

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05073

研究課題名(和文)電子環状反応を基盤とする多置換中員環の立体制御合成と生物活性分子創製

研究課題名(英文) Stereocontrolled synthesis of poly-substituted medium-sized cyclic compounds by electrocyclic ring opening reaction and the synthesis of biologically active molecules

研究代表者

高須 清誠 (Takasu, Kiyosei)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：10302168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：低分子医薬品創薬において、未利用分子素材であるひずみ分子(特に小員環および中員環化合物)の実践的な合成法を明らかにするとともに、そのような分子群の物理的、科学的、生物学的特徴を明らかにする。その知見を基盤に、有用な物質を設計し、医薬品・農薬候補化合物や有機材料の探索を検討した。特に、中員環トランスシクロアルケンの化学について、非常に先進的な知見を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を遂行することにより、これまで選択的・効率的合成法が限定的であった中員環や小員環などのひずみ化合物を実践的な条件で合成できることが明らかになった。さらに、合成した分子には医薬化学的もしくは材料化学的に潜在的有用性があることが明らかになった。これらの基盤に、抗腫瘍活性や植物成長活性を有する天然物および誘導体を開発することができ、今後の研究発展により実用化につながると期待できるようになった。また、外部環境により色調や蛍光が変化する有機材料候補の創出にも成功した。

研究成果の概要(英文)：For the drug discovery of small molecule drugs with new chemical space, we focused on the strained molecules such as small and medium-sized cyclic molecules. In this project, we investigated the new synthetic methods to afford such molecules and analyzed and evaluated the physical, optical, chemical and biological characters of the synthetic compounds. Based on these findings, we designed useful substances and examined the search for drug and pesticide candidate compounds and organic materials. In particular, very advanced findings have been obtained on the chemistry of medium-ring trans cycloalkenes.

研究分野：有機化学

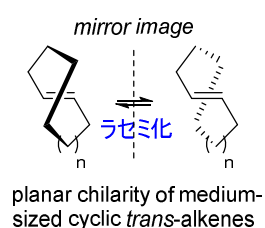
キーワード：分子ひずみ 中員環化合物 小員環化合物 医薬候補化合物 有機材料 反応開発

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

魅力ある生理活性を示す天然物には構造的に複雑なものが多く存在するが、実用面では大量供給法に限られるため創薬資源として未利用のものが多く存在する。そのような背景のもと我々は、小員環を含む多置換多環性化合物の迅速かつ選択的に与える連続反応や多成分反応を開発し、種々の生物活性物質の合成に成果をあげ国内外で評価を得てきた。ところで、中員環(7~10員環)化合物も同様の理由で創薬資源として十分に活用されていない。しかし、中員環構造は固有の静的および動的コンホメーションを提供しうることから、従来にないケミカルスペースを成す分子構造と期待できる。すなわち、これらの中員環化合物を立体制御下に効率的に化学合成できれば、製造現場で取扱える分子構造の数は飛躍的に増加し、創薬の転換点になりうると期待できる。中員環の合成法として、直鎖基質の環化反応、付加環化反応およびメタセシス反応、縮環化合物の縮環結合切断による環拡大反応などが挙げられる。この戦略では渡環反応固有のエンタルピーおよびエントロピー問題が内在する。一方、戦略の成功には、縮環化合物の実践的合成法の確立と選択的な炭素-炭素結合切断法が必須であるが、大量合成や立体制御合成などに有利であると期待できる。

また、本研究の鍵である *trans*-アルケンを含む中員環は構造化学的にも極めて興味深い。*trans* アルケンを環内に有する中員環の面性不斉の研究は半世紀以上前の Cope の報告後ほぼ手つかずであったが、友岡(九大)が含酸素中員環アルケンの光学活性体の単離に成功して以来、彼らがその基礎化学的性質から化学変換まで幅広く研究展開してきた。光学活性体の調製法を含め *trans* アルケン中員環自体の合成法は非常に少なく、その構造化学的および合成化学的情報は極めて限られているのが現状である。このような研究背景から、いまだ中員環化合物の化学的理解や応用研究は不十分であり、中員環の有用性や実用性をさらに開拓・拡張・深化すべきと考えた。



2. 研究の目的

縮環化合物の開環的電子環状反応と *trans*-シクロアルカジエン中間体の安定性と面性不斉を精密に理解することにより、革新的な中員環の立体制御合成法の開発・確立と機能性物質創製を実践することを目標とする。これまでに集積した合成化学および生理活性物質創製の知見に立脚して、新たに以下の課題 ~ を立てた。

電子環状反応に基づく中員環合成法の確立と展開

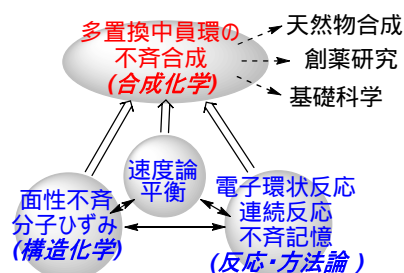
縮環シクロブテンの電子環状反応では、中員環の *trans,cis*-シクロアルカジエンが短寿命中間体として生じるが、逆反応が優先しエネルギー的に安定な原料系に戻る。中員環を捕捉するための不可逆プロセスとして、ジエン部を立体制御下で分子変換(捕捉)しう連続反応を探索し、多様な構造をもつ中員環合成が合成できることを実証する。特に、ひずんだ *trans*-アルケンの高反応性を活用する。縮環アゼチン(アザシクロブテン)などを基質とした反応を開拓し、複素中員環の新たな合成法の開発を行い新規医薬リード構造・医薬スキファオルドの創出を目指す。

不斉合成法の開拓(不斉転写、速度論的光学分割、触媒的不斉合成)

中員環 *trans* アルケンの面性不斉は単結合の回転障害に起因するアトロブ異性であり、不斉合成を実現するためにそのラセミ化寿命と反応速度論を精密に解明することを目標とする。さらに、面性不斉中間体を經由する不斉転写が十分効率的に行われる条件を明確にすることを目的とする。

分子ひずみをもつ生物活性天然物の合成および医薬リード化合物の探索

上記で見出した新規反応や分子特性をふまえて、生物活性天然物や有機材料となりうる化合物の合成を行い、中員環化合物ならびに関連化合物の利用価値を探究する。



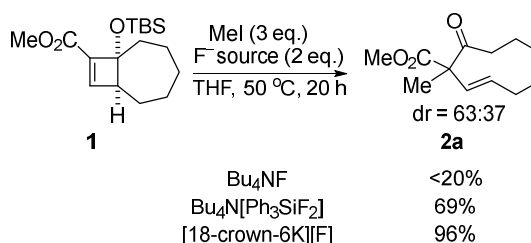
3. 研究の方法

中員環 *trans*-シクロアルケンの合成 1 の電子環状反応で生じる中間体ジエンに含まれるシリルエノールエーテルの反応性に着目し、フッ素試薬で脱シリル化を行い求核性の高いエノラートを生じさせアルキル化することで *trans*-シクロアルケンを捕捉することとした（化合物番号は後述の Scheme 1 参照）。また、複素中員環の合成を行うべく、我々がすでに報告しているイナミドとイミンの[2+2]環化付加に電子環状反応を組み合わせた反応の開発を検討した。

他感作用を示すプロトイルダン類 melleolide およびその類縁体の全合成 ナラタケ (*Armillaria mellea*) より抗菌活性を示す化合物として単離された melleolide (14) や数種の類縁体は、他の植物の成長に影響を与える作用（他感作用）を有することが最近明らかになった。これらの化合物群は5/6/4員環がL字型に縮環したプロトイルダン骨格を有しており、一般的なプロトイルダン化合物と比べ六員環部分や四員環部分の酸化度が高い傾向にある。我々は独自に開発した[2+2]環化付加を応用し、14と同じく他感作用を有する echinocidin D (15) の全合成に着手した（化合物番号は後述の Scheme 3 参照）。

4. 研究の成果

中員環 *trans*-シクロアルケンの合成 目的の化合物 **2a** を得るために最適な脱シリル化剤の検討を行った (Scheme 1)。TBAF を用いたところ、夾雑な多数の副生成物が生成したものの低収率で目的物 **2a** の生成が確認できた。より穏和な Bu₄N[Ph₃SiF₂] を用



Scheme 1. 脱保護剤の最適化

いたところ収率（69%）は向上し、[18-crown-6K][F]を用いることで目的物 **2a** を 96% 収率で得ることに成功した。なお、生成物 **2a** は中心性不斉を持ち、*trans*-アルケンに由来する面性不斉をあわせたジアステレオマー混合物として得られた。次に、中間体エノラートを捕捉する求電子剤の検討を Table 1 に示す。ベンジル化やメチルビニルケトン、アクリル酸エステルとの共役付加は高収率で生成物を与えた。収率に課題は残るものの求電子的フッ素化剤である Selectfluor[®] によるフッ素化も進行した。一方、アルデヒドへの付加反応では目的物は得られなかった。これは、第四級炭素構築という立体的な要因が考えられる。基質適用範囲の検討を Table 2 に示す。シクロブテン上の 2 位もしくは 3 位いずれかに置換基を有する基質 3,7 であっても反応は進行し、目的物 4,8 をそれぞれ中程度の収率で与えた。ただし、基質 7 の反応で高温条件が必要であったが、これは 3 位置換基の立体障害により電子環状反応が起こりにくかったためと考えられる。一般的に (*E*)-三置換アルケンを含む中員環の立体選択的合成は Grubbs 閉環メタセシス反応などでも困難であるが、本法では

E ⁺	Products (dr)	E ⁺	Products (dr)
BnBr	86% (63:37)	Selectfluor [®]	26% (74:26)
MVK	74% (60:40)	BrC ₆ H ₄ CHO	0% (-)

Table 1. 求電子剤の検討

Substrates	Products (dr)	Substrates	Products (dr)
3	4: 63% (85:15)	7	8: 71% (75:25) (1,4-dioxane, 100 °C)
5	6: 63% (83:17)	9	10: 62% (100:0)

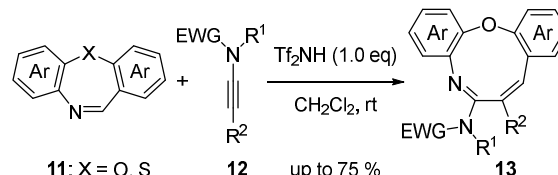
* general conditions : [18-crown-6K][F] 2eq, MeI 3eq, THF, 50 °C, 5~12 h

Table 2. 基質の検討

きわめて容易に合成できる点で価値が高い。より歪みの大きな三環性基質 **5** でも反応は進行し目的物 **6** を 63% 収率で与えた。さらに歪みの大きな *trans*-シクロオクテンの合成にも成功し、単一のジアステレオマー **10** が収率 62% で得られた。得られた化合物は面性不斉を持つことを明らかにでき、不斉合成に展開し成功している。

また、反応の中間体として電子環状開環ジエンを想定しているが、この化合物は非常に寿命が短く単離することは不可能であった。鋭意検討した結果、銀塩や白金塩を縮環シクロブテン基質と室温で混和しておく、ジエン-金属塩錯体を単離することに成功した。これにより、電子環状反応自体は室温で進行することが明らかになるとともに、中間体の構造的特徴を理解することができた。

