

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460003

研究課題名(和文) 構造解明と構造活性相関研究を指向したCJ-12,950の収束的合成法の開拓

研究課題名(英文) Synthetic studies toward (+)-CJ-12,950 for the stereochemical elucidation and structure activity relationship studies

研究代表者

杉本 健士 (Sugimoto, Kenji)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号：60400264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：収束的合成経路に基づきCJ-12,950の全合成研究を行い、絶対立体化学の確定には至らなかったが、可能性のあるジアステレオマーの一つを全合成することに成功し、CJ-12,950の合成経路を開拓することができた。合成の基盤となる不斉中心の構築は、Sharpless不斉エポキシ化、Keckの不斉アリル化によって高立体選択性にて行った。また、大環状ラク톤の構築にはZhan-1b触媒を用いた閉環メタセシスが有効であり、環外のアミド部分の連結については[Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>を用いたビニルボロン酸ピナコールエステルとピバロイロキシアミドのカップリング反応が適用可能であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Based on the convergent synthetic strategy for CJ-12,950, we realized the total synthesis of a possible diastereomer of CJ-12,950. Sharpless asymmetric epoxidation and Keck asymmetric allylation were utilized for the construction of the key chiral centers on the macrolactone. Furthermore, we found that the Zhan-1b catalyst works much better than the Grubbs or Hoveyda-Grubbs catalyst for the ring closing metathesis and [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-mediated coupling reaction of O-pivaloyl hydroxamic acid with pinacol vinylboronate was critical for the pendant amide formation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：CJ-12,950 不斉全合成 閉環メタセシス 大環状ラクトン

## 1. 研究開始当初の背景

CJ-12,950 は接合菌 *Mortierella verticillata* より 1998 年に単離された、抗高脂血症作用を示すマクロライドである。メバロン酸経路を経る低密度コレステロール合成を阻害する従来型の HMG-CoA リダクターゼ阻害剤 (ex. メバロチン) とは異なり、LDL レセプター遺伝子発現を誘導して LDL コレステロールの血中濃度を低減する興味深い活性を有することが *in vitro* 系で明らかとされている (Dekker, K. A. *et al. J. Antibiot.* **1998**, *51*, 14–20)。しかし、 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY や COLOC 等の二次元 NMR 解析により、マクロラクトン骨格上に共役 *O*-メチルオキシムエナミド側鎖や *cis*-エポキシドを有することは明らかとされたものの、五つの不斉炭素の相対及び絶対立体化学は解明されていなかった (Figure 1)。類似の天然マクロラクトン群には、oximidine、salicylhalamide、lobatamide 等が知られ、既にそれぞれ全合成による絶対立体化学の解明と、合成品を用いた生物活性探索研究が進められ、新たな作用機作による抗がん活性や V-ATPase 選択的阻害作用が見いだされていた (oximidine III: Porco, J. A., Jr. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601–3605; salicylhalamide A: De Brabander, J. K. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4308–4310; lobatamide C: Porco, J. A. Jr. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889–7901)。

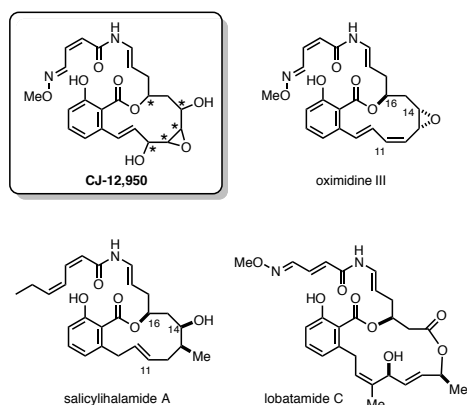


Figure 1

その一方、これらとは対照的に、マクロラクトンの酸化度が高く、不斉中心が多い CJ-12,950 の合成研究に関する報告例は皆無であり、その部分構造の絶対立体化学に関する情報すら報告されていなかった。また *in vitro* での生物活性評価に留まり、詳細な研究はなされていなかった。

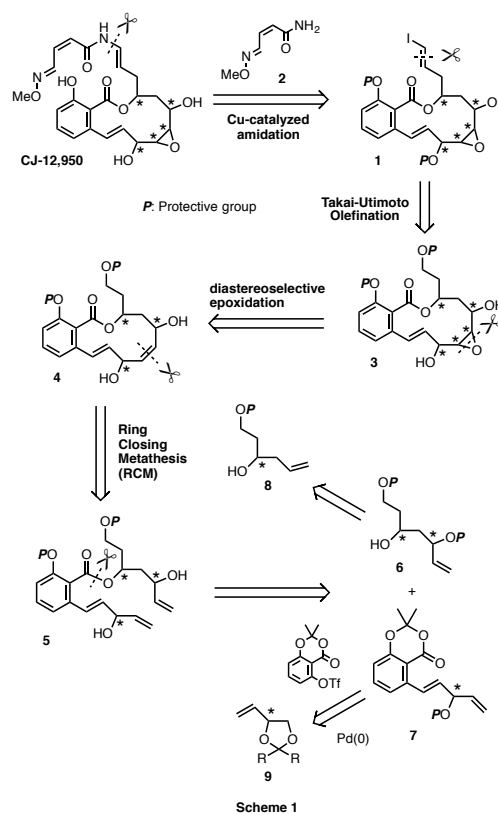
## 2. 研究の目的

本研究では、有機合成の手法を駆使して CJ-12,950 の考える立体異性体群を精密に合成し、天然体と各種スペクトルデータを照合することによって、これまで未解明のままであった CJ-12,950 の真の三次元構造を明ら

かとし、結果、世界初の全合成を達成することを目的としている。その実現のためにはまず、堅牢な収束的合成経路を確立し、その後、各フラグメントの各種立体異性体を組み合わせることで CJ-12,950 各立体異性体群を獲得し、CJ-12,950 の構造を確定する必要がある。その後は、より効率的なフラグメント合成法を開発して第二世代合成経路を開拓するとともに、収束的合成経路の利点を活用して、より高活性な人工誘導体の探索へと展開することを次なる目的と据えた。

## 3. 研究の方法

絶対立体化学が明らかな多様な立体異性体へと速やかにアクセス可能な、収束的合成経路を開拓することが第一の到達点となると考えられた。そこで、これまで申請者が天然物および人工類縁体の合成に効果的に用いてきた閉環メタセシス (RCM) を取り入れ、数ある不斉中心を適切に配した絶対立体化学が既知であるフラグメントを適切に組み合わせる以下の逆合成に従って、収束的合成経路を確立することとした。

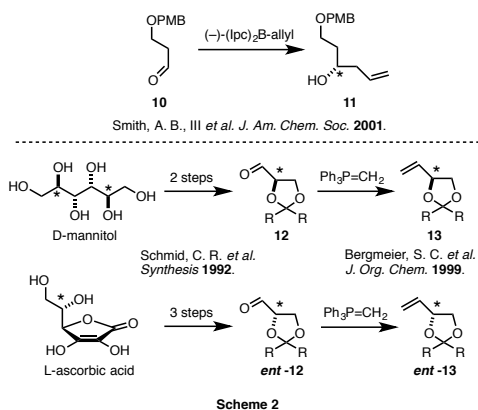


Scheme 1

即ち、CJ-12,950 は、銅触媒によるヨウ化ビニル **1** とアミド **2** (Porco, J. A., Jr. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601–3605) のアミド化によって得るものとし、ヨウ化ビニル側鎖は、全ての不斉中心がセットアップされたエポキシド **3** の第一級ヒドロキシル基の酸化と続く高井-内本オレフィン化によって導入する。RCMによって構築される **4** の *cis*-オレフィン

部のエポキシ化は、隣接するヒドロキシル基の水素結合を足がかりに行うか、ヒドロキシル基上に立体障害となる保護基を導入した後に行うかで、それぞれ相補的な立体化学を持つエポキシドを立体選択的に構築可能であると予想した。RCM 前駆体 **5** は、それぞれ光学活性なアルコール **6** とラクトン **7** とのエステル交換反応により調製する計画を立案した。

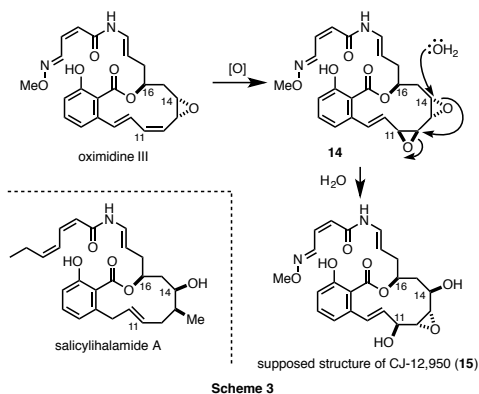
アルコール **6** 及びラクトン **7** は、いずれも、Scheme 2 に示す経路にて絶対立体化学が保証された両鏡像異性体を容易に入手可能なホモアリルアルコール **11**、アセトナイド **13** より得られるため、全 16 種の異性体を網羅的に合成可能な経路となると考え、研究に着手した。



Scheme 2

#### 4. 研究成果

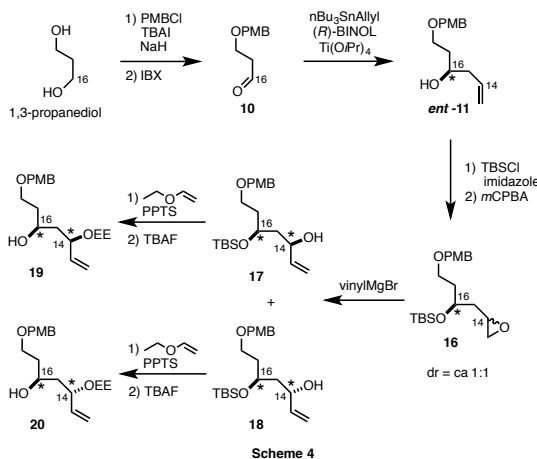
本計画では CJ-12,950 の候補化合物を網羅的に合成可能であるが、より迅速に真の構造に迫るべく、実際の研究開始に先立ち、CJ-12,950 の構造について以下の仮説を立てた。即ち、すでに構造決定がなされている類縁体の対応する位置に存在する 14, 16 位ヒドロキシル基及びエポキシドの絶対立体化学に関する知見と、CJ-12,950 が *cis*-エポキシドを有することに着目し、「oximidine III のオレフィン部がビスエポキシド **14** へと酸化された後、水分子が 14 位でエポキシドを開環し、隣接するエポキシドを Payne 転位様を開環して CJ-12,950 (**15**)を与えている(Scheme 3)」という可能性を考慮し、図に示す絶対立体構造を仮定し、これの合成を達成した。



Scheme 3

#### (1) フラグメント **6** の合成

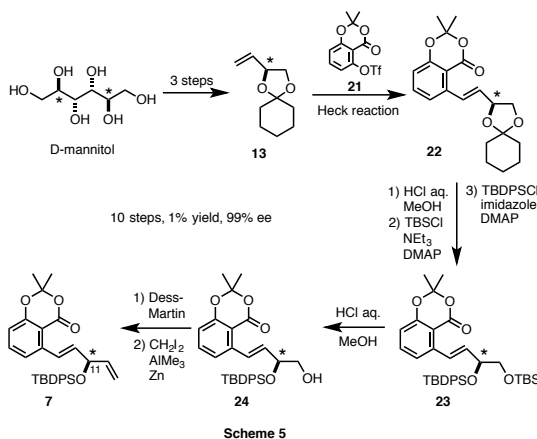
1,3-プロパンジオールより合成を開始し、当初、Smith らの報告にならって、(-)-(*lpc*)<sub>2</sub>B-Allyl を用いたアルデヒド **10** の不斉アリル化を行っていたが、より安価で大量合成にも適した Keck の不斉アリル化を取り入れた合成経路(Venkateswarlu, Y. *et al. Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1866.)に切り替え、検討を進めた。14 位に関するジアステレオマーであるアルコール **19** および **20** を収率よく合成することができた(Scheme 4)。



Scheme 4

#### (2) フラグメント **7** の合成

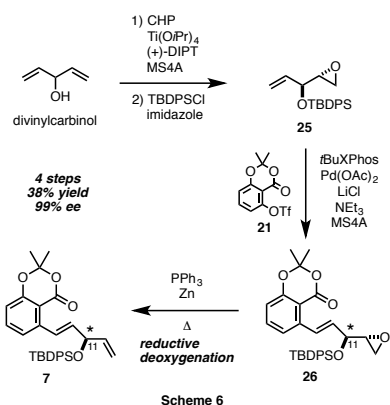
当初の計画通り、キラルプールより D-mannitol を原料として選択し、各種変換を経て、フラグメント **7** を合成することに成功したが、10 段階・総収率 1%と、実用性の面で問題を抱えた(Scheme 5)。



Scheme 5

そこで新たに「ジビニルカルビノールの不斉非対称化戦略」を立案し、検討を行った。トリプレート **21** との不斉 Heck 反応について検討を行ったが良好な結果が得られなかったため、段階的な不斉非対称化を試みた(Scheme 6)。ジビニルカルビノールに対して Sharpless 不斉エポキシ化を施し、一方のオレフィンを立体選択的に酸化し、エポキシドとして保護した後、ヒドロキシル基を TBDPS 基にて保護して **25** とした。残ったオレフィンに対してトリプレート **21** との Heck 反応を行い、サリチル酸単位を導入し、エポキシド

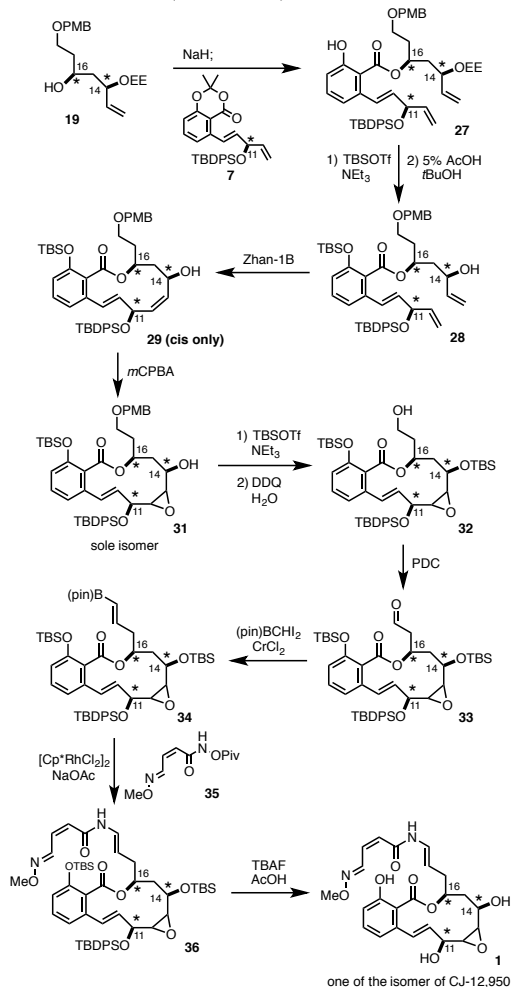
を除去して所望のフラグメント **7** を得ることに成功した。この間、わずか4工程、総収率は38%と大幅に実用性を改善できた。



Scheme 6

### (3) CJ-12,950 候補化合物の合成

合成した **7** 及び **19** を用いて、以下のように **CJ-12,950** の一つのジアステレオマーの合成を達成した(Scheme 7)。



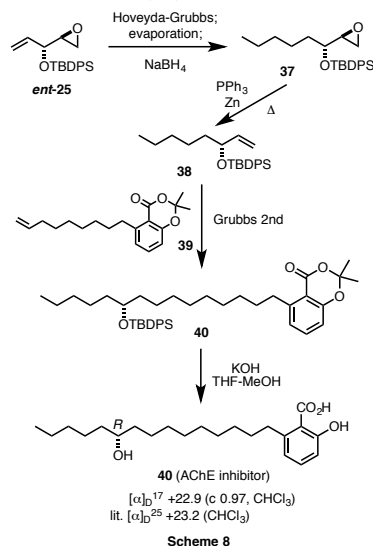
Scheme 7

**7** に対して、**19** より発生させたアルコキシドを作用させてエステル交換反応を行ったのち、フェノール性ヒドロキシル基を TBS 基にて保護し、続いてエトキシエチル基の除去を行ってジエン **28** を得た。これに対して RCM の条件を検討した結果、ルテニウム触

媒として **Zhan-1B** を用いると良好な収率及び *cis*-選択性で大環状ラクトン **29** を得ることに成功した。ヒドロキシル基に近いオレフィンを選択的にエポキシ化して **31** (立体化学は未決定) を単一の異性体として得た。保護基の脱着を経たのち PDC 酸化を行ってアルデヒド **33** とし、ヨウ化ビニル **1** へと導き、銅触媒によるアミド化を試みたが、所望の成績体を得ることができなかった。そこで **33** に対して高井-内本オレフィン化を適用してビニルボロン酸ピナコールエステル **34** に変換後、Loh らの方法(*Org. Lett.* **2014**, *16*, 3444.)を参考に、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  を用いてピバロイロキシアミド **35** とのカップリング反応を行ったところ、収率よく目的のビニルアミド **36** が得られることを見出した。最後にすべての保護基を除去し、**CJ-12,950** の想定されるジアステレオマーのうち、一つの全合成を達成したが、機器データは一致しなかった。今後、エポキシドの立体化学を明らかとすると同時に、本合成経路を基盤とした **CJ-12,950** の可能なジアステレオマー全てを全合成し、天然物の絶対立体化学を明らかとする予定である。

### (4) ジビニルカルビノールの不斉非対称化戦略の応用

フラグメント **7** の合成においては、エポキシドの還元的除去が温和な条件下進行することを明らかとすることができたため、Sharpless 不斉エポキシ化は、「オレフィンの保護」を伴った「不斉誘起」反応と見なすことできる。また本反応の立体選択性については、既に詳細な研究がなされ、生成物の立体化学は保証されている。そこで、これを利用して、絶対立体化学が不明のままとされている擬対称性不斉第二級ヒドロキシル基を含む天然物の絶対立体化学を明らかにすることができると考えた。最近単離され、AChE 阻害作用を有するが、その絶対立体化学が不明とされている **40** について、実際、以下のような全合成によって、その立体化学を (*R*)-と決定することができた(Scheme 8)。



Scheme 8

## 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)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 小熊義史、山岸匠、山本のぞみ、篠田翔、杉本健士、高山亜紀、松谷裕二、平成 28 年度有機合成化学北陸セミナー、2016 年 10 月 7-8 日、石川県金沢市
- ② 小熊義史、山岸匠、山本のぞみ、篠田翔、杉本健士、松谷裕二、17<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium, 2016 年 6 月 28-7 月 1 日、スペイン、バルセロナ
- ③ 小熊義史、山岸匠、山本のぞみ、篠田翔、杉本健士、湊大志郎、松谷裕二、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26-29 日、神奈川県横浜市
- ④ 小熊義史、山岸匠、山本のぞみ、篠田翔、杉本健士、豊岡尚樹、湊大志郎、松谷裕二、2015 International Congress of Pacific Basin Societies, 2015 年 12 月 15-20 日、アメリカ合衆国ホノルル
- ⑤ 小熊義史、山岸匠、山本のぞみ、杉本健士、湊大志郎、松谷裕二、平成 27 年度有機合成化学北陸セミナー、2015 年 10 月 2-3 日、富山県富山市
- ⑥ 小熊義史、山岸匠、山本のぞみ、篠田翔、杉本健士、湊大志郎、松谷裕二、The 3<sup>rd</sup> International Symposium on Process Chemistry, 2015 年 7 月 13-15 日、京都府京都市
- ⑦ 小熊義史、山岸匠、篠田翔、山本のぞみ、杉本健士、湊大志郎、豊岡尚樹、松谷裕二、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25-28 日、兵庫県神戸市
- ⑧ 小熊義史、山岸匠、山本のぞみ、篠田翔、豊岡尚樹、杉本健士、湊大志郎、松谷裕二、日本薬学会北陸支部第 126 回例会、2014 年 11 月 16 日、石川県金沢市
- ⑨ 山岸匠、小熊義史、山本のぞみ、篠田翔、豊岡尚樹、杉本健士、湊大志郎、松谷裕二、平成 26 年度有機合成化学北陸セミナー、2014 年 10 月 3-4 日、福井県坂井市
- ⑩ 小熊義史、山岸匠、山本のぞみ、篠田翔、大木貴博、杉本健士、豊岡尚樹、湊大志郎、松谷裕二、第 44 回複素環化学討論会、2014 年 9 月 10-12 日、北海道札幌市

[その他]

所属研究室ホームページ

[http://www.pha.u-toyama.ac.jp/mediche2/seizou\\_jp/Home.html](http://www.pha.u-toyama.ac.jp/mediche2/seizou_jp/Home.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

杉本 健士 (SUGIMOTO, Kenji)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学) ・  
准教授

研究者番号：60400264