 研究開始当初の背景

2009年に研究代表者らは、分子内 Diels-Alder 反応と、 β -ケトラクトンの O-および C-メチル化を組み合わせたアルキル化反応によって、鍵となる C 環シクロヘキサン上に隣接する3つの四級不斉炭素を構築し、ゾアンタミンとゾアンテノールの全合成を達成した。本全合成を含めて環上四級不斉炭素構築の際、既存の方法の多くは標的化合物

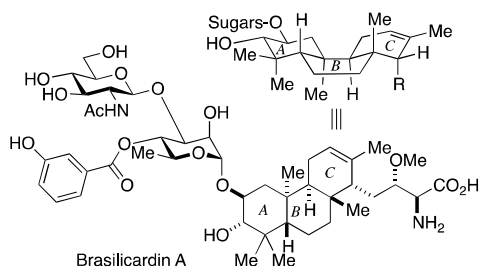
の構造的特徴に大きく依存するため、基質汎用性の高い手法は限られる。従って、実用性と汎用性を兼ね備えた環上四級不斉炭素の構築法の開発は、有機合成化学の重要かつ挑戦的な課題の一つとなっている。

一方、ブラシリカルジン A は、北海道大学の小林らによって放線菌から単離されたジテルペノイド化合物である。その強力な免疫抑制作用の作用機序がシクロスポリンなど

既存の免疫抑制剤とは異なりアミノ酸輸送体によるアミノ酸取り込みの特異的阻害に起因することが明らかにされたため、ブラシリカルジン A は新しいタイプの免疫抑制剤として注目を集めている。しかし、活性発現機構の分子レベルでの詳細は未解明であり、その解明のため、化学合成による試料供給と構造類縁体の合成が切望されている。

ブラシリカルジン A は、縮環系の中央環が歪んだ舟形配座をとるアンチ-シン-アンチ縮環パーヒドロフェナントレン骨格にアミノ酸と糖鎖が結合した特異なハイブリッド型化合物である。複数の四級不斉炭素を含む前例のない構造であるため、挑戦的な標的化合物として合成化学者の注目を集めている。米国を中心に合成研究が展開されているが、複雑な構造ゆえに合成は困難を極め、全合成は未だ達成されていない。

このような背景のもと、ブラシリカルジン A の作用機序の分子レベルでの詳細な解明を目指して、環上四級不斉炭素を複数含む特異な構造と顕著な生理活性を有するブラシリカルジンの全合成研究を計画した。



2. 研究の目的

本研究では、新しいタイプの免疫抑制剤ブラシリカルジン A の全合成研究を基盤として、特異な構造を有する天然物の斬新かつ効率的な全合成方法論を開拓し、合成化学的アプローチからブラシリカルジン A の作用機序の詳細な解明に取り組む。以下に具体的な目的を示す。

(1) 環上四級不斉炭素構築の実用的新手法の開発：

環上四級不斉炭素構築法として、例えば Diels-Alder 反応など多くの方法が報告されているが、基質と試薬の制限が大きく汎用性に欠ける上、反応の予測が困難という問題を内包している。今回、 γ,δ -エポキシ- α,β -不飽和環状ケトンの S_N2' 反応を利用する新たな環上四級不斉炭素構築法を立案した。既存の手法が抱える問題を克服し、実用性と汎用性を兼ね備えた環上四級炭素の立体選択的構築法を開発を目指す。

(2) アンチ-シン-アンチ縮環パーヒドロフェナントレン骨格 (ABC 環部) 構築法の開発：大きな歪みを持ち不安定な本骨格構築が

ブラシリカルジン A の全合成上の最重要課題である。2度の分子内共役付加反応を鍵反応に用いる独自の骨格構築法を立案し、その確立を目指す。

(3) ブラシリカルジン A の全合成と機能解析：

ABC 環部へのアミノ酸部の構築と糖鎖導入法を確立し、ブラシリカルジン A の全合成を目指す。全合成ルートを利用してブラシリカルジン A の各種類縁体を合成し、構造活性相関研究を行い、活性重要部位の特定と作用機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

構造活性相関研究と機能解析を視野に入れ、必要とされる各種類縁体の合成が可能なブラシリカルジン A の合成方法論の開拓を中心課題に設定し、研究を遂行した。まず、環上四級不斉炭素構築の実用的新手法の開発に取り組んだ。次いで、ラセミ体モデル基質を用いて、合成上の最重要課題となるアンチ-シン-アンチ縮環パーヒドロフェナントレン骨格構築法を確立した。以上の知見を活用して、光学活性原料を出発物質としてブラシリカルジン A の全合成を目指した。研究過程では、高い独創性と効率性を有する合成方法論の確立に精力を傾けた。

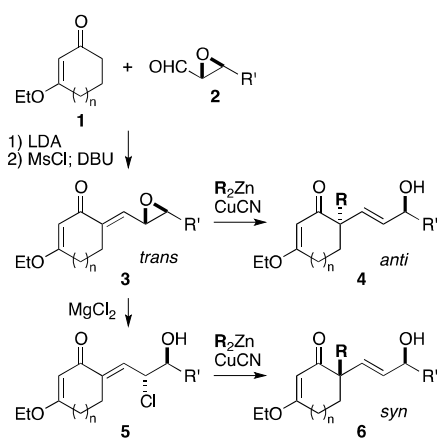
4. 研究成果

(1) 環上四級不斉炭素構築の実用的新手法の開発：

γ,δ -エポキシ- α,β -不飽和環状ケトンの S_N2' 反応を利用する新たな環上四級不斉炭素構築法を開発した。すなわち、 β -エトキシ- α,β -不飽和環状ケトン **1** とエポキシアルデヒド **2** からアルドール反応を経て合成される γ,δ -エポキシ- α,β -不飽和環状エノン **3** に対してジアルキル亜鉛-シアン化銅反応剤を作用させると、 S_N2' 反応が進行し、アンチ体ケトアルコール **4** が高立体選択的に得られた。一方、エノン **3** に塩化マグネシウムを作用させてクロロヒドリン **5** に変換後、同様の S_N2' 反応を行うと、先の化合物のジアステレオマーに相当するシン体ケトアルコール **6** を選択的に合成することができた。本手法はシスエポキシド、三置換エポキシド、側鎖に種々の官能基を有するエポキシド、他の員数のケトンなどの基質、および様々なアルキル化剤に対しても問題なく進行した。エポキシアルデヒド **2** の光学活性体は、対応するアリルアルコールの香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応を経て容易に得られるため、本手法は光学活性環状化合物の合成に応用可能である。

このように同一基質から出発して、環上四級不斉炭素の立体配置が互いに異なる2種類の置換体を作り分けられる効率的な新手法

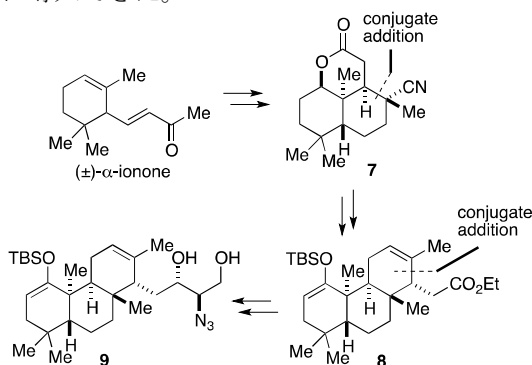
法を開発できた。立体相補的な環上四級不斉炭素構築法は限られるため、本手法は有用な構築法として、天然物合成を含む有機合成化学に極めて有用な手段を提供するもので、今後の展開が期待される。



(2) アンチ-シン-アンチ縮環パーヒドロフェナントレン骨格構築法の開発：

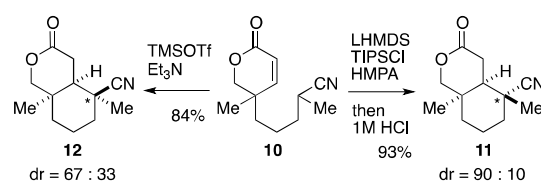
ブラシリカルジン A の全合成上の最重要課題である本骨格の新しい構築法を開発した。ラセミ体のモデル基質を用いた検討の結果、2度の分子内共役付加反応を鍵反応に用いる独自の手法を確立した。すなわち、 α -イオンから合成したニトリル側鎖を備えた α,β -不飽和ラクトンの分子内共役付加反応を行い、2つの四級不斉炭素を有する B 環部を立体選択的に構築してラクトン 7 を得た。7 のラクトンおよびシアノ基を変換して合成した 1,1-ジブromoアルケンから(Z)-ビニル銅種を調整後、ワンポットで分子内共役付加反応を行うことで C 環を形成し、アンチ-シン-アンチ縮環パーヒドロフェナントレン骨格 (8) を立体選択的に構築することができた。

次いで、8 のエステル側鎖を伸長して 2,3-エポキシアルコールへ誘導した。この化合物に対して、当研究室で開発されたホウ酸トリメチルとアジ化ナトリウムを用いる C2 位選択的アジド置換反応を行い、アミノ酸部構築の足がかりとなる窒素官能基を立体選択的に導入できた。



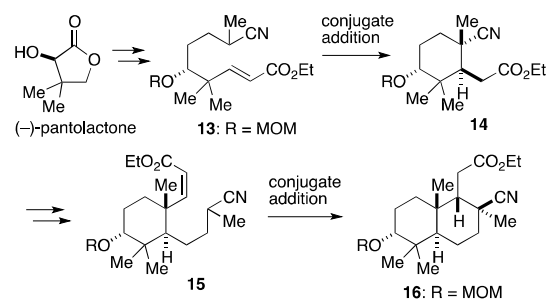
(3) α -シアノカルバニオンの立体選択的分子内共役付加反応：

合成研究に見出した知見を進展させ、側鎖にアルカンニトリルを有する α,β -不飽和ラクトンの分子内共役付加反応を用いる新たな四級不斉炭素構築型環化反応を開発した (10□11 および 10□12)。興味深いことに今回見出した2種類の条件下、環化反応は新たに生成する四級不斉炭素に関して立体相補的に進行した。炭素環構築法として汎用される α,β -不飽和カルボニル化合物の分子内共役付加反応では、求核部位としてケトンやエステルのエノラートが一般に用いられ、ニトリルから調製されるアニオンを用いた例はほとんど知られておらず、本反応は合成上有用な手法を提供するものと期待される。



(4) ブラシリカルジン A の不斉全合成研究：

前述したモデル化合物での知見を踏まえてブラシリカルジン A の不斉全合成に取り組んだ。市販の光学活性パントラクトンを出発原料として、新たに開発した α -シアノカルバニオンの分子内共役付加反応 (13□14) を利用して A 環上の四級不斉炭素を立体選択的に構築後、官能基変換を経て Z 体の α,β -不飽和エステル 15 を合成した。15 の分子内共役付加反応により B 環を形成し、望む立体化学を有する 16 を優先して得ることができた。16 からブラシリカルジン (鏡像異性体) の不斉全合成を検討中である。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Yoshimura, F.; Torizuka, M.; Mori, G.; Tanino, K., "Intramolecular Conjugate Addition of α,β -Unsaturated Lactones Having an Alkanenitrile Side Chain:

Stereocontrolled Construction of Carbocycles with Quaternary Carbon Atoms”, *Synlett*, 査読有, 23 巻, **2012**, 251-254.

DOI:10.1055/s-0031-1290074

- ② Yagi, H.; Chuman, Y.; Kozakai, Y.; Imagawa, T.; Takahashi, Y.; Yoshimura, F.; Tanino, K.; Sakaguchi, K., “A small molecule inhibitor of p53-inducible protein phosphatase PPM1D”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 22 巻, **2012**, 729-732.

