

令和 3 年 4 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15549

研究課題名(和文)植物毒ツチン及び新規類縁体の短工程合成

研究課題名(英文)Efficient synthetic study of tutin and its novel derivatives

研究代表者

池内 和忠 (Ikeuchi, Kazutada)

北海道大学・理学研究院・助教

研究者番号：70756676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ツチンはドクウツギから単離されたピクトキサンセスキテルペノイドの一種であり、高度に官能基化された5,6-cis縮環骨格を有した天然物である。ツチンは神経毒を示すが、その誘導体は活性を示さないことが最近報告されている。構造の複雑さと、微妙な構造の差異によって活性が変化することに興味を持ち、それらの全合成に取り込んだ。その結果、ツチンの2位のヒドロキシ基が欠如したコリアミルチンの形式全合成を達成した。鍵反応に、L-プロリンを用いた分子内アルドール反応を用い、5,6-cis縮環骨格を高立体選択的に構築した。現在、本反応をツチンの合成に応用するために、反応前駆体の効率的合成法を開発している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

確立したコリアミルチンの合成経路は他の天然物合成へのアクセスが容易である。例えば、分子内アルドール反応によって得られる5,6-cis縮環化合物は5員環上にケトンをもつため、それを足がかりにピクトキシニンやコリアノールなどのツチン類縁体合成への発展が見込める。また、脱水を経由して橋頭位のヒドロキシ基を水素に置換すれば、他の種類のデンドルピンセスキテルペンの合成研究も可能となる。

研究成果の概要(英文)：Tutin is one of picrotoxane sesquiterpenoids isolated from Coriaria species. The structure feature is a highly congested functionalization in 5,6-cis fused skeleton. Although tutin shows neurotoxin, recent work reported that its derivatives do not show the bioactivity. To establish the synthetic method of the complex structure and elucidate the difference of bioactivities, their total synthesis was examined. As the result of several investigations, I achieved the formal synthesis of coriamyrtin where a hydroxy group at the C-2 position in tutin lacks. The key steps for constructing the 5,6-cis fused skeleton used L-proline mediated intramolecular aldol reaction. To apply the reaction for the synthesis of tutin, the development of the efficient synthetic method of its precursor is now being conducted.

研究分野：有機合成

キーワード：ツチン コリアミルチン 全合成 分子内アルドール反応

### 1. 研究開始当初の背景

ドクウツギ科植物に含まれるツチン (**1**) 及びコリアミルチン (**2**) は神経毒として知られており、古くから生物研究が行われてきたピクロトキサンセスキテルペノイドである (図1)<sup>1</sup>。一方で、2012年に自然界から見出された**1**の類縁体であるコリアントン (**3**) は神経毒を有さないことが明らかになっているが<sup>2</sup>、その理由は不明瞭である。また、2015年に単離された**1**の配糖体**4**は**1**の解毒効果があると推測されているが、**4**の単離量が少ないためその追求までには至っていない<sup>3</sup>。この疑問を解決するには新規類縁体の化学合成が必要不可欠である。しかし、これら天然物は高度に官能基化された5,6-*cis*縮環骨格を母骨格とし、**1**においてはそれを構成する全ての炭素が不斉中心を持つため、合成困難である事が予測される。実際にこれまで報告された**1**及び**2**の全合成例はそれぞれ1例<sup>4</sup>と2例<sup>5</sup>と非常に少ない。また、**3**や**4**の全合成例は存在しない。そこで、ツチン類の網羅的かつ量供給が可能な合成法を開発すれば、生物活性の差異に関する疑問を解決できる有用なツールになると考えられる。

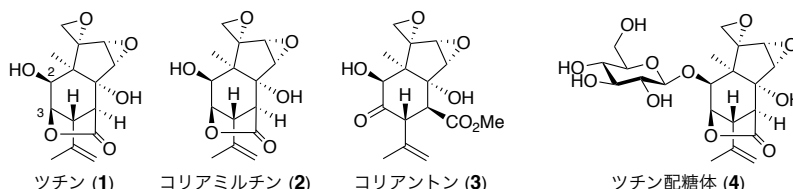


図1. ツチン及びその類縁体の構造

### 2. 研究の目的

ツチン (**1**) 及び類縁体である**2-4**を短工程かつ量供給が可能な合成経路を確立する。過去の**1**の全合成では43工程要しているため、本研究では**1**の変換工程数を大幅に減らすことを目標とする。また、他の新規類縁体のダイバジェント合成も可能とする合成経路を樹立する。

### 3. 研究の方法

ツチン (**1**) の合成戦略として、申請者が2018年に開発した**1**の5,6-*cis*縮環骨格構築法を利用する<sup>6</sup>。図2にその合成経路を示す。2-メチル-1,3-シクロペンタジオン (**5**) から誘導したアリルアルコール**6**のEschenmoser-Claisen転位によって3位の立体化学をジアステレオ選択的に構築した。アミド**7**から誘導したアルデヒド**8**にL-プロリンを作用させると、望みの立体化学を有する5,6-*cis*縮環化合物**9**をジアステレオ選択的に合成した。そこで、本反応を利用しツチン類の効率的合成法の確立を目指した。

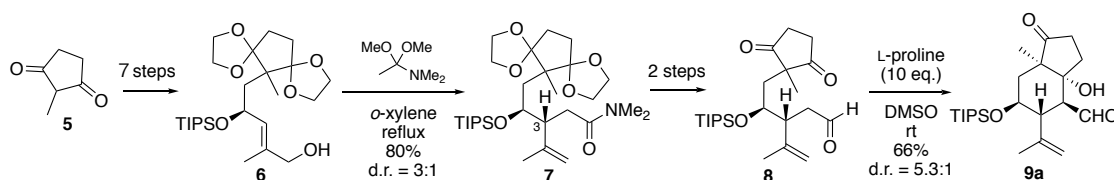


図2. 確立している5,6-*cis*縮環骨格構築法

### 4. 研究成果

最初に図2の合成経路を踏襲し、ツチン (**1**) の2位ヒドロキシ基が欠落したコリアミルチン (**2**) の全合成研究に取り組んだ。2-メチル-1,3-シクロペンタジオン (**5**) からアルデヒド**10**を合成する際にアクロレインを用いていたが、研究期間中にアクロレインが販売中止となる問題が生じた。代替案を検討した結果、アクロレインジエチルアセタールを用いても**10**が得られる事を発見した。反応系中で容易にアクロレインが遊離するためだと考えられる。その後、林・ヨーゲンセン触媒を用いてα位にBzO基を高エナンチオ選択的に導入し、Wittig反応による伸長を経て不飽和エステル**11**とした。保護基の着脱とDIBAL還元を含む4工程の変換によりアリルアルコール**6**とし、Eschenmoser-Claisen転位生成物**7**へと誘導した。この際、トルエン中で還流させながらゆっくりと反応させるとジアステレオ選択性が3.4:1に向上した。主生成物**7**の立体化学は単結晶X線構造解析によって決定した (図3)。

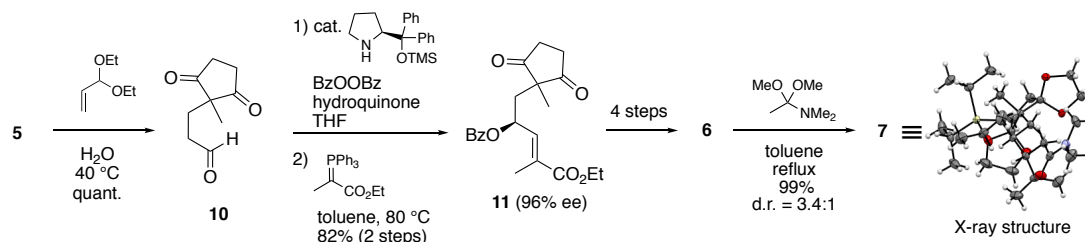


図3. アミド**7**の改良合成

次に、アミド **7** から誘導したトリカルボニル体 **8** を用いて分子内アルドール反応をより詳細に検討した (図 4)。図 2 に示すように本反応は室温で過剰量の L-プロリンを用いると目的物 **9a** がジアステレオ選択的に得られるが、改善の余地がある。そこで、選択性の向上を狙い 0 °C で反応させると、立体選択性が大きく向上することを発見した (entry 1)。さらに -40 °C から 0 °C にゆっくり昇温させると、**9a** がほぼ単一の化合物として得られた (entry 2)。一方、反応剤を L-プロリンからピロリジンに変更すると、**9a** が minor 体となり、異性体 **9b** が優先的に得られた (entry 3)。D-プロリンを用いた場合、**9a** の 5-エピマー体 **9c** が選択的に生成した (entry 4)。また、L-プロリンを触媒量にすると立体選択性の低下がみられた (entry 5)。以上の結果から、entry 2 の条件が最適であると判断した。なお、**9a** の相対立体配置はラクトン **12** に誘導し、単結晶 X 線構造解析によって決定した。得た **9a** の 5 員環部のケトンをも Wittig 反応によりエキソオレフィンとし、6 員環上にラクトンを形成することで既知化合物 **13**<sup>5b</sup> に誘導した。これによりコリアミルチン (2) の形式全合成を達成した。

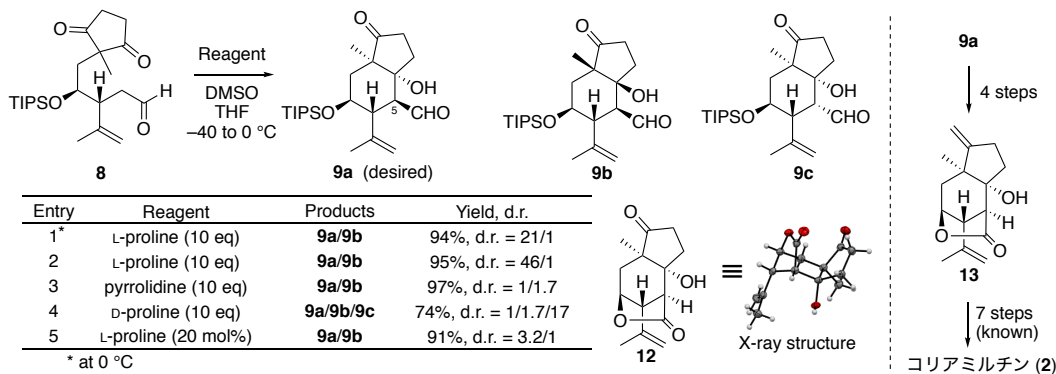


図 4. 分子内アルドール反応の詳細な条件検討とコリアミルチン (2) の形式全合成

続いてツチン (1) の全合成に向けた検討に移行した (図 5)。図 4 で確立した分子内アルドール反応の利用を考え、**1** の合成前駆体に **14** を設定した。その合成は 2-メチル-1,3-シクロペンタジオン (5) とアルデヒド **15** とのアルドール反応を当初予定した。しかし、**5** から調製したエノラートまたはシリルエノールエーテルを用いたアルデヒド **16** とのアルドール反応は全く進行せず、目的物 **17** が生成しない知見を得た。そこで、合成計画を改め桑島らが報告している反応<sup>7</sup> を応用することにした。彼らはアセタール **18** に 1,2-ビストリメチルシロキシ-1-シクロブテン (19) を向山アルドール付加させた **20** を合成し、そのセミピナコール転位によって **21** を得ることに成功している。本反応を基に **14** を逆合成し、メチルケトン **22** を前駆体に考えた。しかし、本反応はケトン  $\alpha$  位に酸素官能基を有する基質では反応が進行しないと報告されている。そのためモデル研究を最優先にし、フラン誘導体 **23** を用いて 5 員環ジケトン体 **24** を得る検討を行った。

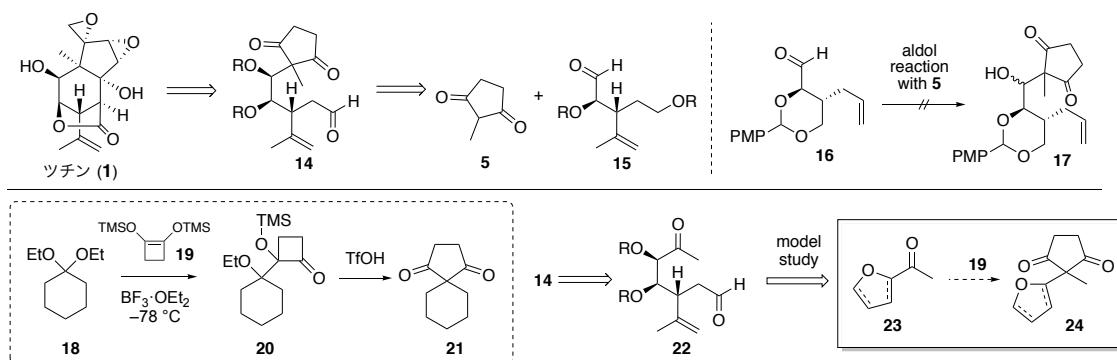


図 5. ツチン (1) の合成計画

実際の検討結果を図 6 に示す。テトラヒドロフラン及  $\gamma$ -ブチロラクトン構造を有するメチルケトン **25a** 及び **25b** に対し、**19** とルイス酸を反応させたところ、付加体は得られたものの続くセミピナコール転位が全く進行せず多数の副生成物が生じた。一方、2-アセチルフラン (**27a**) を用いた場合、付加反応とセミピナコール転位が一挙に進行し、目的の化合物 **28** が 38% の収率で得られることを見出した。さらに、環状アセタール **27b** を用いた場合、**28** の収率が 66% まで向上した。望みの反応が問題なく進行することを確認したので、フラン環の開環を経て **22** に相当する鎖状化合物に誘導できるか検討した。その結果、3 工程の変換により得たシリルフラン **29** に *m*-CPBA で処理すると、低収率ながらブテロリド **30** が得ることに成功した。これまでの知見を基に、**14** の合成を現在検討している。

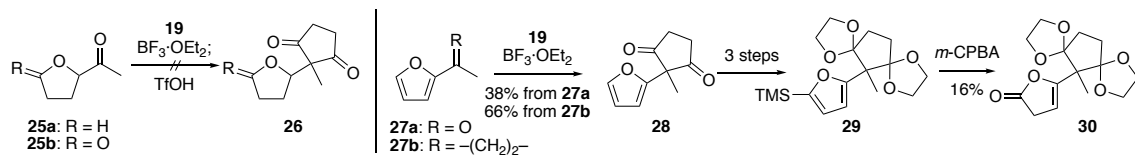


図 6.2-アセチルフラン誘導体を用いた 1,3-シクロペンタジオン構造の構築

引用文献

1. Kudou, Y.; Niwa, H.; Tanaka, A.; Yamada, K. *Br. J. Pharmac.* **1984**, *81*, 373.
2. Zhao, F.; Liu, Y.-B.; Ma, S.-G.; Qu, J.; Yu, S.-S.; Fang, Z.-F.; Li, L.; Si, Y.-K.; Zhan, J.-J. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6204.
3. Larsen, L.; Joyce, N. I.; Sansom, C. E.; Cooney, J. M.; Jensen, D. J.; Perry, B. N. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1363.
4. Yamada, K.; Suzuki, M.; Hayakawa, Y.; Aoki, K.; Nakamura, H.; Nagase, H.; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8278-8280
5. a) Tanaka, K.; Uchiyama, F.; Sakamoto, K.; Inubushi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4965. b) Niwa, H.; Wakamatsu, K.; Hida, T.; Niiyama, K.; Kigoshi, H.; Yamada, M.; Nagase, H.; Suzuki, M.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4547.
6. Tutin の合成研究、原口翔太、池内和忠、山田英俊、日本化学会第 98 春季年会 2018、日本大学理工学部船橋キャンパス、2018 年 3 月 21 日、講演番号：2D2-07.
7. Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 961.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kazutada Ikeuchi, Shota Haraguchi, Ryo Fujii, Hidetoshi Yamada, Keiji Tanino
2. 発表標題 Synthetic study of coriamyrtin
3. 学会等名 The 14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 捧智成、藤井りょう、池内和忠、谷野圭持
2. 発表標題 5員環ビスシリルエノールエテルを用いたビシクロ[2.2.1]ヘプタン化合物の合成
3. 学会等名 本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 捧智成、池内和忠、谷野圭持
2. 発表標題 1,4-ビス(シリルオキシ)-1,3-シクロペンタジエン誘導体を用いる分子内Diels-Alder反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会2021
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 池内 和忠、原口 翔太、藤井 りょう、山田 英俊、谷野 圭持
2. 発表標題 コリアミルチンの全合成研究
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年～2020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
---------	---------