

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790026

研究課題名(和文) 二価パラジウム触媒反応を基盤としたグレガチン類の系統的合成法の開発

研究課題名(英文) Synthetic study of gregatin derivatives with palladium (II) catalyst

## 研究代表者

日下部 太一 (KUSAKABE, Taichi)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号：00600032

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：グレガチン類は真菌から見つかった化学物質であり、抗菌活性やDNAポリメラーゼ阻害活性など医薬品のリードになりうる重要な作用を持つ化学物質群である。研究代表者は光学活性な原料を使用し、当研究室で開発したオリジナル反応を用いることで、(+)-グレガチンBの効率的な新規合成法を開発した。さらに、この合成法を用いて(+)-グレガチンEの初の全合成を達成するとともに、不明であった絶対配置を決定することができた。また、オリジナル反応の初めての不斉触媒化を検討した結果、良好な収率・選択性で目的物が得られることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The first total synthesis of (+)-gregatin E and a new total synthesis of (+)-gregatin B was carried out. Key features of our synthetic approach involve a palladium-catalyzed cyclization-methoxycarbonylation of optically active propargylic acetate and a Suzuki-Miyaura coupling or CuTC-mediated coupling reaction. The absolute configuration of (+)-gregatin E (5R, 5'S) was determined. Asymmetric cyclization-methoxycarbonylation of 1,1-diethynylacetate mediated by chiral palladium (II) complex afforded orthoesters in good yield with good enantioselectivity. Orthoesters were easily converted to franones and therefore the formal synthesis of gregatin B and E were achieved.

研究分野：有機化学

キーワード：パラジウム カルボニル化 グレガチン スルホキシド オキサゾリン

### 1. 研究開始当初の背景

(+)-グレガチン (gregatin) **B** は真菌の一種である *Cephalosporium gregatum* より単離された抗菌活性を有する天然物である。単離された当初、グレガチン **B** および類縁体の構造は *O*-メチルテトロン酸 (2(5*H*)-furanone) 誘導体 **1** であると提唱されていたが、二度の構造修正を経て **3** のような構造であることが 2011 年に報告された (図 1)。

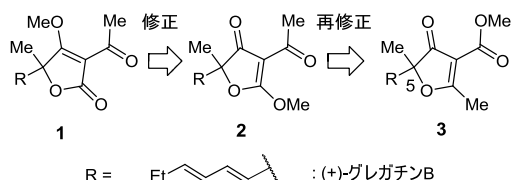
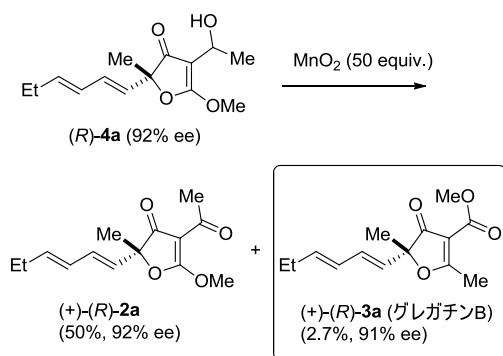


図 1 修正されたグレガチン類の構造

すなわち Burghart-Stoll 等は、目的とする (+)-(*R*)-**2a** を得るべく (*R*)-**4a** の二酸化マンガンによる酸化を行った。その結果、50% の収率で得られた **2a** は天然物と一致せず、環の開裂と巻き直しにより僅か 2.7% の収率で得られた (+)-(*R*)-**3a**こそが真の天然物であることが判明した (式 1)。

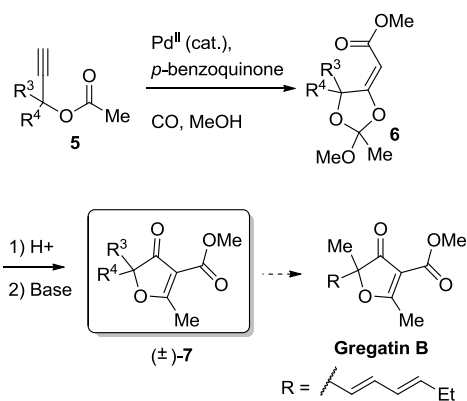


式 1

また、これまで報告されたグレガチン類の <sup>1</sup>H-NMR と比較し、他の類縁体の構造も **3** であることが示唆された。このように、従来の合成例は極めて低収率であり、有効な合成方法は報告されていない。近年のスペクトル解析を用いても判別が困難である、類似した構造 **2**、**3** を的確に作り分ける手法の開発が必要とされていた。

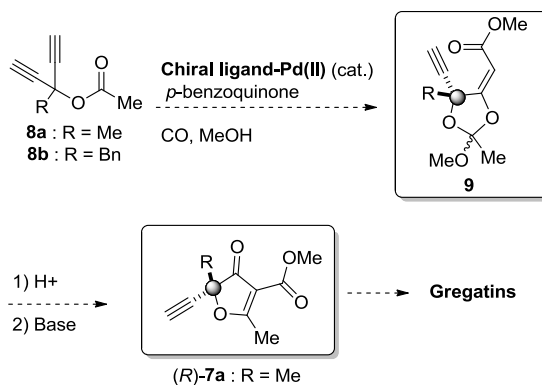
### 2. 研究の目的

(1) 先に当研究室では、プロパルギルアセテート **5** を基質としたパラジウム触媒下のカルボニル化反応成績体に対して、酸処理と続く塩基処理により、最近修正されたグレガチン類の骨格 **7** が得られることを報告している (式 2)。そこで、本研究では当研究室で開発した方法を鍵反応として、グレガチン **B**、および類縁体の系統的な合成法を確立することを目的とする。



式 2

(2) また、当研究室では、1,4-ジイン構造を有するプロパルギルアセテート **8** の連続的カルボニル化-環化反応を報告している。**8b** に対し、キラルなビスオキサゾリン (box) 配位子を使った場合において、副生成物として少量得られる環化-カルボニル化体 **9b** の光学純度が 90% を超えることが分かっている。もし、配位子を工夫することで **8a** から光学純度の高い **9a** を高収率で得ることができれば、グレガチン類のキラル全合成への展開が期待できると考えられる (式 3)。



式 3

そこで次に本研究では、プロパルギルアセテート **8a** を基質としたパラジウム触媒下のカルボニル化反応のはじめての不斉触媒化を目的として定めた。

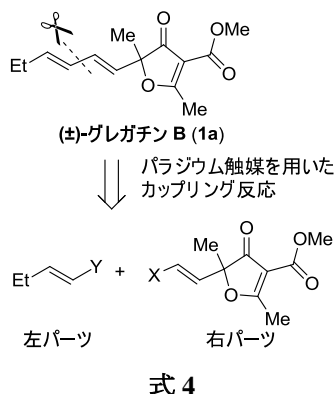
(3) そして、確立した不斉反応、合成ルートをもとにグレガチン類のキラル全合成を達成し、グレガチン **B** 以外の天然物の構造を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 鍵反応を利用したグレガチン類のラセミ合成ルートの確立

(±)-グレガチン **B** を初期合成ターゲットに設定し、プロパルギルアセテート **8a** を文献記載の方法に従い合成し、当研究室で独自に開発した反応を用いて **7a** を合成する。**7a** を適宜変換して、右パーツを合成する。次に、文献既知の方法で左パーツを調製し、パラジ

ウム触媒を用いたカップリング反応を行い、(±)-グレガチン B を合成する (式 4)。



## (2) 鍵反応 (式 2) の不斉触媒化

式 3 の反応において、キラル配位子のスクリーニングを行い、エナンチオ選択性が発現するかを調べる。光学純度は、キラルカラムを用いた HPLC 分析を行い、決定する。比較的良好な結果を与えたキラル配位子を用いて溶媒検討を行い、反応の最適化を行う。その後、基質一般性を検討する。

## (3) グレガチン類のキラル全合成による構造決定

確立した不斉反応、合成ルートをもとにキラル全合成を検討する。合成品と天然物のスペクトルデータを比較し、構造を修正する。もし、(2) がうまくいかない場合は光学活性な原料を用いてキラル全合成を行う。

## 4. 研究成果

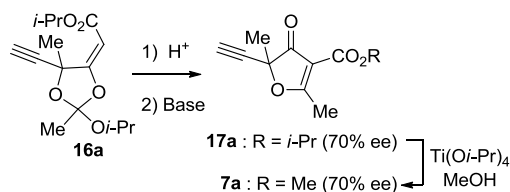
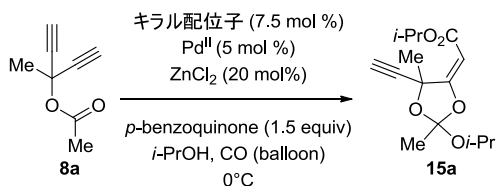
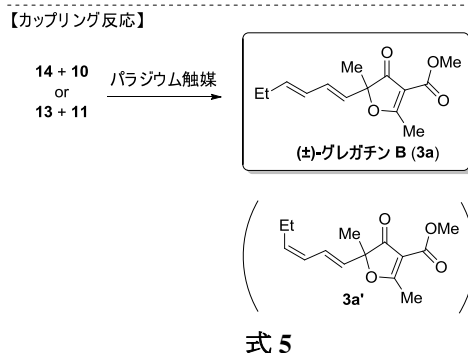
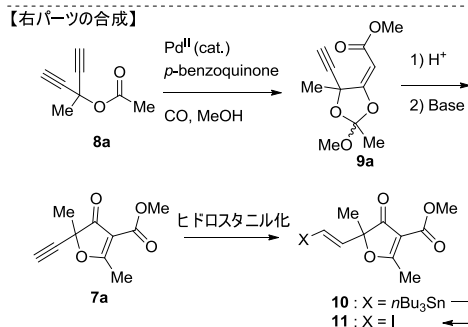
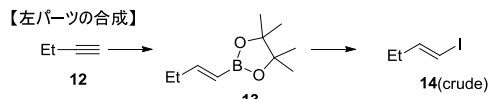
### (1) 鍵反応を利用したグレガチン類のラセミ合成ルートの確立

酢酸エチルから調製したジイン **8a** の環化-カルボニル化反応でオルトエステル **9a** を得た後、酸処理と続く塩基処理でグレガチン類の右半分に相当するフラノン **7a** を合成した。次に **7a** のヒドロスタニル化で **10** とした後、別途調製した **14** との Stille カップリングを行ったところ異性体 **3a'** との約 1:1 の混合物となった。種々検討した結果、ヨードアルケン **11** とボレート **13** の鈴木-宮浦カップリング条件下では異性化を抑制できることを見出し、(±)-グレガチン B の全合成を達成した (式 5)。

### (2) 鍵反応 (式 2) の不斉触媒化

種々検討した結果、反応は **8a** を基質として、5 mol% のパラジウム触媒、7.5 mol% のスルホキシド-オキサゾリン配位子、20 mol% の塩化亜鉛のテトラヒドロフラン溶液および 1.5 等量のパラベンゾキノン存在下、一酸化炭素雰囲気下 (balloon)、無水 2-プロパノール中 0°C で行うことで 75% の収率で目的物 **15a** が得られることを見出した。なお、得られた成績体をフランノン **17a** へ導くことで不斉収率が 70% ee であることを確認した。さらに、メタノール中、オルトチタン酸テトライソプロピルを用いたエステル交換で収率良く (+)-グレガチン B および E の鍵中間体 **7a**

へ導くとともに形式合成を達成した (式 6)。

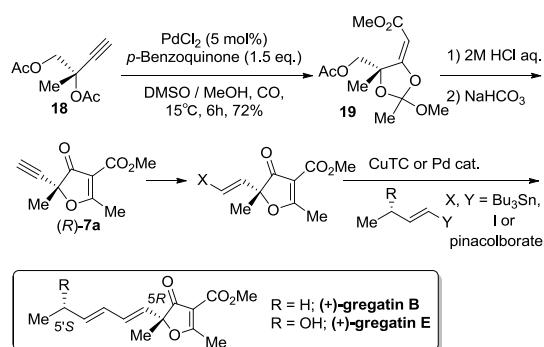


## 式 6

### (3) グレガチン類のキラル全合成による構造決定

現時点では (2) の不斉反応成績体を光学活性なグレガチン類の合成に用いるには光学純度が不十分であるため、光学活性な原料を用いてグレガチン類の合成を検討した。すなわち、文献既知である光学活性な 2-メチル-3-ブチン-1,2-ジオールから対応するプロパルギルアセテート **18** へ変換後、鍵反応を用いて光学活性な 3(2*H*)-フラノン **7a** を合成した。その後、数工程の化学変換で光学活性な右半分に相当するヨードアルケンへ導き、左半分に相当するアルケニルボレートとカッ

プリングすることで(+)-グレガチン B のキラル全合成を達成した。さらに、グレガチン E の左半分に対応する (E)-4-ヨード-3-ブテン-2-オール の両エナンチオマーを光学活性な原料から合成し、右半分に相当する光学活性なアルケニルスタナンとそれぞれカップリングすることでグレガチン E の 2 種類のジアステレオマーを合成した。各種データを天然物と比較することで、(+)-グレガチン E の初の全合成を達成するとともに絶対配置を (5*R*, 5'*S*) と決定することができた (式 7)。



式 7

グレガチン類は抗菌活性や DNA ポリメラーゼ阻害活性など重要な生物活性を持つ化合物群であるが、それらの構造が不明であり、効率的な合成方法が存在しなかった。本研究の結果、効率的な合成方法を確立し、不明であったグレガチン E の構造決定ができたことは、学術および産業的にも重要である。今後、グレガチン類を用いた医薬品化学研究が進展することが期待される。

## 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 10 件)

- ① Total Synthesis of (+)-Gregatin B and E.  
T. Kusakabe, Y. Kawai, K. Kato  
*Org. Lett.* **2013**, *15*, 5102-5105. (査読有)  
 DOI: 10.1021/ol402472q

[学会発表] (計 36 件)

- ① Dahage Yogesh Daulat, 目下部太一, 高橋圭介, 加藤恵介 「Asymmetric Cyclization Carbonylation of 1,1-Diethynylacetate Mediated by Pd(II) catalysts」 日本化学会第 95 春季年会 2015/3/28 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県船橋市)
- ② 目下部太一, 河合泰子, 加藤恵介 「グレガチン B および E のキラル全合成」 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム 2013/11/6 九州大学医学部百年講堂 (福岡県福岡市)
- ③ 河合泰子, 目下部太一, 加藤恵介 「Pd(II)

触媒によるカルボニル化を基盤としたグレガチン E の合成研究」 第 57 回日本薬学会関東支部大会 2013/10/26 帝京大学板橋キャンパス (東京都板橋区)

- ④ 目下部太一, 河合泰子, 加藤恵介 「グレガチン B の合成研究」 第 65 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 2013/5/18 新潟薬科大学 (新潟県新潟市)
- ⑤ 目下部太一, 河合泰子, 加藤恵介 「グレガチン B および E の合成研究」 日本薬学会第 133 年会 2013/3/30 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- ⑥ 目下部太一, 河合泰子, 加藤恵介 「二価パラジウム触媒反応を基盤としたグレガチン類の全合成研究」 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム 2012/11/6 タワーホール船堀 (東京都江戸川区)
- ⑦ 河合泰子, 目下部太一, 加藤恵介 「Pd(II) 触媒によるカルボニル化を基盤としたグレガチン B の合成研究」 第 56 回日本薬学会関東支部大会 2012/10/13 昭和大学旗の台キャンパス (東京都品川区)

[その他]

東邦大学 教育・研究業績データベース

<http://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp?kozac=24001100&year=2013&kozafst=1>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

目下部 太一 (KUSAKABE, Taichi)  
 東邦大学・薬学部・講師  
 研究者番号：00600032

### (2) 連携研究者

加藤 恵介 (KATO, Keisuke)  
 東邦大学・薬学部・教授  
 研究者番号：80276609