

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790020

研究課題名 (和文) 連続した四級不斉炭素を有する天然物の効率的合成法の開発

研究課題名 (英文) Development of efficient synthetic method for the natural product possessing sequential chiral quaternary carbons.

研究代表者

河井 伸之 (KAWAI NOBUYUKI)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10411034

研究成果の概要 (和文)：連続した四級炭素を有する天然物プラテンシマイシンとシマラク トンのビスクロラクトン部分の合成に着手した。前者では、ジエン部分にはシクロペンタン 環、ジエノフィル部分に 3 置換アルケンを有する環化前駆体を合成し、200°C に加熱すること で、望む四級炭素を有する三環性化合物を高い選択性で得ることが出来た。後者では、ラク トン体に対して渡間的環化反応により望む立体化学を有するシクロペンタン環化合物を単一化合 物として得ることが出来た。

研究成果の概要 (英文)：Synthesis of platencimycin and bicyclic lactone unit of shimalacton possessing sequential quaternary carbons was investigated. In the former, the tri cyclic compound possessing the desired quaternary carbon was obtained with a high selectivity by heating the precursor which consists the diene unit possessing cyclopentane and the dienophile unit possessing tri-substituted alkene at 200 °C. In the latter, by utilizing transannular cyclization of the lactone, the cyclopentane derivative was obtained as a sole product with the desired stereochemistry.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総 計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学

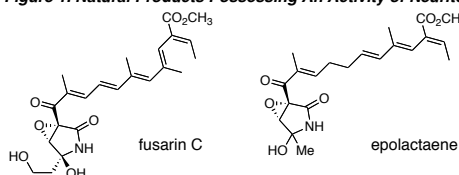
1. 研究開始当初の背景

長寿社会である現在の主要な社会的問題に 老化がある。老化のなかで、とりわけアルツ ハイマー型痴呆症は、現在決定的な治療法も なく科学が正面からとりあげるべき大事な問

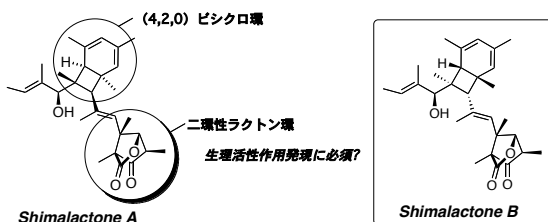
題である。その為、脳内神経繊維に関する研 究の進展が切望されている。神経細胞伸長促 進作用を有する天然物には、Epolactaene や Fusarin Cなどが報告されており (Gelderblom, W. C. A. et al., *J. Chem. Soc., Chem Commun.*

1984)、これらの化合物は、ポリエン部分と高度に酸化されたラクタム部分から構成されている。(Figure 1)

Figure 1. Natural Products Possessing An Activity of Neuritogenesis

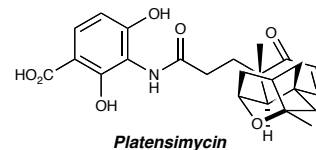


近年、沖縄の海綿より単離されたシマラクトン(Shimalactone)Aは、神経繊維芽細胞に対し、10mg/mlの濃度で伸長促進作用を示し、かつ特異な構造を有することから、多いに注目される。(Kobayashi, M. et al. *Tetrahedron*, 2005) この化合物は、[4, 2, 0]ビシクロ環と高度に歪んだ二環性ラクトンから構成されている。さらに、最近同海綿より単離されたシマラクトンBは、[4, 2, 0]ビシクロ環部分の立体化学が逆のジアステレオマーであるにも関わらず、シマラクトンAと同等の神経細胞伸長促進作用を有することが報告された。



一方、化学療法薬を使用していると、感受性を示す菌は死滅し、その抗生物質に非感受性の菌が増殖するようになる。セフェム系抗生物質やアミノグリコシド系抗生物質など、広域抗生物質を使用した際によくみられる症状で、交代菌としては肝炎桿菌、緑膿菌、MRSAなどの細菌のほかに、Candida およびAspergillusなどの真菌が多い。このような交代菌に有効な薬物が少ないので、菌交代症の治療は現在のところ、困難である。細菌の生存に必須な脂肪酸で、その生合成に携わる重要な因子に、アシル基運搬タンパク合成酵素 Fab Fがある。30年以上にわたる感染症治療薬の開発に、この Fab F を標的とした研究がおこなわれている。現在、Fab F を標的とした感染症治療薬として、セルレニンやチオラクトマイシンが用いられている。しかし、それらの酵素阻害活性は IC₅₀ 1.5-13 mg/ml、抗菌活性は MIC 64 mg/ml と低く、新たな強力な感染症治療薬が切望されている。2006年に、Singh らが単離したプラテンシマイシン(platensimycin)は、Fab Fの酵素阻害活性を有し、連続した四級炭素を環内にもつ構造

を有する。(S, B. Singh et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2006) 本化合物は、幅広い抗菌活性を有しながら、とりわけメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)とバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)に対して最小発育阻止濃度(MIC)が0.1-1.0 mg/mlと強力な阻害活性を有することから、多いに注目されている。

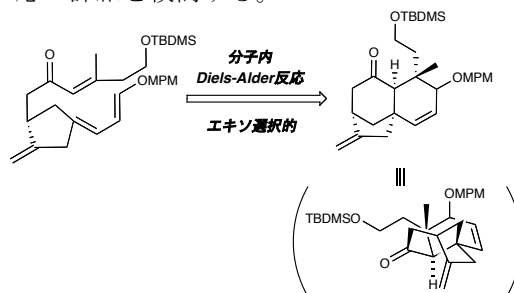


2. 研究の目的

興味深い生理活性及び複雑な構造を有する二つの天然物の構造活性相関を視野に入れた全合成及び誘導体合成そして作用発現の解明を目的として本研究を行う。シマラクトンAの部分構造をリード化合物として、細胞レベルから発現部位や機構を明らかにすることは、アルツハイマー病の治療に大きく貢献でき意義深いと考える。シマラクトンAの生理活性の発現にはビシクロラクトン部分が大きく寄与すると考えた。まず、この仮説が立証する為に、ビシクロラクトン部分を基本構造とする種々の重要な誘導体合成が容易な合成法の確立を行う。合成した誘導体の生理活性評価を進めながら、[4, 2, 0]ビシクロ環の新規合成法を開発し全合成を行う。一方、プラテンシマイシンは、連続した四級炭素を立体選択的分子内 Diels-Alder 反応により全合成を達成する。

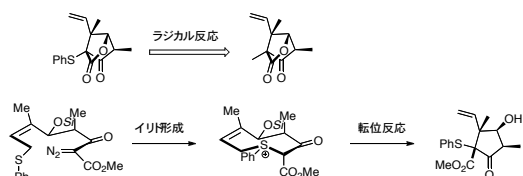
3. 研究の方法

(1) プラテンシマイシンの合成研究：最終化合物を二環性のデカリン体として見なすことで、申請者は Diels-Alder 反応による環化体を鍵化合物として考えた。すなわち、全ての炭素骨格を整えた後に、立体選択的なケトンの還元につづく分子内エーテル反応により、容易にテトラヒドロピラン環を有する最終化合物へと導けると考えた。分子内 Diels-Alder 反応では、立体反発を凌ぐ程の過酷な条件を必要とすることが想定される。また、選択性に関しては、可能な四成分の生成物のうち、望む環化体のみが得られると考えた。マイクロウェーブでの条件など、本反応の詳細を検討する。



環化前駆体は、キラルな 4-ヒドロキシシクロペンテノンよりジアステレオ選択的マイケル付加反応及び分子内ホーナーワドワースエモンズ反応を利用してケトンから幾何異性を制御しながらジエン部分を構築する。その後、数工程を経てジエノフィル部分を合成する。

(2)シマラク톤のビスシクロラクトン部分の合成：βケトエステルのα位に還元的にラジカル種を形成させ、アルキル化剤を作用させることで、連続した四級炭素を構築する合成手段を計画した。なお、基質としてラク톤体を選択することで、望む選択性で目的の反応が進行する。一方、四級炭素を含む連続した不斉炭素の構築は、α-アゾ、β-ケトエステルから触媒的環化反応を行い、環状アリルスルホニウムイリドを系由した(2,3)シグマトロピー転位反応を鍵反応とした合成をする。

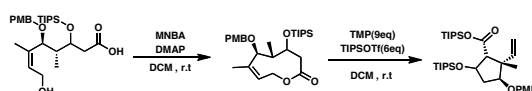


4. 研究成果

(1) プラテンシマイシンの合成研究：既知のシクロペンテノンにジアステレオ選択的マイケル付加反応によりジエノフィル部分に対応する側鎖を導入し、ケトンのカルボニル基を増反させジエンへと変換し Diels-Alder 反応前駆体を合成した。途中過程で、シクロペンタノンのケトン基に対して、Horner-Wadsworth-Emmons 反応で用いられる求核剤を種々の条件で作用させると脱離反応が進行する問題が生じた。種々検討した結果、ビニルマグネシウムを原料の溶液に滴下させることで付加反応を進行させ、転移を伴う3級アルコールの酸化を経て問題を解決することができた。分子内 Diels-Alder 反応は、前駆体の溶液を 200°C まで加熱することで進行し、四級炭素を有する三環性化合物が高い選択性で得られることを明らかにした。

(2)シマラク톤のビスシクロラクトン部分の合成：近年ユニークな反応性やキラル配位子を用いた不斉触媒的反応への応用の観点から、再注目されているジアゾ化合物からのカルベン錯体の形成とその反応を利用した方法を適用し検討した。α-アゾ-β-ケトエステルに種々の条件で環化反応を検討した結果、2 価の銅のヘキサフルオロアセトアセテート錯体が適していた。収率および選択性の向上を目指し、『フェニル

チオ基の硫黄原子の電子密度あげることで、イリド形成が促進される』という仮説を立て、ベンゼン環上に電子供与基を有する化合物を合成し環化反応を精査した。意図に反し、興味深いことに、シクロプロパン化が主として進行する結果を与えた。次に主としてβ-ケトエステルのα位でのアリル化反応を選択し、アリルエステルをエレクトロフィイルとした分子内環化反応を種々検討した。その結果、渡間的アイルランドクライゼン転位反応により低収率ながら望む立体を有するシクロペンタン環化合物を単一化合物として得ることが出来た。



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) Lewis acid-catalyzed intramolecular amination via 1,3-chirality transfer. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 6580-6583. 査読：有 Nobuyuki Kawai, Ryuzou Abe, Jun'ichi Uenishi
- 2) An efficient Synthesis of 2- and 2,6-Substituted Piperidines Using Pd^{II}-Catalyzed 1,3-Chirality Transfer Reactions. *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 244-253. 査読：有 Sudhir M. Hande, Nobuyuki Kawai and Jun'ichi Uenishi
- 3) Stereochemistry and Mechanistic Study of Intramolecular Pd^{II}-Catalyzed Oxypalladation and 1,3-Chirality Transfer Reactions. *Chem. Asian J.*, 2008, 3, 473-484. 査読：有 Jun'ichi Uenishi, Yogesh S. Vikhe, Nobuyuki Kawai

[学会発表] (計 15 件)

- 1) Nobuyuki Kawai, Mika Matsuda, Ryuzou Abe, Jun-ichi Uenishi: 1,3-Chirality Transfer on Lewis Acids Catalyzed Intramolecular Amino Substitution. The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (Kyoto), 2010. 5.

- 2) 松田 望花, 阿部 隆三, 河井 伸之, 上西 潤一: Bi(OTf)₃を触媒とする光学活性テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成 日本薬学会第130年会(岡山), 2010. 3.
- 3) 藤倉 悠平, 河井 伸之, 上西 潤一: 2価Pd触媒によるドミノ型環化反応 日本薬学会第130年会(岡山), 2010. 3.
- 4) 河井 伸之, 阿部 隆三, 松田 望花, 上西 潤一: 触媒的分子内1,3-不斉転写反応による窒素環化合物の合成『難病克服を目指した分子基盤創薬科学の開拓 成果発表会』(京都), 2010. 3.
- 5) 藤倉 悠平, 河井 伸之, 上西 潤一: 2位2'位で連結された光学活性 THF, THP 環化合物の合成『難病克服を目指した分子基盤創薬科学の開拓 成果発表会』(京都), 2010. 3.
- 6) 松田 望花, 阿部 隆三, 河井 伸之, 上西 潤一: 光学活性テトラヒドロイソキノリン誘導体の新規合成法の開発『難病克服を目指した分子基盤創薬科学の開拓 成果発表会』(京都), 2010. 3.
- 7) 畑中 惇志, 河井 伸之, 上西潤一: 分子内環化によるシクロペンタン環の合成『難病克服を目指した分子基盤創薬科学の開拓 成果発表会』(京都), 2010. 3.
- 8) Nobuyuki Kawai, Ryuzou Abe, Mika Matsuda, Sudhir Mahadeo Hande, Jun-ichi Uenishi: 1,3-Chirality Transfer on Lewis Acids Catalyzed Intramolecular Amino Substitution. 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11) (Kyoto), 2009. 11.
- 9) 河井 伸之, 阿部 隆三, 松田 望花, Sudhir Mahadeo Hande, 上西 潤一: ルイス酸触媒によるキラルな2級アリルアルコールへの窒素求核剤の分子内SN²'反応 第35回反応と合成の進歩シンポジウム(金沢), 2009. 11.
- 10) Nobuyuki Kawai, Ryuzou Abe, Mika Matsuda, Sudhir Mahadeo Hande, Jun-ichi Uenishi: 1,3-Chirality Transfer on Lewis Acids Catalyzed Intramolecular Amino Substitution. 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11) (Kyoto), 2009. 11.
- 11) 河井 伸之, 阿部 隆三, 松田 望花, 上西 潤一: 1,3-不斉転写を伴う触媒的環化反応による光学活性な1位置換テトラヒドロイソキノリンの合成研究 第59回日本薬学会近畿支部大会(大阪), 2009. 10.
- 12) 阿部 隆三, 松田 望花, 河井 伸之, 上西 潤一: ビスマストリフラートを触媒としたキラルなアリルアルコールへの立体選択的分子内直接アミノ置換反応 第36回有機反応懇談会(神戸), 2009. 8.
- 13) Yogesh S. Vikhe, Nobuyuki Kawai, Jun'ichi Uenishi: Stereochemistry and mechanistic study of intramolecular Pd^{II}-catalyzed oxypalladation and 1,3-chirality-transfer reaction. International Symposium on Integrated Medicinal Science (Kyoto), 2008. 12.
- 14) Takuya Iwamoto, Nobuyuki Kawai, Jun'ichi Uenishi: Total synthesis of (-)-zampanolide. International Symposium on Integrated Medicinal Science (Kyoto), 2008. 12.
- 15) Sudhir M. Hande, 河井 伸之, 上西 潤一: Asymmetric synthesis of (+)- and (-)-coniine. 第58回日本薬学会近畿支部大会(神戸), 2008. 10.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河井 伸之 (KAWAI NOBUYUKI)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10411034