

令和 4 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2021
課題番号：19K06999
研究課題名(和文) 伝統薬成分カドコシラクトンAの全合成研究

研究課題名(英文) Studies on the synthesis of kadcoccilactone A

研究代表者

山越 博幸 (Yamakoshi, Hiroyuki)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：30596599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：カドコシラクトンAの全合成に向けて、本研究では二つのフラグメント(B環、DE環)の合成を達成した。B環フラグメントは、市販の3-ブチン-1-オールからSharplessエポキシ化、ビスプロパルギルエーテルの還元的環化反応など12工程を経て導いた。一方、DE環フラグメントの合成は、独自のキラル合成ブロックから16工程で行なった。鍵工程として、アリルスルホンのラジカルカスケード反応(脱炭酸、1,4-付加、環化、フラグメンテーション)によるヒドロインダン骨格の立体選択的構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

C17位酸化型トリテルペノイドには顕著な生物活性を示す化合物が含まれることから、本化合物群を合成する手法の開発は創薬化学的に重要である。本研究では、ラジカルカスケード反応を鍵として、同群化合物の合成上の課題であるヒドロインダン骨格の立体選択的構築を可能とする新たな合成戦略を提示した。また、その過程でラジカルカスケード反応の立体選択性に関して、合成研究ならではの新たな学術的知見が得られた。以上の成果は将来的に、カドコシラクトンAをはじめとするC17位酸化型トリテルペノイドを用いた創薬化学研究に利用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Toward the total synthesis of kadcoccilactone A, synthesis of two fragments (B and DE) was achieved. 3-Butyn-1-ol was successfully converted to B ring fragment via a 12-step sequence involving the Sharpless epoxidation and a catalytic reductive cyclization of 1,6-diyne. Synthesis of the DE ring fragment was accomplished starting from a chiral building block via a key radical cascade reaction (decarboxylation/ 1,4-addition/ cyclization/ fragmentation) of arylsulfone.

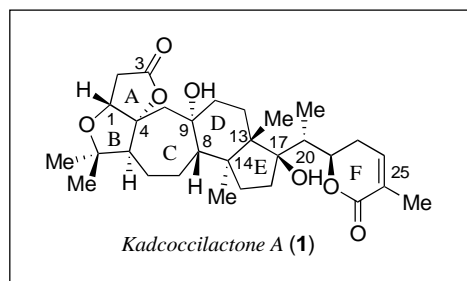
研究分野：有機合成化学

キーワード：カドコシラクトン 全合成 酸化型テルペノイド ラジカル環化反応 青色LED

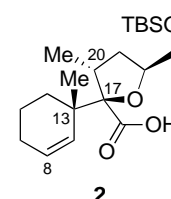
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カドコシラクトン A (1) は、中国で胃腸病やリウマチなどに対する伝統薬として服用されているマツバサ科サネカズラ属植物から Sun らにより単離・構造決定された化合物である (*J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1182)。7員環(C環)を含む5つの環が縮環した複雑な構造は、各種スペクトルおよび X 線結晶構造解析により決定されている。シンジラクトン A を皮切りに幾つかの類縁天然物はすでに全合成されているが、現在までのところカドコシラクトン A (1) の合成研究は全く報告されていない。



当研究グループでは、酸化型テルペノイドに含まれている共通モチーフに着目し、カルボン酸 2 を代表とする同群化合物の合成に利用可能な 4 種のキラル合成ブロックを創製している (*J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 720)。同群合成ブロックを駆使して、これまでに抗腫瘍性サポニンシラシロシド E1 の CDE 環部、および鎮痙物質マルリプアセタールの全合成に成功している。



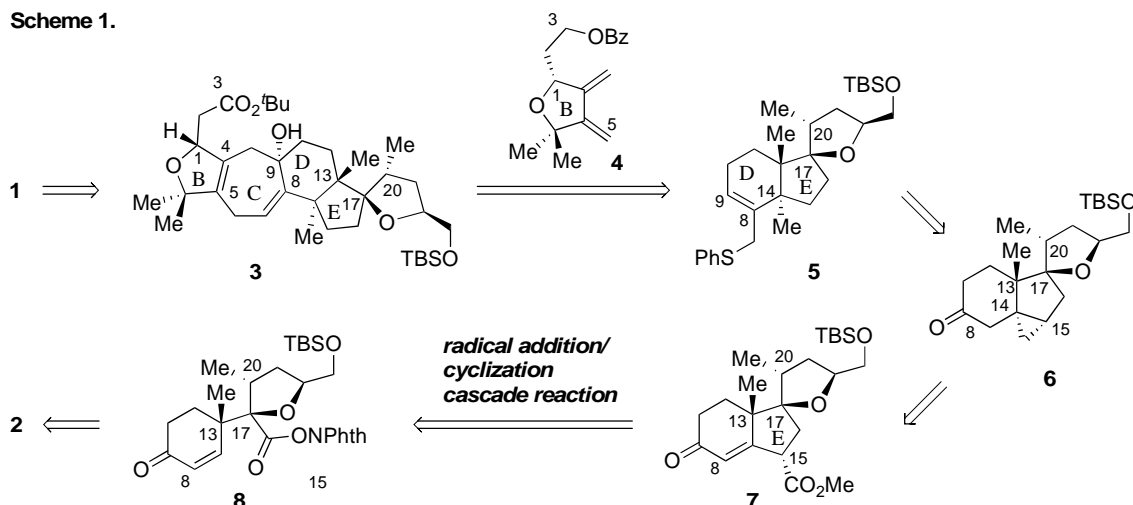
2. 研究の目的

本研究では、合成ブロック 2 を用いてカドコシラクトン A (1) の初全合成を達成することを目的とした。また、その過程において、カドコシラクトン A (1) を合成する上で課題となる、「三連続第四級不斉中心を含む E 環部の立体選択的構築」、「炭素 7 員環(C環)形成」、「AB 環部の立体選択的構築」について、独自のアプローチによる解決を目指す。

3. 研究の方法

合成ブロック 2 の利用を念頭に置き、カドコシラクトン A (1) の逆合成解析を行なった (スキーム 1)。A 環と F 環は合成の終盤で構築することとし、縮環化合物を収束的に得るため、アリルスルフィド 5 から生成するアリルカチオンとジエン 4 との [4+3] 付加環化反応により 7 員環を形成しながら二つのフラグメントを連結することを計画した。DE 環フラグメント 5 の C14 位メチル基は、シクロプロパン 6 の位置選択的加水素分解により導入可能と考え、その前駆体としてエステル 7 を設定した。ここで合成ブロック 2 から 7 を得るためには、E 環形成と C15 位への一炭素ユニットの導入が必要となる。そこで、NHP エステル 8 のラジカルカスケード反応により 7 を得ることを考えた。

Scheme 1.

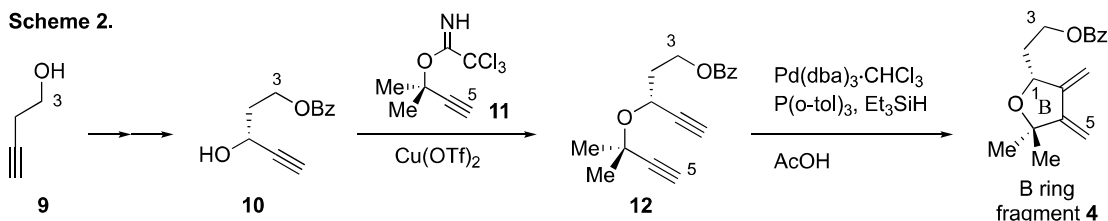


4. 研究成果

(1) B 環フラグメント 4 の合成

はじめに、市販の 3-ブチン-1-オール(9)から 10 工程で調製した光学活性アルコール 10 に対し、銅触媒存在下でイミダート 11 を作用させるとビスプロパルギルエーテル 12 が得られた(スキーム 2)。続いて、Trost らにより報告された還元的環化反応条件を 12 に適用すると、B 環形成と同時に次の付加環化反応に必要な 1,3-ジエンが構築され、B 環フラグメント 4 を合成することができた。

Scheme 2.

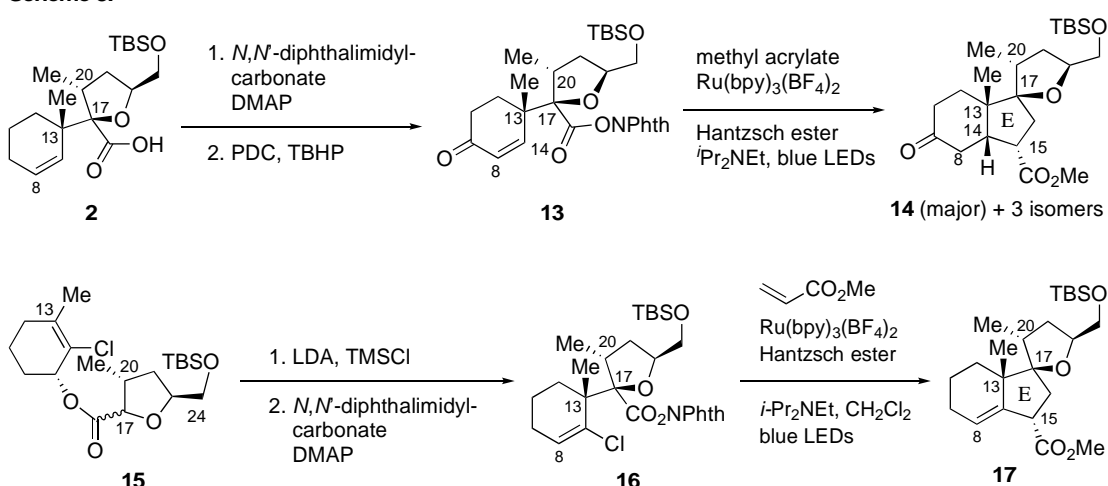


(2) 可視光レドックス触媒による E 環形成

次に、DE 環フラグメント 5 の合成に着手した(スキーム 3)。立体的に込み入ったカルボン酸 2 の縮合反応は EDCI などの一般的な縮合剤では原料が消失しなかったが、*N,N'*-ジフタルイミジルカーボナートをを用いた場合に高収率を与えた。PDC を用いてアリル位を酸化後、得られたエノン 13 をラジカル環化反応の条件に付した。その結果、脱炭酸、アクリル酸メチルへの付加、環化が一挙に進行し、三環性化合物が四種の異性体混合物として得られることを見出した。生成物の分離後に NOESY 実験を行なったところ、望みの異性体 14 が主生成物であった。以上のように脱炭酸ラジカルカスケード反応により 1 のヒドロインダン骨格を構築できることがわかった。しかし、14 からの変換では後に必要な C8、C14 位間に二重結合を導入できなかった。

そこで、ラジカル環化反応の基質の C14 位に脱離基となる塩素原子を導入すれば、環化後に二重結合が再生するのではないかと考えた。新たに設計した環化前駆体 16 は、13 の合成法に準じてエステル 15 の Ireland-Claisen 転位と続く縮合反応による NHP エステルへの変換を経て合成した。クロロアルケン 16 のラジカル環化反応は期待通り進行し、C8、C14 位間に二重結合が導入された生成物 17 が得られた。ただし、C17 位が望まない立体配置の生成物の方が多く得られる結果となった。そのため、再び計画を見直し、脱離基の位置を C9 位に変更し、フラグメンテーション後に C8、C9 位間に二重結合が導入されることを期待した。

Scheme 3.

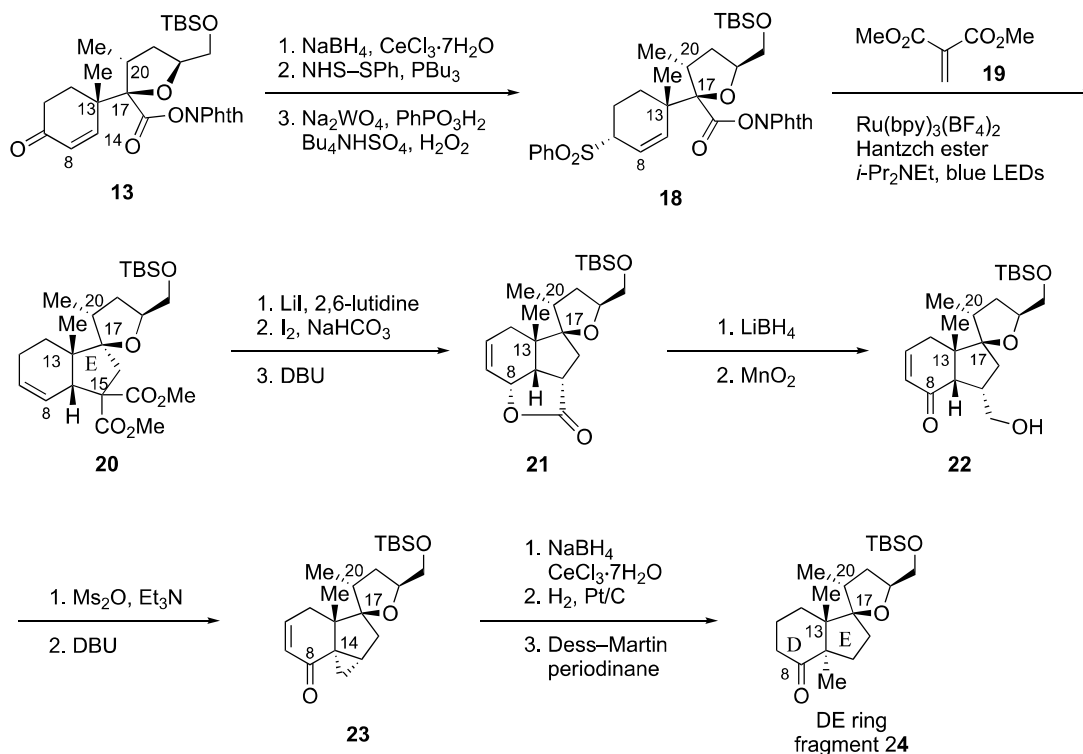


17: undesired isomers = 1.0 : 1.4

(3) DE 環フラグメントの合成

まず、基質となるアリルスルホン **18** を、先述のエノン **13** から Luche 還元、生じた水酸基のフェニルチオ基への変換、スルフィドの酸化を経て調製した(スキーム 4)。**18** にマロン酸誘導体 **19** と Ru 触媒共存下で青色 LED を照射すると、脱炭酸、1,4-付加、環化、フラグメンテーションが一挙に起こり、三環性化合物を収率 86% で得ることができた。また、構造解析の結果、本生成物は望みの異性体 **20** であることがわかった。続いて、メチルエステルの加水分解とヨードラクトン化後、DBU 存在下で生成物を加熱すると脱炭酸とヨウ化水素の脱離が一挙に進行した。水素化ホウ素リチウムによりラクトン **21** を還元し、生じたジオールに二酸化マンガンを作用させて第二級アリルアルコールのみを選択的に酸化した。次に、残った第一級アルコールをメシラートへ変換した。ここで、 γ -メシロキシケトンに DBU を作用させると分子内アルキル化が進行してシクロプロパン **23** が得られた。シクロプロパンの加水素分解を検討した結果、望みの位置選択性を得るためには C8 位カルボニル基を一旦還元する必要があるとわかり、ケトンの Luche 還元、シクロプロパンの加水素分解、第二級アルコールの Dess–Martin 酸化を順次行うことで DE フラグメント **24** の合成を達成できた。

Scheme 4.



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 1件）

1. 著者名 Yamakoshi Hiroyuki	4. 巻 141
2. 論文標題 Studies on the Syntheses of Bioactive Natural Products Having a Fused Ring System Based on Novel Skeletal Construction Methods	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1094
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/yakushi.21-00126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山越博幸
2. 発表標題 新規骨格構築法を基盤とする縮環生物活性天然物の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会東海支部特別講演会 2020年度東海支部学術奨励賞受賞講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口公寛、斎藤彩有里、秋山敏毅、山越博幸、中村精一
2. 発表標題 カドコシラクトンAの合成研究—DEフラグメントの合成—
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sayuri Saito, Hiroyuki Yamakoshi, Seiichi Nakamura
2. 発表標題 Studies on the synthesis of kadcocclactone A
3. 学会等名 27th international society of heterocyclic chemistry congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤彩有里、山越博幸、中村精一
2. 発表標題 カドコッシラクトンAの合成研究～光レドックス触媒反応によるヒドロインダン骨格の立体選択的構築～
3. 学会等名 第50回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤彩有里、山越博幸、中村精一
2. 発表標題 カドコッシラクトンAの合成研究～光レドックス触媒を用いる付加/環化/フラグメンテーション連続反応によるDE環部の合成～
3. 学会等名 日本薬学会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤彩有里、野口公寛、山越博幸、中村精一
2. 発表標題 伝統薬成分カドコッシラクトンAの合成研究～ラジカルカスケード反応によるDE環部の立体選択的合成～
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口公寛、齋藤彩有里、秋山敏毅、山越博幸、中村精一
2. 発表標題 カドコッシラクトンA の合成研究 ～ラジカルカスケード反応によるDE 環フラグメントの合成～
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------