DOI:10.1016/j.bmcl.2011.10.084

- ③ Yoshimura, F.; Takahashi, Y.; Tanino, K.; Miyashita, M., “Synthetic Studies of the Zoanthamine Alkaloids: Total Synthesis of Zoanthenol Based on an Isoaromatization Strategy”, *Chemistry-an Asian Journal*, 査読有, 6 巻, **2011**, 922-931.

DOI:10.1002/asia.201000552

〔学会発表〕(計 10 件)

- ① 鳥塚誠, 森元気, 吉村文彦, 谷野圭持, “ α -シアノカルバニオンの立体選択的分子内共役付加反応”, 日本化学会第 92 春季年会, 2012. 3. 25、慶応義塾大学(横浜市)
- ② 吉村文彦, “天然物合成を指向した環上四級不斉炭素構築法の開発”(招待講演)、有機合成総合講演会 天然物合成で活躍する若手研究者, 2011. 12. 17、静岡県立大学(静岡市)
- ③ 吉村文彦, “環上四級不斉炭素の立体選択的構築法の開発と天然物合成への展開”(招待講演)、富士リサーチパークセミナー, 2011. 12. 16、協和発酵キリン富士リサーチパーク(長泉町)
- ④ 山田拓正, 吉村文彦, 谷野圭持, “ジビニルシクロプロパン転位を鍵とする多環性炭素骨格構築法”, 第 55 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2011. 11. 19、筑波大学(つくば市)
- ⑤ 鳥塚誠, 森元気, 吉村文彦, 谷野圭持, “ α -シアノカルバニオンの立体選択的分子内共役付加反応”, 日本化学会北海道支部 2011 夏季研究発表会, 2011. 7. 23、室蘭工業大学(室蘭市)
- ⑥ 高橋悠, 吉村文彦, 谷野圭持, 宮下正昭, “ゾアンテノールの全合成”, 第 98 回有機合成化学シンポジウム, 2010. 11. 5、早稲田大学(新宿区)
- ⑦ 森元気, 吉村文彦, 谷野圭持, “ブラシリカルジン A の全合成研究”, 第 54 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2010. 10. 24、山梨大学(甲府市)
- ⑧ 小綿彩乃, 吉村文彦, 谷野圭持, “環上四級不斉炭素の立体選択的構築法の開

発”, 第 54 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2010. 10. 23、山梨大学(甲府市)

- ⑨ 森元気, 吉村文彦, 谷野圭持, “ブラシリカルジン A の全合成研究”, 日本化学会北海道支部 2010 夏季研究発表会, 2010. 7. 24、函館高専(函館市)
- ⑩ 小綿彩乃, 吉村文彦, 谷野圭持, “環上四級不斉炭素の立体選択的構築法の開発”, 日本化学会北海道支部 2010 夏季研究発表会, 2010. 7. 24、函館高専(函館市)

〔図書〕(計 9 件)

- ① 吉村文彦, 高井和彦, “高井反応”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、8-9.
- ② 吉村文彦, 谷野圭持, “伊藤-三枝酸化”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、26-27.
- ③ 吉村文彦, 谷野圭持, “オレフィン化”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、28-29.
- ④ 吉村文彦, 谷野圭持, “三成分連結反応”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、44-45.
- ⑤ 吉村文彦, 谷野圭持, “光学活性アリルシランの合成と反応”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、80-81.
- ⑥ 吉村文彦, 谷野圭持, “ S_N2' および S_N2 反応”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、94-95.
- ⑦ 吉村文彦, 谷野圭持, “Trost 酸化と TPAP 酸化”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、118-119.
- ⑧ 吉村文彦, 谷野圭持, “エポキシドのアリルアルコールへの変換とオゾン酸化”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、128-129.
- ⑨ 吉村文彦, 谷野圭持, “一重項酸素酸化”、有機合成化学協会編、化学同人、天然物合成で活躍した反応, 2011、132-133.

〔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
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 文彦 (YOSHIMURA FUMIHIKO)

北海道大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：70374189

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし