

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06458

研究課題名(和文) 生合成経路を模倣する生物活性メロテルペノイドの全合成研究

研究課題名(英文) Studies on the synthesis of bioactive meroterpenoids through a biomimetic transformation

研究代表者

中村 精一 (Nakamura, Seiichi)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授

研究者番号：90261320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：生体内で起こっている化学変換(ポリエン環化反応)を模倣して、顕著な生物活性を示す天然物を合成する方法を検討した。触媒的不斉還元を利用することにより、基質となるエポキシアリルシランを従来より短工程で合成できることが分かった。様々な基質を調製してポリエン環化反応を行い、橋頭位近傍にある置換基の影響を明らかにした。生成物である架橋三環性化合物に対して閉環メタセシスなどの化学変換を行い、全合成まであと数工程となる化合物を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリエン環化反応は従来、ステロイドなどに見られる多環式縮合環の構築で威力を発揮してきた。一方、私たちは同反応で架橋構造をもつ多環式骨格を構築できることを明らかにしていたが、本研究によりその骨格構築法の実用性を示すことができた。本研究で合成法を確立した化合物群と同一の骨格をもつ化合物は抗腫瘍活性をはじめとする顕著な生物活性をもつが、天然からの供給量がわずかなため、活性の全貌が明らかにされているとは言い難い。本研究は同化合物群の創薬への展開を後押しするものである。

研究成果の概要(英文)：We have investigated a method for the synthesis of bioactive natural products, in which a biomimetic transformation (polyene cyclization reaction) is used as a key step.

It was found that the use of catalytic asymmetric reduction could shorten the synthetic route to the epoxyallylsilane, the substrate for the polyene cyclization reaction. We also clarified the effects of substituents near the bridgehead position on the polyene cyclization reaction. The bridged tricyclic compound obtained was successfully converted to the compound, which needs a few more steps for the total synthesis, by chemical transformations involving ring-closing metathesis.

研究分野：有機合成化学

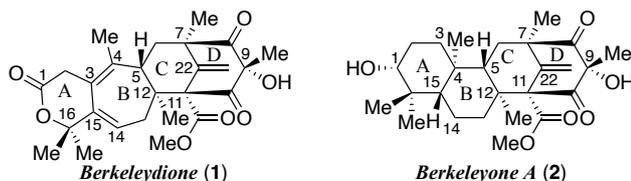
キーワード：メロテルペノイド 架橋多環式骨格 ポリエン環化反応 エポキシアリルシラン 触媒的不斉還元

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1994年にネオオースチンが報告されたことを皮切りに、トリシクロ[7.3.1.0^{2,7}]トリデカン骨格をもつ架橋四環性化合物およびその類縁体が多数単離・構造決定されている。一部の化合物にはカスパーゼ-1阻害やマトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (MMP-3)阻害など、顕著な生物活性が認められており、パークレーオン(1)が肺がん細胞株 NCI-H460 に対する選択毒性 (GI₅₀=0.4 μM)を示すこともあり、創薬資源として注目すべき化合物群である。パークレーオン A (2)のみ、Maimone ら (*J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14868)、Newhouse ら (*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1790)によってラセミ体での全合成が達成されていたが、光学活性体の合成は報告されていなかった。

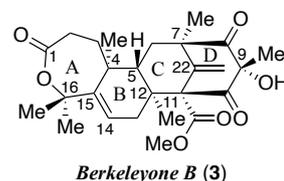
(その後、2021年中頃になって、光学活性体としてのパークレーオン A (2)の全合成が Li らにより報告された (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 14869).)



2. 研究の目的

ポリエン環化反応はこれまで、ステロイドなどに見られる多環式縮合環の構築で威力を発揮してきた。一方で、長い歴史をもつにもかかわらず、架橋構造を含む多環式骨格構築を同反応で実現した例は皆無であった。我々はモデル実験において、トリシクロ[7.3.1.0^{2,7}]トリデカン骨格をポリエン環化反応で構築可能なことを明らかにしている (*Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17605)。そこで、本研究ではこの反応を実践的に利用し、これまで全合成が全く報告されていないパークレーオン B (3)の初めての全合成を目指すことにした。

上述したように、同化合物群は抗腫瘍活性をはじめとする顕著な生物活性をもっており、創薬化学の面からも興味深い化合物群である。しかし、天然からの供給量がわずかなため、活性の全貌が明らかにされているとは言い難い。また、現時点で構造活性相関研究は全く行われていない。全合成ルートを開発することで、構造活性相関および活性発現機構解明研究へ道を拓くことを目的とした。



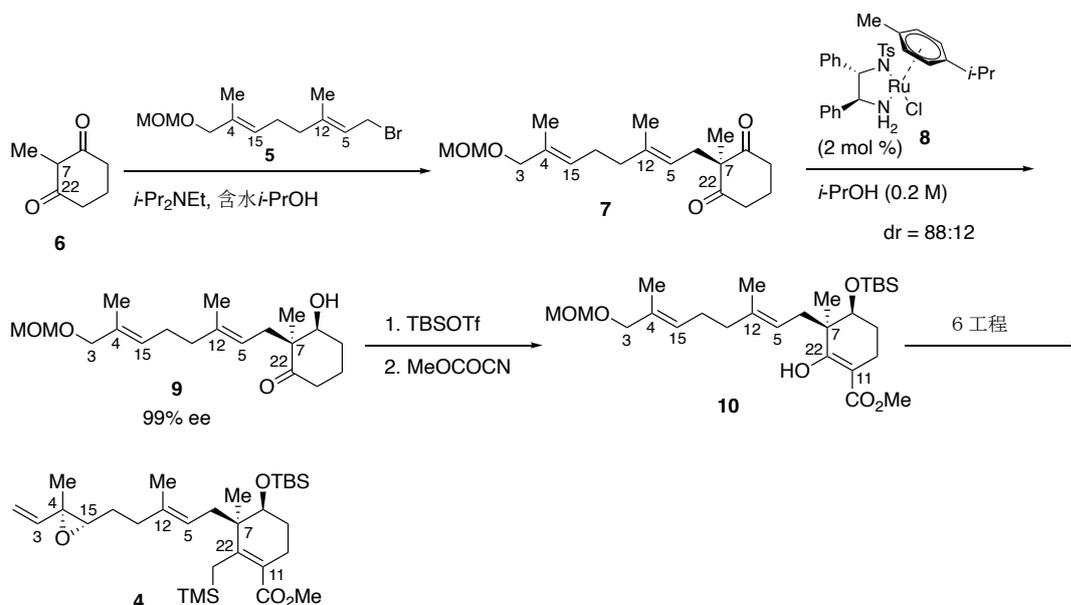
3. 研究の方法

上述したモデル実験で基質として用いたエポキシアリルシランは、パン酵母による不斉還元反応を利用することでほぼ単一の鏡像異性体として調製可能であった。しかし、調製にきわめて多段階を要する問題が指摘されていた。そこで、全合成のために用いるエポキシアリルシランの短工程合成法の開発をまず行う。また、ポリエン環化反応によりパークレーオン類がもつビシクロ[3.3.1]ノナン骨格を構築する場合、架橋部と求電子性アルケン部位との立体反発が問題となる。そこで、橋頭位(C7位)に隣接する位置に導入する置換基の種類およびその立体化学が環化反応に及ぼす影響について明らかにし、最適な置換様式を確定する。その後、ポリエン環化反応で得られる架橋三環性化合物をパークレーオン B (3)に変換する方法を検討する。

4. 研究成果

(1) エポキシアリルシランの短工程合成法の開発

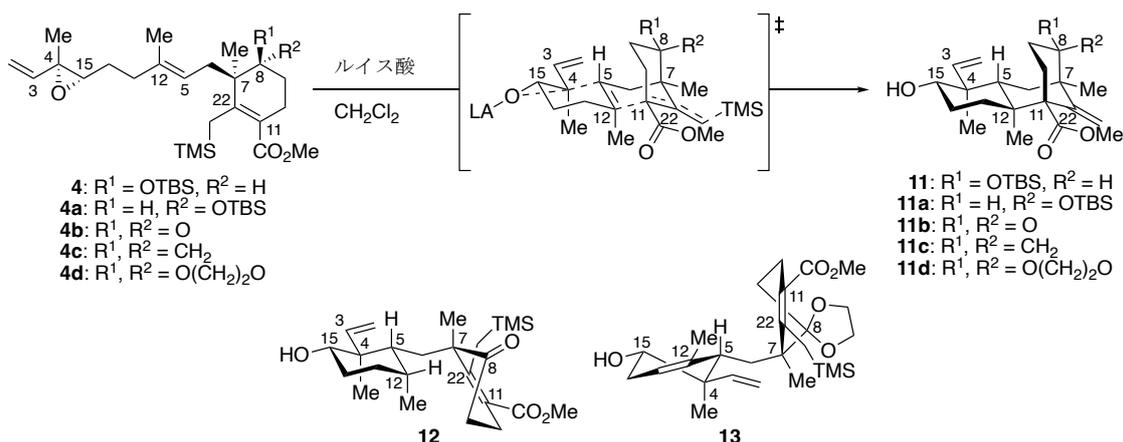
鍵反応に用いるエポキシアリルシラン **4** の短工程合成法の開発に着手した。はじめに、グラニオールより容易に調製可能なアリルブロミド **5** を用いて 2-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオン (**6**) のアルキル化を試みた結果、含水 2-プロパノール中、塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用いるとよいことがわかった。続いて 1,3-ジケトン **7** の不斉還元を行い、光学活性ジアミン誘導体が配位したルテニウム触媒 **8** を用いて水素転移型還元を行うと、目的の立体異性体 **9** が 88:12 のジアステレオ選択性、99%の鏡像異性体過剰率で見出された。生じた水酸基をシリル化した後、Mander 試薬によるメトキシカルボニル基の導入、クロスカップリングによるアリルシラン部の構築、Sharpless 不斉エポキシ化による側鎖部アルケンのエポキシドへの変換など 7 工程を経て鍵反応の基質となるエポキシアリルシラン **4** を合成することができた。従来の 18 工程から 10 工程へ、工程数を大幅に短縮できた。



(2) 橋頭位(C7 位)に隣接する位置(C8 位)に導入する置換基の種類およびその立体化学がポリエン環化反応に及ぼす影響

次に、C8 位に導入する置換基の種類およびその立体化学が環化反応に及ぼす影響について調べた。

TBS オキシ基がβ配置で置換した基質 **4** を用いた場合、反応は 0 °C で進行して目的物 **11** が収率 47% で得られたのに対し、その立体異性体 **4a** を用いると反応は -20 °C で進行するようになったものの、ヒドリド転位を経て生じたケトン **12** が 30% 副生したことから、収率の改善には結びつかなかった。C8 位がカルボニル基となった化合物 **4b** を基質とした場合、懸念されたカルボニル酸素原子の求核攻撃は起こらず、目的の架橋三環式化合物 **11b** は得られたが、基質 **4** を用いた場合と同様の収率にとどまった。C8 位にエクソメチレンを導入した基質 **4c** を用いると反応温度を -20 °C に低下させることができ、収率は 50% に達した。一方、カルボニル基をエチレ

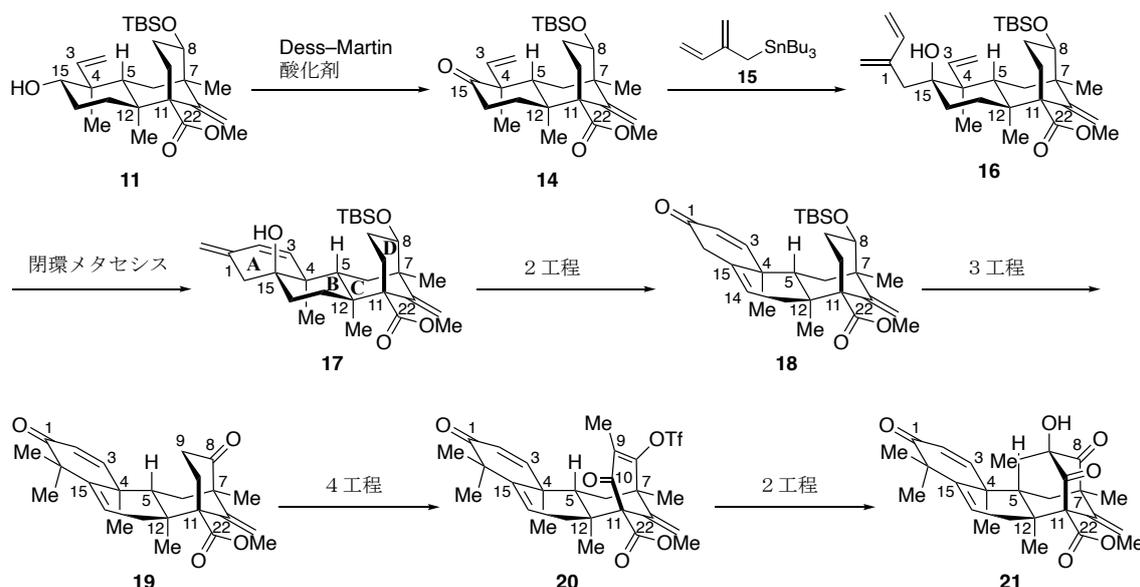


ンアセタールで保護した基質 **4d** を用いると架橋環形成は起こりにくくなり、環が1つだけ形成された化合物 **13** の生成が増える結果となった。

なお、各種基質を調製するにあたり、求核部位となる TMS メチル基を Pd 触媒によるクロスカップリング反応によって導入しているが、C8 位置換基の種類によって収率が大きく左右されることが明らかとなった。この結果から、基質調製と環化、両方の効率を考慮して置換基を選択する必要があることがわかった。

(3) ポリエン環化反応で得られた架橋三環性化合物からの変換

これまで全合成が全く報告されていないバークレーオン **B** の初めての全合成に向け、ポリエン環化反応で得られた架橋三環性化合物 **11** の変換を試みた。第二級アルコールを Dess–Martin 酸化してケトン **14** に変換した後、A 環構築に必要な五炭素ユニットの導入法について検討を行った結果、イソプレン構造をもつズ化合物 **15** の付加が立体選択的に進行することが明らかとなった。生じたテトラエン **16** の閉環メタセシスは通常の条件下で位置選択的に進行し、A–D の四環を備えた化合物 **17** が高収率で得られた。続く Lemieux–Johnson 酸化は立体障害の少ない A 環部エキソメチレンの選択的開裂に有効であり、第三級アルコールを脱離させて C14–C15 位間に二重結合を導入した化合物 **18** に誘導した。徹底メチル化により A 環への置換基導入を完了した。D 環部に関しては酸化度を揃える必要がある。まずシリルエーテルを脱保護した後、生じたアルコールを酸化した。塩基性条件下でケトン **19** の α 位 (C9 位) をメチル化してからエノールトリフラートに変換するとアリル位の酸化が可能になり、段階的な酸化により C10 位をカルボニル基に変換することができた。トリフラートを塩基性条件下で加水分解してから *m*-CPBA を作用させることで、D 環部の官能基化を達成した。これで、全合成に向けて A 環部の官能基化を残すだけとなった。



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 Noguchi Kimihiro, Saito Sayuri, Yamakoshi Hiroyuki, Nakamura Seiichi	4. 巻 2022
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of the DE Ring Portion of Kadococilactone A by a Radical Addition/Cyclization Approach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ejoc.202201201	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------