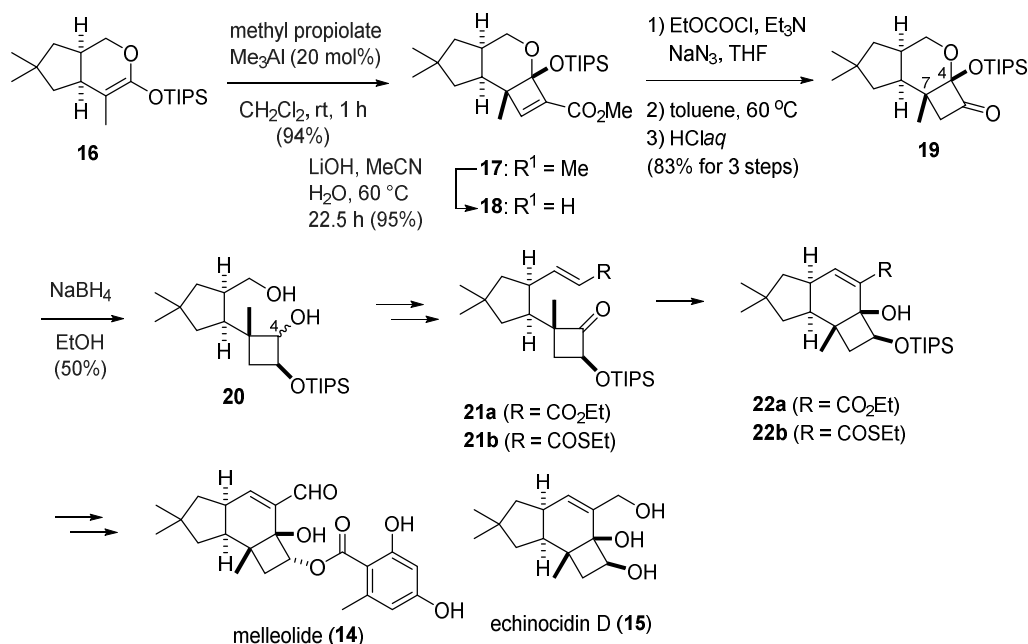
イナミドとイミンの連続的[2+2]環化付加 - 電子環状反応の開発では、ベンゾ縮環した 7 員環イミン **11** を用いた時、化学量論量のトリフルリミド (Tf₂NH) 存在下でイナミド **12** との反応が進行した。生成物 **13**



Scheme 2. Synthesis of medium-sized heterocyclic *cis*-cycloalkenes

の構造について解析したところ、予想に反して C=C および C=N 二重結合のどちらともシス配置であった (Scheme 2)。本研究で予期せぬアザ-*cis*-シクロアルケンが得られた理由は、分子ひずみが原因だと考えられ、詳細について現在検討中である。

他感作用を示すプロトイルダン類 melleolide およびその類縁体の全合成 二環性ケテンシリルアセタール **16** とプロピオール酸メチルの [2+2] 環化付加は収率よく進行し、シクロブテン **17** を得た。 **17** を加水分解して得られる **18** を Curtius 転位に続き加水分解することでシクロブタノン **19** へと変換した。 **19** にヒドリド還元剤を作用させることで、カルボニル基の還元、シリル基の転位、続くアセタールの還元的開環が連続的に進行することを見出し、ジオール **20** を得ることに成功した。 **20** の酸化と Horner-Wadsworth-Emmons 反応によって α,β -不飽和カルボニル化合物 **21** に導いた。分子内 Morita-Baylis-Hillman 反応によるプロトイルダン骨格の構築を検討したが、エチルエステル **21a** の場合では環化は進行しなかった。そこでエステルよりも電子求引性が高く、後の段階で容易にホルミル基へ変換できる α,β -不飽和チオエステル **22b** を用いて検討した結果、主要骨格の構築に成功した (Scheme 3)。その後 **14b** を



Scheme 3. Total synthesis of protoilludanes

官能基変換することで、melleolide および echinocidin D の全合成を達成した。合成過程で得た類縁体や誘導体について植物成長活性を評価したところ、いくつかの化合物で有望な結果が見られた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

1. Synthesis and biological evaluation of steroidal derivatives bearing a small ring as vitamin D receptor agonists, Arichi, N.; Fujiwara, S.; Ishizawa, M.; Makishima, M.; Hua, D. H.; Yamada, K.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3408-3411.
2. Synthesis of π -Extended Fluoranthenes via a KHMDS-Promoted Anion and Radical Reaction Cascade, Ogawa, N.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3327-3330.
3. Synthesis of Multi-substituted Cyclobutenes: Cyclic Strategy for (2+2) Cycloaddition of Ketene Silyl Acetals with Propiolates, Yamaoka, Y.; Ueda, M.; Yamashita, T.; Shimoda, K.; Yamada, K.; Takasu, K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2944-2947.
4. Total Synthesis of Phenanthroquinolizidine Alkaloid Cryptopleurine and Phenanthroindolizidine Alkaloid Tylophorine, Yamaoka, Y.; Taniguchi, M.; Yamada, K.; Takasu, K. *Heterocycles* **2018**, *97*, 292-305.
5. Synthesis and Properties of Tribenzocarbazoles via an Acid-Promoted Retro (2+2)-Cycloaddition of Azapropellanes, Ogawa, N.; Yamaoka, Y.; Takikawa, H.; Tsubaki, K.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7994-8002.
6. Silyl enol etherification by a TiF_4 /amine co-catalytic system for minimizing hazardous waste generation, Kurahashi, K.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *React. Chem. Eng.* **2018**, *3*, 626-630.

〔学会発表〕(計13件)

1. 高須清誠、小川直希、山岡庸介、山田健一、シクロブタンの新奇反応を利用したジベンゾ [j,l]フルオランテンの合成、第27回基礎有機化学討論会、口頭、2016.9.1-3 (広島)
2. 山岡庸介、谷口麻理枝、早阪茉奈美、山田健一、高須清誠、シクロブタノールの新奇反応を活用したチロホリン類の合成、第58回天然有機化合物討論会、ポスター、2016.9.14-16 (仙台)
3. 高須清誠、分子ひずみの付加と解消を利用する有機合成、平成28年度有機合成化学北陸セミナー、口頭(招待)、2016.10.7-8 (金沢)
4. Tomohiro Ito, Ken-ichi Yamada, Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu, Synthesis of Medium-sized trans-Cycloalkenes by Domino 4p-Electrocyclization - Alkylation of Fused Cyclobutenes, The Tenth International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), poster, 2016.11.18-19 (兵庫)
5. 高須清誠、プロトイルダン型セスキテルペンの合成研究、日本農芸化学会2017大会、口頭(招待)、2017.3.17-20 (京都)
6. 下田和摩、植田幹、山岡庸介、山田健一、高須清誠、アレロパシー活性を示す melleolide の合成研究、第15回次世代を担う有機化学シンポジウム、口頭、2017.5.26-27 (東京)
7. Norihito Arichi, Yousuke Yamaoka, Ken-ichi Yamada, Kiyosei Takasu, An Arylative Ring Expansion Cascade of Fused Cyclobutenes, 26th ISHC Congress, oral, 2017.9.3-8 (Germany)
8. Kiyosei Takasu, Total Syntheses of Cyclobutane-containing Natural Products, 7th Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists, Oral (invited), 2017.10.8-11 (Shanghai).
9. 小川直希、山岡庸介、瀧川紘、山田健一、高須清誠、オキサプロペランを利用した多環芳香族炭化水素の合成、第47回複素環化学討論会、口頭、2017.10.26-28 (高知)
10. 伊藤智裕、山田健一、瀧川紘、山岡庸介、高須清誠、電子環状反応を利用した trans-シクロアルケンの新規合成法とその応用、第43回反応と合成の進歩シンポジウム、口頭、2017.11.6-7 (富山)
11. 山岡庸介、山崎大資、篠崎麻紀子、山田健一、瀧川紘、高須清誠、イナミドとの連続反応によるスピロインドリン骨格の構築、第38回有機合成若手セミナー、ポスター、2018.8.6 (西宮)

12. 下田和摩、山岡庸介、瀧川紘、山田健一、高須清誠、植物の成長を制御するプロトイルダン類の合成、第 60 回天然有機化合物討論会、ポスター、2018.9.26-28 (久留米)
13. 高須清誠、分子ひずみの付加と解消を利用する有機合成～シクロブタン、シクロブテンの化学の発掘～、金沢大学薬学シンポジウム 2018、口頭 (招待)、2018.10.15 (金沢)

〔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〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名： 服部明
ローマ字氏名： Akira Hattori
所属研究機関名： 京都大学
部局名： 大学院薬学研究科
職名： 准教授
研究者番号 (8 桁)： 50300893

研究分担者氏名： 山岡庸介
ローマ字氏名： Yousuke Yamaoka
所属研究機関名： 京都大学
部局名： 大学院薬学研究科
職名： 助教
研究者番号 (8 桁)： 60624723

(2)研究協力者

研究協力者氏名： 下田和摩
ローマ字氏名： Kazuma Shimoda

研究協力者氏名： 伊藤智裕
ローマ字氏名： Tomohiro Ito

研究協力者氏名： 小川直希
ローマ字氏名： Naoki Ogawa

研究協力者氏名： 堤正貴
ローマ字氏名： Masaki Tsutsumi

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、研究者個人に帰属されます。