

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460003

研究課題名(和文) 多官能基共存型ピンポイント酸化反応の開発と高酸化型天然物合成への展開

研究課題名(英文) Development of mild oxidation reaction and its application to total synthesis of highly oxygenated natural products

研究代表者

岡野 健太郎 (Okano, Kentaro)

神戸大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30451529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：天然から得られる重要な生物活性化合物には、類似の骨格上に様々な置換基を有するものが数多く知られている。これらの網羅的合成法の確立を目的として、強力な抗腫瘍活性を示すMPC1001類およびTTX感受性ナトリウムイオンチャネルを活性化するアコニチン類を標的化合物として合成研究を行った。その結果、その他の類縁体に応用可能なMPC1001Bの初の全合成を達成するとともに、骨格転位に伴うヒドロキシ基の導入を基盤とするアコニチン骨格および酸化的炭素-炭素結合形成を鍵とするアコキレアリン骨格の部分構築に成功した。

研究成果の概要(英文)： In this study we accomplished a total synthesis of MPC1001B, antiproliferative activity against DU145 human prostate cancer cell line, based on inversion of the two stereogenic centers that were generated in the key TBAF-mediated formation of the macrolactone. Preliminary experiments on introduction of the hydroxyl group on the dihydrooxepine skeleton for the late-stage oxidation were performed using a model substrate with selenium dioxide to establish mild oxidation conditions.

We also investigated construction of the partial skeleton of aconitine through formation of enone from in five steps including Birch reduction. Conversion to the corresponding silyl enol ether followed by Diels-Alder reaction provided the desired tetracyclic compound, which was converted to the secondary alcohol. The mesylate was treated with silica gel to provide the allylic alcohol as a single isomer via Wagner-Meerwein rearrangement. Synthetic studies on acochlearine was also performed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：MPC1001 アコニチン ジケトピペラジン 全合成 マクロラクトン

1. 研究開始当初の背景

重要な生物活性を示す天然物や医薬のほぼ全てに、窒素原子や酸素原子をはじめとするヘテロ元素が含まれている。また、類縁化合物には同一炭素骨格を有するものの酸素官能基の置換様式が異なるものも多い。しかし、ヘテロ元素、特に酸素原子は、合成終盤に導入することは困難であり、また無保護では望まない反応も進行する。そのため、ヘテロ原子は合成序盤に導入し終盤まで保護しておく手法が一般的であるが、保護脱保護にともなう工程数の増加が問題である。また、ヘテロ原子を多く含むほど、保護基の適切な選択や保護脱保護の順序が重要になる。その結果、骨格構築のような本質的な問題と比較しても、保護基の検討に多くの時間や労力を必要としている。

例えば、Clive らによる MPC1001 の合成研究では、MPC1001B に比べて 1 つヒドロキシ基が増えるだけでも主骨格の合成は格段に困難になる。すなわち、ヒドロキシピロリンのアルコール部位を酸化、ケタール化により保護した後、ケタールの脱保護、ケトンの還元、生じたアルコールのヒドロキシ基を THP エーテルとして保護し、さらに、THP 基の脱保護、アルコールの酸化を行っている。このように、総工程数に占める保護脱保護の割合は、複雑な化合物になるほど大きくなる。一方、合成の終盤で自在にヘテロ原子を導入する手法は、多様な誘導体の合成を飛躍的に簡便にすることから、より一般性の高い方法論の開発が望まれている。

以上の背景のもと、合成終盤でヘテロ原子を導入する、いわゆる”late-stage oxidation”に注目が集まっている。例えば、ホワイトらは鉄-ピピリジン配位子を用いる直接的酸素官能基化に成功している (*Science* 2007, 318, 783)。この手法は限定された基質(電子求引性のカルボニル基や炭化水素からなる化合物)には有用であるが、今回取り上げた、ヘテロ原子を多く含む複雑な化合物に対しては適用困難であった。

2. 研究の目的

多くのヘテロ原子を含む化合物には、有用な生物活性を示すものが数多く存在する。しかし、化学合成による供給が強く求められているにも関わらず、複雑な構造を有するために依然として合成困難である化合物も多い。この問題を解決する一つの方法は、取り扱いが難しいヘテロ原子の導入(酸化)を合成の終盤で行い、ヘテロ原子の保護・脱保護に伴う工程を極力抑えることである。本研究では、複雑な天然物として、それぞれ構造の類似した誘導体が数多く存在するアセチルアラノチン類およびアコニチン類を取り上げ、合成終盤においても、酸化段階を向上させる合成手法の開発を行うことを目的とした。確立した手法を基盤として、上記化合物の合成を行い本手法の有用性を示すことを目指した。

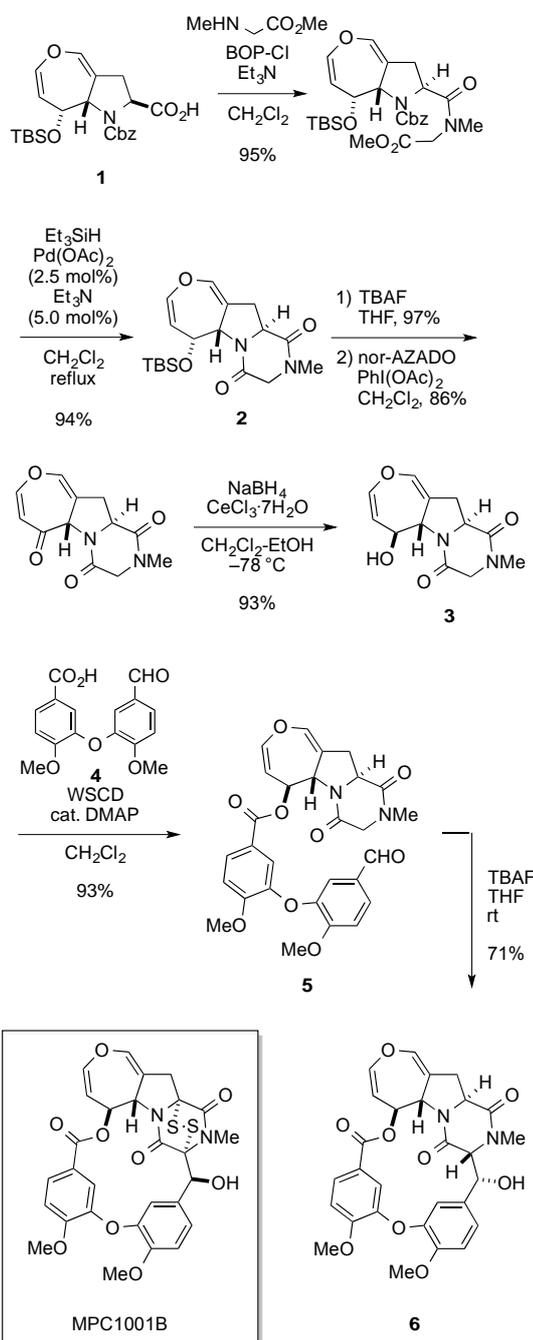
3. 研究の方法

アセチルアラノチンおよび MPC1001 に共通するジケトジチオピペラジン骨格については、これまで代表者が確立した効率的構築法に基づき、合成終盤で酸化段階を向上させる合成経路の確立を検討する。アコニチンに含まれる主骨格の形成についても、予備的検討で見出した骨格転位反応を用いる合成経路をもとにさまざまな角度から検討する。

4. 研究成果

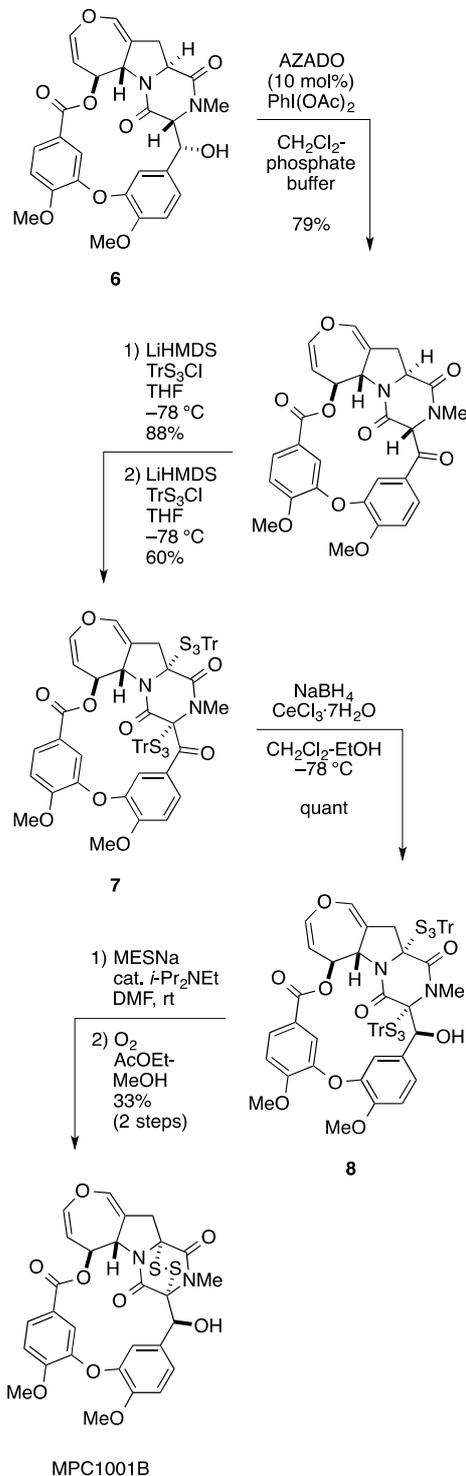
(1) MPC1001 類の合成研究

アセチルアラノチンの合成中間体 **1** をジケトピペラジン **2** へと導いた後、ジヒドロオキセピン上のヒドロキシ基の立体化学を反転させ **3** を得た。別途合成したカルボン酸 **4** と縮合して得られた **5** に対して、希釈条件下



TBAF を作用させたところ,分子内アルドール反応が進行し,マクロラクトン **6** を単一のジアステレオマーとして収率 71% で得た.しかし, X 線結晶構造解析から,いずれの炭素も天然物とは逆の立体配置を有することがわかった.

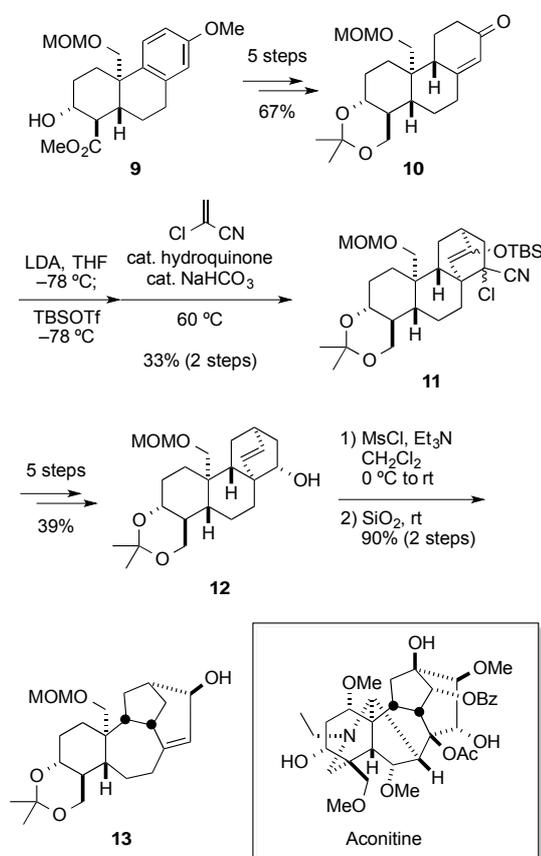
そこで,二つの炭素の立体化学を反転し,ジスルフィド結合を形成して MPC1001B の全合成を達成した.まず,アルコールの酸化とトリスルフィドの段階的な導入により **7** を得た. Luche 還元を行い望みの立体化学を有する第二級アルコール **8** へ導いたのち,ジスルフィドを構築して, MPC1001B の合成を達成し



た.現在, MPC1001 の合成に向けたアリル位酸化反応を検討している.

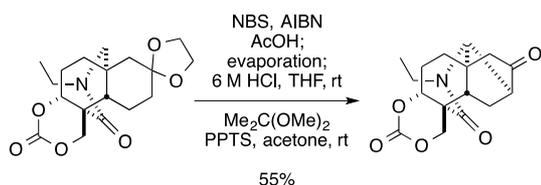
(2) アラノチン類の合成研究

文献既知のβ-ヒドロキシエステル **9** から Birch 還元を含む 5 工程の変換を経て, エノン **10** を合成した. エノン **10** に対し, LDA と TBSOTf を順次作用させ, シロキシジエンへと変換した後, 2-クロロアクリロニトリルとの分子間 Diels-Alder 反応によりピシクロ [2.2.2]骨格を有する化合物 **11** を単一の異性体として得ることができた. 続いて, 第二級アルコール **12** へと誘導した後, メシル化とシリカゲルを用いた Wagner-Meerwein 転位反応により四環性化合物 **13** を単一の異性体として合成することができた. 現在, 左部含窒素骨格の構築および, C-H 酸化を鍵とする酸素官能基の導入について検討を行っている.



(3) その他の化合物の合成研究

上記の化合物に加えて, 以下の酸化的な炭素-炭素結合形成反応を開発することで, アコチレアリンの部分骨格 A, B, C, E, F 環の構築に成功した.



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

- (1) Kosuke Fujioka, Naoya Miyamoto, Hiroki Toya, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Synthetic Studies on Acochlearine: Construction of the A/B/C/E/F Ring System, *Synlett* **2016**, 27, 621–625, 査読有.
DOI: 10.1055/s-0035-1560384
- (2) Taichi Kurogi, Shun Okaya, Hideto Fujiwara, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Total Synthesis of (+)-MPC1001B, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 283–287, 査読有.
DOI: 10.1002/anie.201507830
- (3) Yu Yoshii, Takanori Otsu, Norihiko Hosokawa, Kiyosei Takasu, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1070–1073, 査読有.
DOI: 10.1039/c4cc08505a
- (4) Yuichi Momoi, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Generation of Aryl Grignard Reagent from Arene Chromium Tricarbonyl Complex by Mg(TMP)₂·2LiCl and Its Application to Murahashi Coupling, *Synlett* **2014**, 25, 2503–2507, 査読有.
DOI: 10.1055/s-0034-1379205
- (5) Toshiharu Noji, Hideto Fujiwara, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Synthesis of Substituted Indoline and Carbazole by Benzyne-Mediated Cyclization–Functionalization, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1946–1949, 査読有.
DOI: 10.1021/ol400597f
- (6) Takahiro Noro, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Formal Synthesis of Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor, *Synlett* **2013**, 24, 2143–2147, 査読有.
DOI: 10.1055/s-0033-1339522
- (7) Yusuke Iwama, Kentaro Okano, Kenji Sugimoto, Hidetoshi Tokuyama, Enantiocontrolled Total Synthesis of (–)-Mersicarpine, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9325–9334, 査読有.
DOI: 10.1002/chem.201301040

〔学会発表〕(計 15 件)

- (1) Takahiro Noro, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Synthetic studies on pyranoindoles having inhibitory activity for HCV NS5B polymerase, Pharmaceutical Science Symposium 2015 in Sendai, 2015年11月16日, 東北大学(宮城県)
- (2) 藤岡孝佑, 戸谷博希, 宮本尚也, 岡野健太郎, 徳山英利, アコニチンアルカロイドの全合成研究, 第41回反応と合成の進歩シンポジウム 2015年10月26日, 近畿大学(大阪府)
- (3) 岡野健太郎, 特異な骨格を有するアルカロイド類の合成研究(招待講演), 理化学研究所 分子イメージングセミナー, 2015年9月29日, 理化学研究所(兵庫県)
- (4) 黒木太一, 岡谷駿, 岡野健太郎, 徳山英利, (+)-MPC1001Bの全合成, 第57回天然有機化合物討論会, 2015年9月9日, 神奈川県民ホール(神奈川県)
- (5) 岡野健太郎, 特異な骨格を有するアルカロイド類の合成研究(招待講演), 「有機合成を基盤とした生体機能制御分子の創製」岡山大学理学部第二回講演会, 2015年7月31日, 岡山大学(岡山県)
- (6) 藤岡孝佑, 戸谷博希, 岡野健太郎, 徳山英利, アコニチンアルカロイドの全合成研究, 第26回万有仙台シンポジウム, 2015年6月6日, 仙台国際センター(宮城県)
- (7) Hideto Fujiwara, Taichi Kurogi, Shun Okaya, Kaori Yamada, Malipan Sappan, Masahiko Isaka, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Total Synthesis of Acetylaranotin and Structural Determination of Its Congener, The 4th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (JICCEOCA-4) 2014, 2014年11月29日, タイ国バンコク市
- (8) 黒木太一, 藤原栄人, 岡谷駿, 中村崇則, 岡野健太郎, 徳山英利, (–)-Acetylaranotinの全合成, 第24回万有福岡シンポジウム, 2014年6月7日, 九州大学(福岡県)
- (9) 山田香織, 藤原栄人, Malipan Sappan, 伊坂雅彦, 岡野健太郎, 徳山英利, SCH64874の構造決定, モレキュラーキラリティー2014, 2014年6月6日, 仙台国際センター(宮城県)

- (10) Shun Okaya, Taichi Kurogi, Hideto Fujiwara, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Synthetic Studies on Rostratin, International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, 2013年9月29日, 東北大学(宮城県)
- (11) 藤原栄人, 黒木太一, 岡谷駿, 山田香織, Malipan Sappan, 伊坂雅彦, 岡野健太郎, 徳山英利, Acetylaranotin の全合成と類縁化合物の構造決定, 第55回天然有機化合物討論会, 2013年9月19日, 同志社大学(京都府)
- (12) 岡野健太郎, 新規合成方法論の開発を鍵とする含窒素芳香族天然物の合成研究(招待講演), 第1回薬学の有機化学を考える in 北海道, 2013年7月20日, 北海道大学(北海道)
- (13) 黒木太一, 藤原栄人, 岡谷駿, 岡野健太郎, 徳山英利, (-)-Acetylaranotin の全合成, 第24回万有仙台シンポジウム, 2013年6月29日, 仙台国際センター(宮城県)
- (14) 黒木太一, 藤原栄人, 岡谷駿, 岡野健太郎, 徳山英利, (-)-Acetylaranotin の全合成, 第11回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2013年5月25日, 日本薬学会会長井記念ホール(東京都)
- (15) Taichi Kurogi, Hideto Fujiwara, Shun Okaya, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Total Synthesis of (-)-Acetylaranotin, 4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, 2013年4月19日, 仙台国際センター(宮城県)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

研究成果データベース

<http://www.researcherid.com/rid/J-8165-2014>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡野 健太郎 (OKANO KENTARO)

神戸大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 30451529

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし