

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790025

研究課題名(和文) 超高压下での生合成模倣の全合成と Diels-Alder 反応における圧力効果の解明

研究課題名(英文) Studies on Biomimetic Synthesis of Chloropupekeananin under High-Pressure Conditions and Investigation into High-Pressure Effect in the Diels-Alder reaction

研究代表者

鈴木 孝洋 (Suzuki, Takahiro)

早稲田大学・理工学術院・助教

研究者番号：80367052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000 円、(間接経費) 1,020,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生物活性を有する複雑な構造のクロロプケアナニンに着目し、その効率的合成法の開発を行った。生合成模倣の全合成を計画し、そのモデル化合物となる光学活性なビニルアレンとMOBを用い、超高压下での連続的なDiels-Alder反応・カルボニル-エン反応とアシル基の転移反応によりクロロプケアナニンのモデル合成に成功した。続いて生合成前駆体の合成研究を行い、それぞれ重要な中間体やフラグメントの合成に成功している。またDiels-Alder反応における圧力効果の調査のため、ロバスタチンの生合成中間体を基質として超高压下でのDiels-Alder反応を行った。

研究成果の概要(英文)：We have developed the effective synthesis of a bioactive natural product, chloropupekeananin. Since chloropupekeananin possesses a highly-functionalized complex structure, we planned the biomimetic synthesis of chloropupekeananin. Using, chiral vinylallene and MOB as model compounds of biosynthetic precursors, we have achieved the synthesis of model compound of chloropupekeananin by a Diels-Alder/carbonyl-ene reaction cascade under high-pressure conditions and migration of an acyl group. We have also synthesized the key intermediate and fragments of biosynthetic precursors. We have studied the high-pressure Diels-Alder reaction of the biosynthetic intermediate of Lovastatin for the investigation into high-pressure effect in biosynthesis.

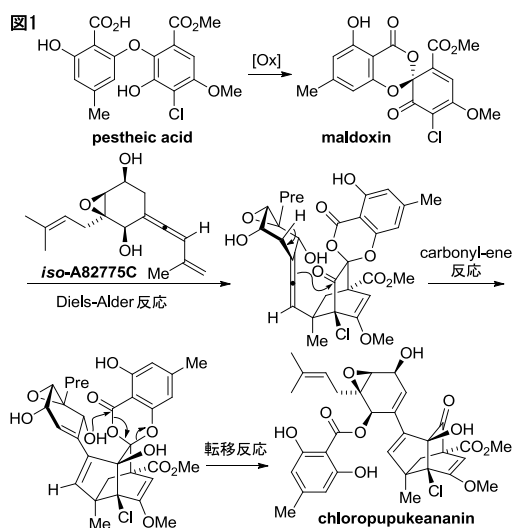
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学 合成化学 天然物合成 Diels-Alder反応

1. 研究開始当初の背景

我々は、複雑な構造を有する天然有機化合物に着目し、その効率的合成法の開発を行ってきた。その合成ターゲットの一つである chloropupukeananin は、HIV 阻害活性、抗菌活性、抗腫瘍活性を有する化合物である。構造的特徴としては、高度に官能基化された tricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decane 骨格を有している。反応性の高いエノールエーテルやエポキシドを含む多様な酸素官能基を有するため、通常の合成法では全合成は困難であることが予想されるため、生合成を模倣した全合成を計画した。この化合物の単離と同時に、生合成前駆体と予想される pestheic acid と iso-A82775C が単離されている。そこで我々は、その生合成経路は Diels-Alder 反応を含む次の 4 段階であると推定した。すなわち、始めに pestheic acid が酸化されて、天然物として既に知られている maldoxin へと変換される。この maldoxin のジエン部分と iso-A82775C の末端アルケンとの間で選択的に分子間 Diels-Alder 反応が進行し、ピンクロオクタン中間体が生成する。その後、分子内のアレンとケトンとの間で carbonyl-ene 反応が起こり、3 環性骨格が合成される。最後に salicyl 基の転移が進行して chloropupukeananin へと変換される。(図 1)



単純かつ面対称なモデル化合物で検討を行ったところ、Diels-Alder 反応は通常の加熱や Lewis 酸条件では進行しなかったが、超高压条件下で進行し付加環化体を得た。さらに酸触媒により分子内 carbonyl-ene 反応が進行し、chloropupukeananin の中心骨格が合成できることを示した。また、官能基化したモデル化合物を用いた際には、超高压条件下において一挙に Diels-Alder 反応と carbonyl-ene 反応が進行し、3 環性骨格が得られることを見出している。

また、一般に生合成においては、基質は酵素により立体的な制限や限定的な活性化を受けて反応が進行し、生合成独特の選択性で生成物を与える。一方、超高压下では基質の

自由運動は非常に制約を受けているため、反応の加速効果や立体制御を受け、通常のフラスコ内の常圧下の反応と違う選択性で生成物が得られることがある。本研究に先立ち、超高压条件を用いることで、chloropupukeananin の生合成経路における鍵段階である Diels-Alder 反応をある程度再現することが出来たことから、ある反応系においては、超高压条件によって常圧の反応とは異なる選択性で、かつ生合成と同様の選択性で生成物を与えると予想した。

2. 研究の目的

本研究では、(1) 複雑な炭素骨格を持つ、高度に官能基化された chloropupukeananin の生合成を模倣した全合成を達成することを目的とした。生合成前駆体の合成を行い、超高压下での連続的分子間 Diels-Alder 反応、分子内 carbonyl-ene 反応を合成戦略とする。

また、chloropupukeananin の合成研究の過程で得られた知見をもとに、(2) 生合成経路で行われている Diels-Alder 反応を、超高压下での Diels-Alder 反応によって再現することを目的とした。

3. 研究の方法

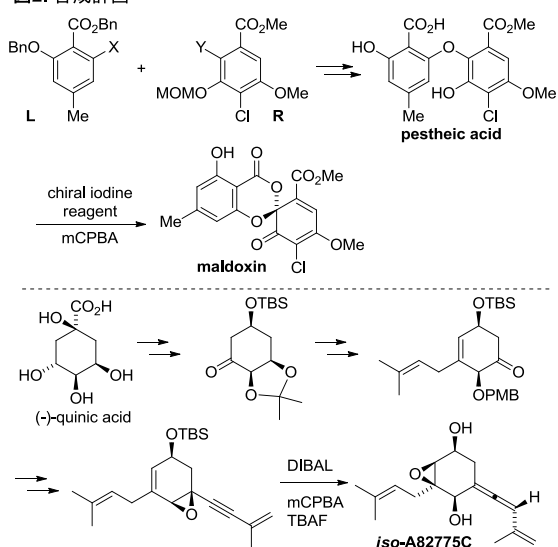
(1) Chloropupukeananin の合成研究

Chloropupukeananin とその類縁体の構造から、生合成に關与する生合成前駆体はどちらもエナンチオマーの一方のみであり、効率的な全合成を行うためには光学活性体を調製し、超高压下での Diels-Alder 反応を行う必要がある。まず本研究では、①光学活性なモデル化合物を用いた超高压下での Diels-Alder 反応の検討を行う。基質は、容易に調達できるようラセミ体の光学分割によって得る。これら前駆体を用いて超高压下での反応を行うことで、基質の立体化学の組み合わせによる反応性や選択性の影響について調査する。

続いて、②そのモデル化合物の合成法を基に、生合成前駆体の不斉全合成を行う。(図 2) pestheic acid の合成は多置換芳香環のジアリールエーテル化が効率的である。そこで、フッ化ベンゼンに対する芳香族求核置換反応や、Ullmann 反応などのアリールエーテル化を検討する。pestheic acid が合成でき次第、超原子価ヨウ素を用いた酸化的脱芳香環化により maldoxin へと導く。この酸化反応において、日本で研究が盛んに行われているキラルヨウ素触媒などを用いて不斉酸化を行い、光学純度の高い maldoxin を合成する。

iso-A82775C については、(-)-キナ酸を出発原料として、まずプレニル基の導入を行う。エンイン側鎖を導入し、エポキシドとした後、DIBAL を用いた S_N2' 反応でエポキシドの開環とビニルアレンの立体選択的な構築を一挙に行う。その時生じた水酸基を利用して選択的エポキシ化を行い iso-A82775C の合成を行う。

図2. 合成計画

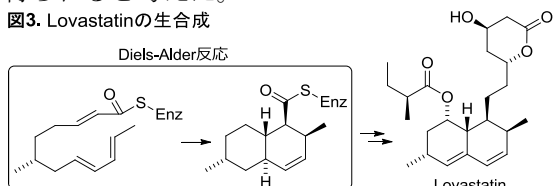


最後に③ 生合成前駆体 maldoxin, *iso*-A82775C を用いて超高压条件下で反応を行い、Chloropupekeananin の全合成を達成する。

(2) 生合成模倣の Diels-Alder 反応における圧力効果の研究

Lovastatin の生合成経路は詳細に研究されている。(図 3) Lovastatin の生合成中間体の類縁体を用いて合成化学的に Diels-Alder 反応を再現する試みがなされているが、生合成での付加環化体と同じ立体配置の化合物は得られず、異性体只得られるのみである。この反応の遷移状態を比べると、望みの生成物を与える遷移状態は活性化体積が小さく、超高压条件において有利な遷移状態と考えられる。そこで、超高压条件で Diels-Alder 反応を行えば、目的の生成物が得られると考えた。

図3. Lovastatinの生合成

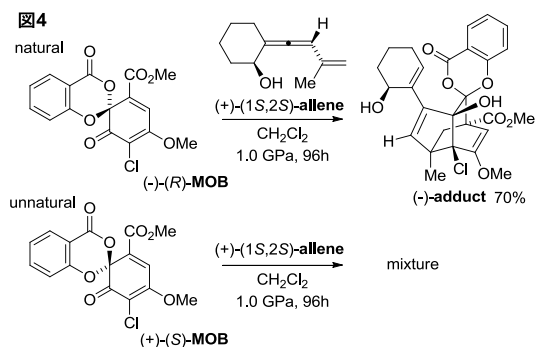


4. 研究成果

(1) Chloropupekeananin の合成研究

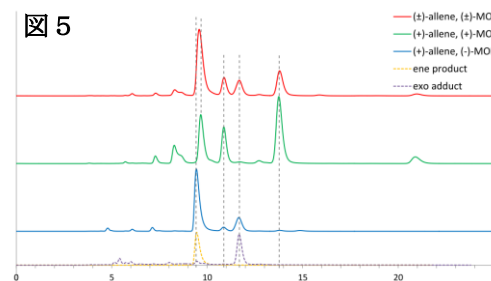
① 始めに生合成前駆体 *iso*-A82775C と pestheic acid のモデル化合物の光学活性体を用いて chloropupekeananin の生合成経路の検証実験を行った。*iso*-A82775C のモデル化合物である光学活性なビニルアレンは、合成中間体をマンデル酸誘導体としジアステレオマーとして分離し、合成を進めることで (+)-アレンを得た。また、MOB は、キラルカラム (CHIRALPAK IC) を用いて分割し、両鏡像体を得た。天然物と同じ組み合わせの (+)-アレンと (-)-MOB の超高压下での Diels-Alder 反応は、予期した通り 3 環性化合物 (-)-付加体を 70% の収率で得ることに成功した。他に

図4



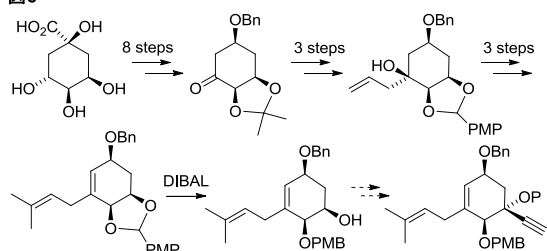
1 種の生成物が得られ、逆の面選択性の生成物で得られていることは判明したが、構造決定には至らなかった。(図 4) 一方、天然物とは異なる組み合わせの (+)-アレンと (+)-MOB では、ラセミ体での反応のマイナー生成物を含む数種の混合物を与える結果となった。HPLC による、それぞれの反応での生成物の比較を図 5 に示す。

図5

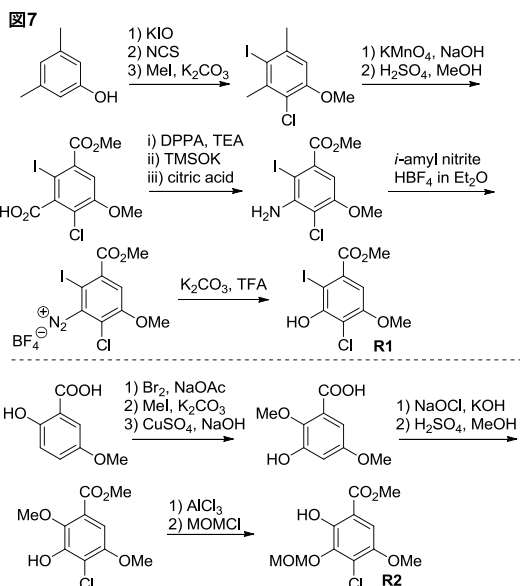


② 続いて生合成前駆体の不斉合成を検討した。*iso*-A82775C の合成は、D-キナ酸を出発原料として、アリル基の付加と cross metathesis を用いるプレニル基の導入、Chugaev 脱離、DIBAL によるアセタールの選択的還元により光学活性なシクロヘキセノールを得た。(図 6) 現在は、ビニルアレンの導入について検討を行っている。

図6

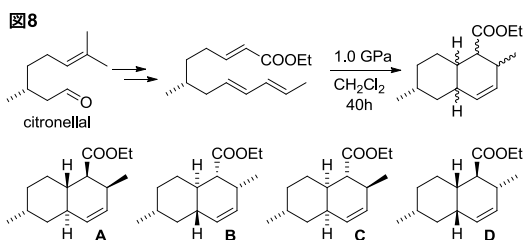


また、pestheic acid の合成では、多置換のジアリールエーテルの効率的構築が鍵となる。そこで収束的な合成を目指し、芳香族求核置換反応を試みようとしたが、基質である 2-フルオロ安息香酸誘導体の調製が困難であり断念した。次に Ullmann 反応によるジアリールエーテル化を検討した。(図 7) 右側フラグメントは、3,5-ジメチルフェノールを原料としてヨウ素体を、3-メトキシサリチル酸を原料としてフェノールを合成した。モデル化合物として *p*-クレゾールを用いてヨウ素体との Ullmann 反応の検討を行ったところ、CuI と 1,10-phenanthroline を用いる条件で多置換ジアリールを得ることに成功した。現在は本基質でのエーテル化を行っている。



(2) 生合成模倣の Diels-Alder 反応における圧力効果の研究

Lovastatin の生合成中間体であるトリエンは、文献(Witter and Vederas, JOC 1996, 2613)の方法を参考に、シトロネラルールから 10 工程で合成した。(図 8)



先行研究では、本反応系の Diels-Alder 反応の選択性は、加熱条件では化合物 B, C をほぼ 1:1 で与え、Lewis 酸条件では 9:1 となる。Lovastatin ノナケチド合成酵素を用いた場合には、生合成中間体と同じ立体化学の付加環化体 A を A:B:C=1:15:15 の選択性で与える。一般的に生成物の選択性は、圧力効果により遷移状態の体積(活性化体積)が小さいほうが有利になる。本反応系の *endo* 付加体 A, B を与える遷移状態を比べると、A の遷移状態の方が、活性化体積が小さい事が期待できる。

実際に超高压条件下(1.0 GPa)でトリエンの分子内 Diels-Alder 反応を行ったところ、主生成物は、他の条件と同じく化合物 B, C が優先して得られた。痕跡量ではあるが他の環化体も得られており、現在構造解析中である。また、エステル上の置換基を高くすることで選択性の向上が期待できるため、種々の誘導体の合成を行う予定である。

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 1 件)

① Takahiro Suzuki, Yuria Miyajima, Kaname Suzuki, Kanako Iwakiri, Masaki Koshimizu, Go Hirai, Mikiko Sodeoka, Susumu Kobayashi, “Unexpected Diels-Alder/Carbonyl-ene Cascade toward the Biomimetic Synthesis of Chloropupekeananin”, *Organic Letters*, 2013, 15, 1748-1751. (査読有り)

[学会発表] (計 5 件)

① 鈴木孝洋, 「Diels-Alder 反応を鍵とする高度に縮環した天然有機化合物の合成研究」、第二回慶應有機化学若手シンポジウム、2014 年 5 月 11 日、慶応義塾大学矢上キャンパス(横浜)

② T. Suzuki, Y. Miyajima, K. Suzuki, S. Kobayashi, “Unexpected Diels-Alder/Carbonyl-ene Cascade toward the Biomimetic Synthesis of Chloropupekeananin”, The 15th Asian Chemical Congress (15ACC), 2013 年 8 月 22 日、Singapore

③ 鈴木孝洋, 「多置換ビシクロ[2.2.2]オクタンを含む天然有機化合物の合成研究」、第 47 回天然物化学談話会、2012 年 7 月 5 日、熊本

④ 鈴木孝洋, 「逆電子要請型 Diels-Alder 反応を利用した複雑な天然有機化合物への挑戦」、有機合成化学協会関東支部有機合成化学ミニシンポジウム②、2012 年 6 月 30 日、早稲田大学西早稲田キャンパス(東京)

⑤ 鈴木孝洋, 宮嶋ゆりあ、鈴木要、石見遼、小清水正樹、小林進、「Chloropupekeananin の合成研究」、第 63 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(理科大シンポジウム)、2012 年 5 月 17 日、東京理科大学野田キャンパス(千葉)

[図書] (計 1 件)

[その他]

ホームページ等

東京理科大学薬学部小林研究室ホームページ

<http://www.rs.noda.tus.ac.jp/kobalab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木孝洋 (SUZUKI, Takahiro)

早稲田大学理工学術院先進理工学部応用化学科・助教

研究者番号：80367052

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：