

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：32670

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08222

研究課題名(和文)三環性フムラノライド類の効率的合成法の開発と構造活性相関

研究課題名(英文) Development of efficient synthetic method of tricyclic humulanolides and structure-activity relationship

研究代表者

阿部 秀樹 (ABE, Hideki)

日本女子大学・理学部・教授

研究者番号：00328551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：三環性フムラノライド類の構造活性相関研究を目指し、それらの効率的な合成法の開発に取り組んだ。2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを出発物質として、Z-不飽和エステルを有するアルデヒドを合成したのち、ラジカル環化反応を行い二環性ラクトンを得た。次いでラクトンカルボニル位へのブテニル基の導入等により2種の側鎖を構築し、異性化反応を行い立体化学を整えた。最後に閉環メタセシスによる八員環の構築と続く接触水素化により wilfolide B の最初の全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回確立した三環性フムラノライド wilfolide B の全合成経路は、類似した三環性化合物の合成を可能とするため、今後構造活性相関研究への展開を期待させる成果が得られたものと考えている。またそこから生まれる新しい知見は、フムラノライド類の利用価値を判別するための材料の1つになるものと思われることから、今回の成果は非常に意義深い成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：With the aim of studying the structure-activity relationship of humulene-based tricyclic fumulanolides, development of an efficient synthetic method for them. After synthesizing an aldehyde having a Z-unsaturated ester from 2,2-dimethyl-1,3-propanediol as a starting material, the radical cyclization using samarium iodide afforded the bicyclic lactone. Then, two types of side chains were constructed for the bicyclic lactone via introduction of a butenyl group at the lactone carbonyl position, and an isomerization was performed to adjust the stereochemistry. Finally, the construction of the 8-membered ring by ring closing metathesis followed by catalytic hydrogenation allowed us to achieve the first total synthesis of wilfolide B.

研究分野：化学系薬学

キーワード：三環性フムラノライド wilfolide B ラジカル環化反応 異性化反応 閉環メタセシス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ごく最近、キョウチクトウ科カモメヅル属植物 *Cynanchum wilfordii* から興味深い構造を有する化合物が2種単離された。<sup>①</sup> 八員環、五員環及び  $\gamma$ -ラクトンからなる特異な三環性化合物は、wilfolide A (1) および B (2) と命名された (図1)。同様の三環性骨格を有する化合物として、asteriscanolide (3)<sup>②</sup>、6,7,9,10-tetradehydroasteriscanolide (4)<sup>③</sup>、naupliolide (5)<sup>④</sup> および aquatolide (6)<sup>⑤</sup> の4種が知られており、これらはすべてフムラノライドと呼ばれるフムラン誘導体である (なお、申請直後に新たに asteriscanolidenol<sup>⑥</sup> が単離された)。

不思議なことに、これら特異な構造を有するフムラノライド類の生物活性の有無に関する報告例は知られておらず、wilfolide 類のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性が唯一報告されているのみである。

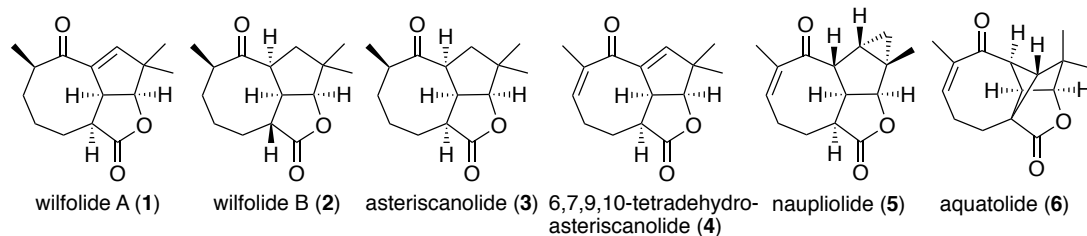


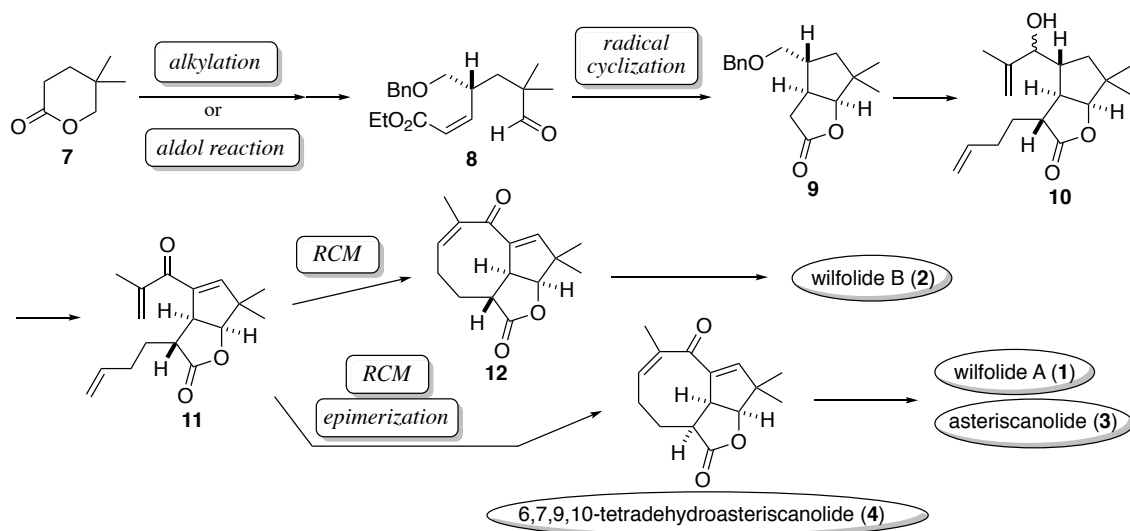
Figure 1. フムラノライド類の構造式

ところで著者は既に、前述のフムラノライド類のうちシクロプロパン環を有する四環性セスキテルペンラクトン naupliolide (5) のラセミ全合成を達成している。<sup>⑦</sup> その合成経路は Simmons-Smith 反応によるシクロプロパン環の構築、ラジカル環化反応による三環性ラクトンの立体選択的合成、さらにラクトン  $\alpha$  位の異性化と閉環メタセシス反応により八員環の構築を鍵段階としており、他のフムラノライド類の合成へも展開可能な合成経路である。

他にも、多環性天然物の効率的合成経路の確立や、共通中間体を用いた三環性アルカロイド類の効率的な短工程合成法の開発に成功している。

### 2. 研究の目的

既に確立している naupliolide の合成経路を展開し、三環性フムラノライド類4種の網羅的全合成を目的に研究を行う (スキーム1)。はじめに、ラジカル環化反応を用いた二環性ラクトンの立体選択的合成の検討を行う。次いで二環性ラクトンより誘導したトリエンオンを共通中間体として、閉環メタセシス反応 (11 $\rightarrow$ 12) または異性化を伴った閉環メタセシス反応 (11 $\rightarrow$ 4) による八員環の構築、続く接触水素化を行うことで、フムラノライド類の効率的ダイバージェント合成経路の確立を行う。



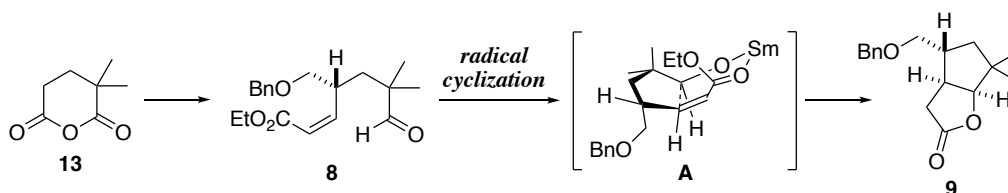
Scheme 1. フムラノライド類の合成計画

さらに合成序盤のアルキル化またはアルドール反応を不斉反応とすることで、光学活性体の合成へと展開を図るとともに、合成したフムラノライド類を用い生物活性試験を実施する。

### 3. 研究の方法

これまで得ている知見を基に、ラジカル環化反応による二環性ラクトンの合成を行った後、閉環メタセシス反応を用いた三環性骨格の構築について検討し、フムラノライド類4種の全合成を行う。さらに、合成した4種のフムラノライド類及び三環性合成中間体について、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性および腫瘍細胞増殖抑制活性の検討を行う。

すなわち既に達成している **naupliolide** の合成経路を参考にし、*Z*-不飽和エステル **8** のラジカル環化反応による立体選択的な二環性ラクトン **9** の合成を行う (スキーム 2)。ラジカル環化反応は、これまでの知見より、遷移状態 **A** を経由して進行し、二環性ラクトン **9** が立体選択的に得られることが想定される。



Scheme 2. 二環性ラクトンの合成計画

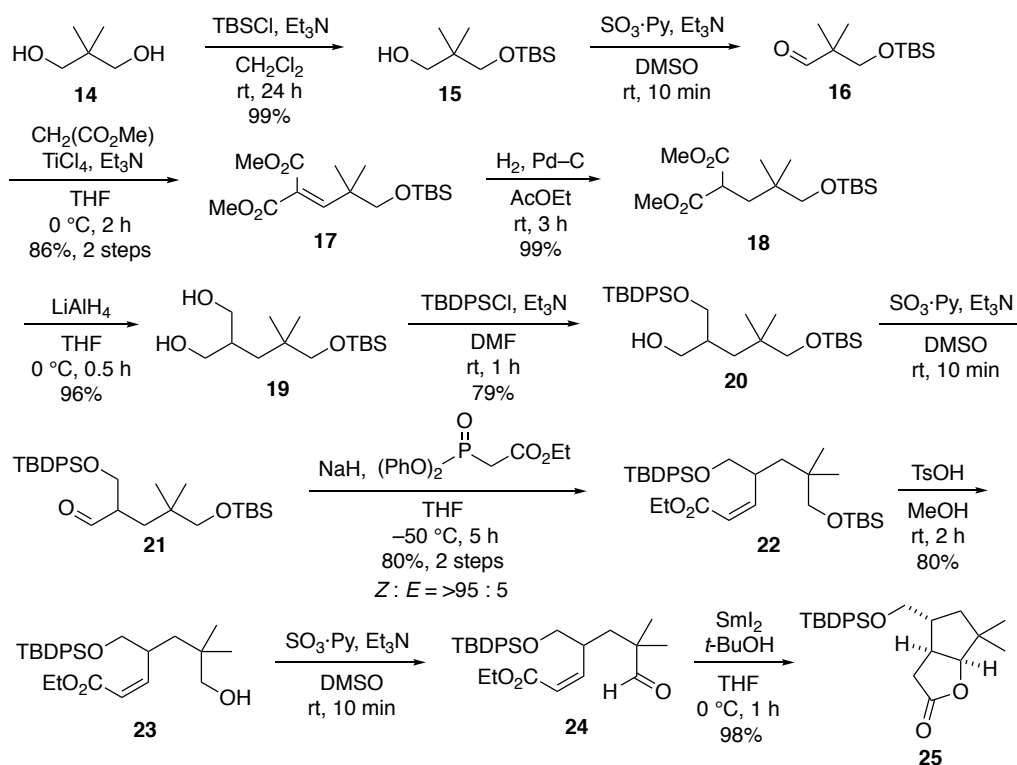
次いで上記スキーム 1 に示したように側鎖の導入と、続く閉環メタセシス反応について検討し、効率的な三環性骨格の構築と続くフムラノライド類の全合成を目指す。確立した合成経路を不斉合成へと展開し、4種のフムラノライド類の両エナンチオマーの不斉全合成を行う。

さらに合成中間体を含めた全三環性化合物について生物活性試験を行い、三環性化合物の構造活性相関について検討する。

#### 4. 研究成果

はじめに上記合成計画に従い、2,2-ジメチルグルタル酸無水物 (**13**) を出発物質として二環性ラクトンへの誘導を試みたが、ラジカル環化反応前駆体へ至る段階において、収率よく目的物を得ることができなかつたため、2,2-ジメチルグルタル酸無水物を出発物質とする経路を断念した。

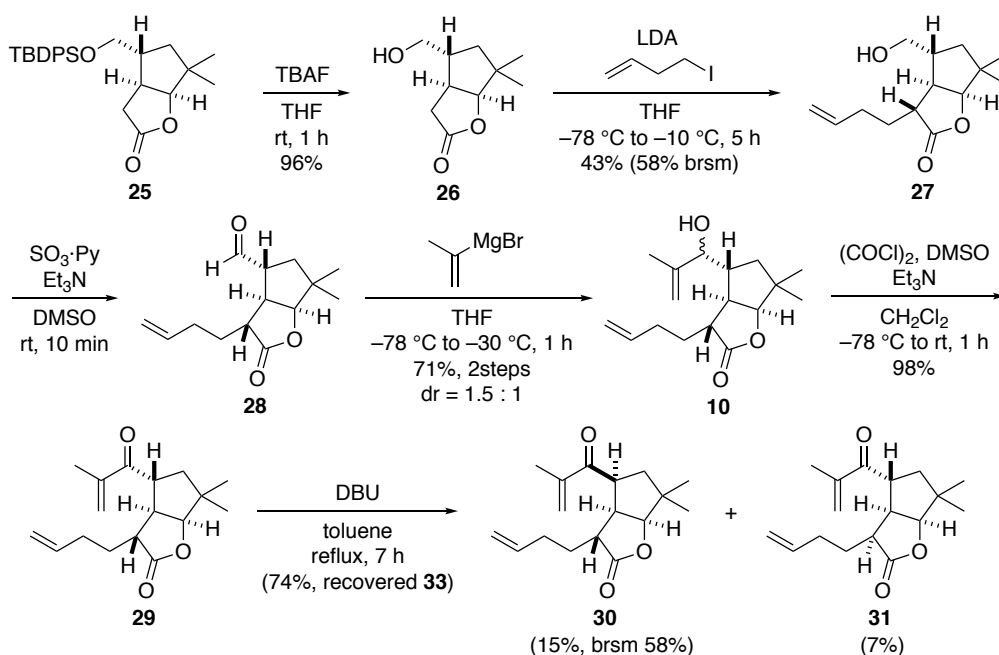
そこで2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール (**14**) を出発物質とした合成経路を立案し、検討を行った (スキーム 3)。すなわち、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール (**14**) の片方の水酸基を保護したのち、酸化と続く Knoevenagel 縮合により不飽和ジエステル **17** を得た。次いで接触水素化による二重結合の還元、続く  $\text{LiAlH}_4$  を用いたジエステルの還元二段階の還元によりジオール **19** へと変換したのち、モノ TBDSO 化、酸化、および *Z*-選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行い、*Z*-不飽和エステル **22** を得ることができた。さらに脱 TBS 化と続く酸化によりアルデヒドとしたのち、よう化サマリウムを用いたラジカル環化反応を行ったところ、目的とする二環性ラクトンを収率 98% で得ることができた。本経路はいずれの反応も高収率で生成物が得られ、グラムスケールでの実施も可能であったことから、二環性ラクトンを安定的に供給可能な合成経路の確立に成功した。



Scheme 3. 二環性ラクトンの新規合成経路

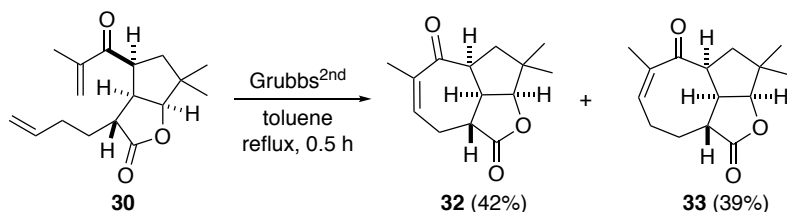
次に得られた二環性ラクトンに対し、側鎖の導入を試みた (スキーム 4)。はじめに TBDSO 体 **25** に対するラクトン  $\alpha$  位ブテニル化を試みたが、TBDSO 基の高さから反応が全く進行

しないか、分解反応が進行するのみであった。そこで脱 TBDPS 化により得られたアルコール **26** に対する反応を検討したところ、LDA およびよう化ブテニルを用いることで収率 43% で目的とするブテニル体 **27** を単一の立体異性体として得ることができた。この際出発物質の回収が認められたことから、反応時間の延長や温度条件等を検討したが分解反応が進行するのみで収率の向上には至らなかった。次にシクロペタン環上の側鎖を伸長するために、アルコールの酸化、続く Grignard 反応を行い、アリルアルコール **10** を 2 工程収率 71%、1.5:1 のジアステレオ選択性で得ることができた。さらに生じた水酸基を酸化することで、合成の鍵化合物の一つであるエノン **29** へ誘導した。得られたエノン **29** を用い、当初予定していた伊藤-三枝酸化によるシクロペタン環内への二重結合の導入を試みたものの、第一段階であるシリルエノールエーテル化において二環性ラクトン部の分解反応などが進行し複雑な混合物が得られるのみであった。そのためエノン側鎖の異性化反応について検討を行った。種々の塩基を用い、様々な反応条件を試みたところ、DBU 存在下 toluene 中加熱還流することでエノン側鎖のみが異性化した目的物 **30** を収率 15% で、ブテニル側鎖のみが異性化した望まない化合物 **31** を 7% の収率で得た。この反応において反応時間を延長すると、出発物質の回収率の低下は認められるものの、分解反応が進行したため生成物の収率向上には至らなかった。



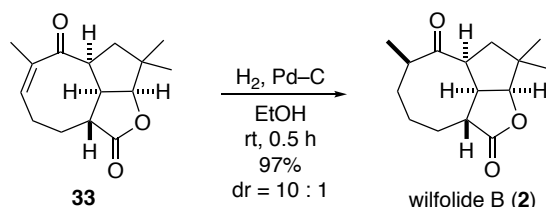
Scheme 4. 側鎖部の構築

次いで閉環メタセシスによる八員環の構築について検討を行った (スキーム 5)。入手容易なメタセシス触媒のほぼ全てについて検討を行ったところ、第二世代 Grubbs 触媒が最も良い結果を与え、toluene 還流条件下所望の立体化学を有するエノン **30** からは望む八員環環化体 **33** が収率 39%、望まない七員環環化体 **32** が 42% の収率で得られた。一方、望まない立体化学を有するエノン **31** の反応では、八員環環化体が収率 61% と主生成物で得られ、七員環環化体の収率は 33% であることも確認している。



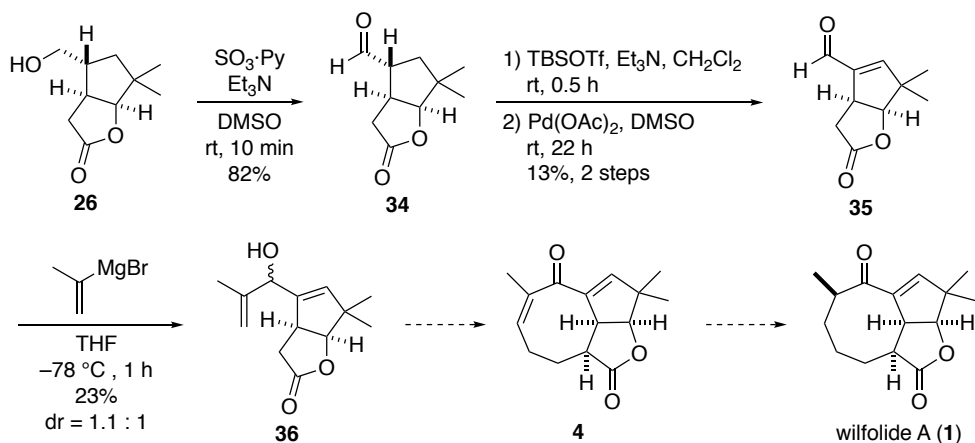
Scheme 5. 閉環メタセシスによる八員環の構築

最後に三環性化合物 **33** を接触還元にし、wilfolide B (**2**) を立体選択的に得ることができた (スキーム 6)。得られた化合物 **2** の各種スペクトルデータは文献記載値と完全に一致したことから、wilfolide B の最初の全合成を達成することができた。



**Scheme 6.** (±)-Wilfolide B の全合成

次いで合成中間体より 6,7,9,10-tetrahydroasteriscanolide (4) および wilfolide A (1) への誘導を検討した。先の検討においてエノン 29 に対する二重結合の導入は不成功に終わっていた。そこで2種の側鎖部位を構築する前に二重結合を導入することにした(スキーム 7)。すなわちアルコール 26 を酸化してアルデヒド 34 としたのち、伊藤-三枝酸化の検討を行った。シリル化剤として TMSOTf を用いた場合、シリルエノールエーテルの安定性に難があり大半の出発物質を回収する結果となったが、TBSOTf を用いた TBS エノールエーテルを経由する反応においては比較的安定にシリルエノールエーテルが得られることが判明した。そこで直ちに Pd(OAc)<sub>2</sub> を作用させ伊藤-三枝酸化を行ったところ、所望の位置に二重結合が導入されたエナール 35 を低収率(2工程収率 13%)ながら得ることができた。さらに得られたエナール 35 に対し、isopropenylmagnesium bromide による Grignard 反応を行い、アリルアルコール 36 をほぼ 1:1 のジアステレオマー比で得ることができた。このように二重結合の導入および炭素鎖の伸長反応の検討が不十分のままであり、その後の工程を検討するには至らなかったが、今後さらに検討を重ねる予定である。



**Scheme 7.** Wilfolide A の合成へ向けた検討

また、これまでの合成した三環性化合物を用い、生物活性試験を検討する予定である。

<引用文献>

- ① J.-L. Li, Y. Fu, H.-Y. Zhang, W.-M. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6503–6505.
- ② A. San Feliciano, A. F. Barrero, M. Medarde, J. M. Miguel del Corral, A. Aramburu, A. Perales, J. Fayos, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2369–2372.
- ③ S. El Dahmy, J. Jakupovic, F. Bohlmann, T. M. Sarg, *Tetrahedron* **1985**, 41, 309–316.
- ④ M. Akssira, F. Mellouki, A. Salhi, H. Alilou, A. Saouf, F. El Hanbali, J. F. Arteaga, A. F. Barrero, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6719–6721.
- ⑤ (a) A. San Feliciano, M. Medarde, J. M. Miguel del Corral, A. Aramburu, M. Gordaliza, A. F. Barrere, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2851–2854. (b) M. W. Lodewyk, C. Soldi, P. B. Jones, M. M. Olmstead, J. Rita, J. T. Shaw, D. J. Tantillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18550–18553.
- ⑥ J. Triana, J. L. Eiroa, M. Morales, F. J. Perez, I. Brouard, J. Quintana, M. Ruiz-Estévez, F. Estévez, F. León, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 1292–1297.
- ⑦ H. Abe, T. Morishita, T. Yoshie, K. Long, T. Kobayashi, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3795–3798.

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 Abe Hideki, Sato Saki, Oishi Wakana, Tamura Mei, Kobayashi Toyoharu, Ito Hisanaka	4. 巻 60
2. 論文標題 Total synthesis of the tricyclic humulanolide wilfolide B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 2059 ~ 2062
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.06.058">https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.06.058</a>	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤咲、阿部秀樹、田村芽生、小林豊晴、伊藤久央
2. 発表標題 三環性フムラノライド Wilfolide B の全合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤咲、阿部秀樹、大石若奈、小林豊晴、伊藤久央
2. 発表標題 三環性フムラノライド Wilfolide B の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----