

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16311

研究課題名(和文)新規生物活性化合物の創出を目指したジヒドロ-β-アガロフラン類の網羅的全合成

研究課題名(英文)Comprehensive total synthesis of dihydro-beta-agarofurans toward the invention of new bioactive molecules

研究代表者

萩原 浩一 (Hagiwara, Koichi)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任助教

研究者番号：20804371

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)：新規生物活性化合物の創出を目指し、ジヒドロ-β-アガロフラン類の網羅的全合成法を確立するため、まず、アガロフラン類の中で最も酸化度の高いオイオミノールオクタアセタートの合成を行った。

分子の三次元構造を活用した戦略により、オイオミノールオクタアセタートの不斉全合成を24工程で達成した。この効率的な合成ルートの中継体は、骨格上のすべてのヒドロキシ基が保護基および立体的要因により明確に区別されている。従って、本化合物を共通中間体とし様々なアシル基を自在に導入することで、多様なアガロフラン類の網羅的合成が可能になる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、新規生物活性化合物の創出を目指したジヒドロ-β-アガロフラン類の網羅的全合成法の確立を目的とした。研究の結果、本天然物群の中でも最も高い酸化度を有し、合成が困難なオイオミノールオクタアセタートの不斉全合成を24工程で達成した。本合成の中間体を利用することで、種々のジヒドロ-β-アガロフラン類の全合成を実現できると考えられる。また、本研究の発展により、ジヒドロ-β-アガロフラン類の創薬研究への展開が期待できる。従って、有機合成化学・創薬化学的に重要な研究成果が得られたと言える。

研究成果の概要(英文)：The synthetic study of euonyminol octaacetate, one of the most highly oxygenated dihydro-β-agarofurans, was conducted to establish the comprehensive total synthesis of dihydro-β-agarofurans toward the invention of new bioactive molecules.

The asymmetric total synthesis of euonyminol octaacetate was achieved in 24 steps by utilizing three-dimensional structure of molecules. The all hydroxy groups of the key intermediate of this efficient synthetic route are distinguished by protecting groups and steric environment. Therefore the comprehensive of dihydro-β-agarofurans would be realized by the introduction of various acyl groups to this intermediate in the appropriate order.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：有機化学 天然物合成化学 セスキテルペン 生物活性天然物 網羅的合成

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ジヒドロ-β-アガロフラン類は、特異に縮環した3環性のジヒドロ-β-アガロフラン骨格を共通骨格として有する一方、共通骨格上の酸素官能基(主にアシル基)のわずかな違いにより、異なる生物活性を発現する。特に含ピリジンマクロ環を有するアガロフラン類の多くは有用かつ強力な活性を示す。

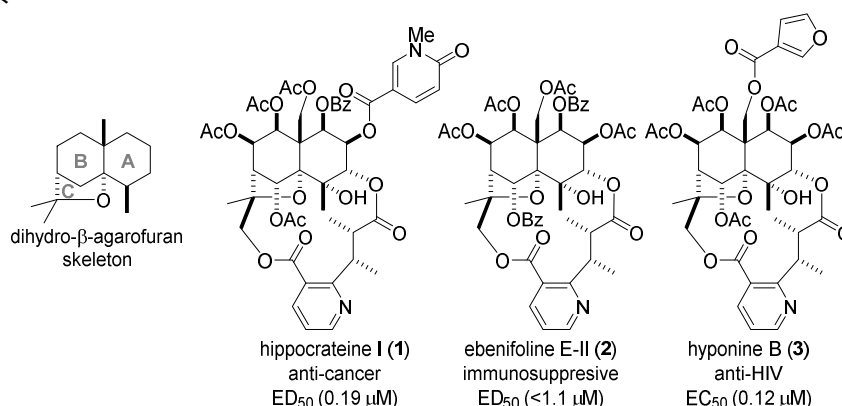


Figure 1. The structures of dihydro-β-agarofuran

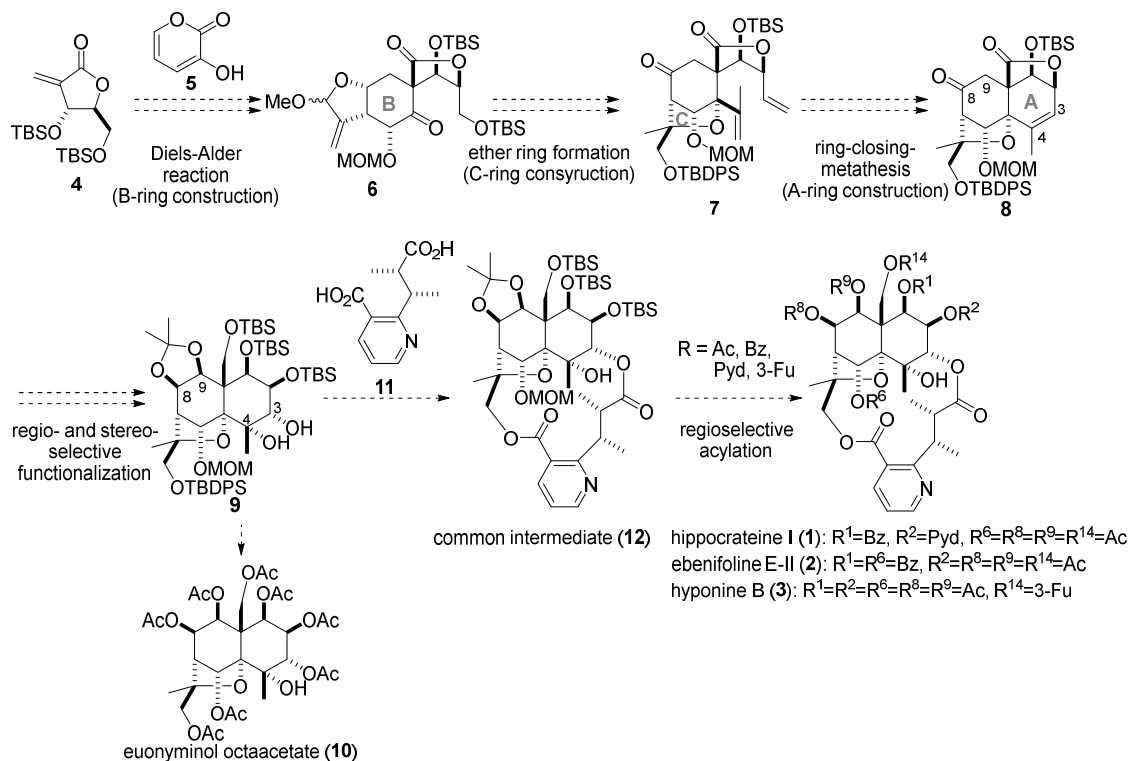
例えば、ヒッポクラテイン I (1)は抗がん活性、エベニホリン E-II (2)は免疫抑制活性、ハイポニン B (3)は抗 HIV 活性を有する(Figure 1)。すなわち、これらはマクロ環部位を除く酸素上のアシル基が生物活性を制御することを示唆しており、アガロフラン骨格が多様な生物活性の発現に寄与する非常に優れた骨格であることを物語っている。しかし、天然からの単離量がごくわずかであるため、どのアシル基が生物活性の種類に重要かという詳細な構造的要因は未だに明らかでない。その解明には、誘導体を含めた高酸化度アガロフラン類の網羅的の化学全合成法を確立することが最善の方法である。しかし、これら高酸化度アガロフラン類は、その特異に縮環した3環性骨格上に多数の極性官能基が密集した非常に複雑な構造を持つため、化学全合成が極めて困難である。研究開始当初までに高酸化度アガロフラン類の全合成は2例が報告されていたが、いずれもアガロフラン類の網羅的な合成法とは言えない。また、含ピリジンマクロ環を有するアガロフラン類の全合成は未達成である。

### 2. 研究の目的

本研究は、含ピリジンマクロ環を有するアガロフラン類の全合成による高酸化度アガロフラン類の網羅的の合成法の確立および、確立した合成法を基盤とした効率的な類縁体合成による新規生物活性物質の創製を目的とする。本研究期間では、含ピリジンマクロ環を有するアガロフラン類の全合成による高酸化度アガロフラン類の網羅的の合成法の確立を目指した。効率的な類縁体合成による新規生物活性物質の創製を可能とする、柔軟な合成法の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

合成計画を Scheme 1 に示す。光学活性な親ジエン 4 とジエン 5 の Diels-Alder 反応による B 環構築と酸素官能基の導入を経て 6 を合成する。次に、エーテル環化による C 環構築を行い 7 とし、閉環メタセシスを用いた A 環形成により 8 を得る。その後、分子の3次元構造を利用した立体選択的な AB 環の官能基化を行い、アガロフラン骨格上の全ての酸素官能基を有する 9 へと導く。まず、ヒドロキシ基の保護基の除去と3級ヒドロキシ基を除く8個のヒドロキシ基のアセチル化により、含ピリジンマクロ環を有さないものの最も高い酸化度を有する天然物であるオイオニミノールオクタアセタート(10)の全合成を達成する。続いて、含ピリジンマクロ環を有する 1, 2, 3 の全合成を行う。種々の含ピリジンマクロ環を有するアガロフラン類合成への共通中間体として、化合物 12 を設定した。共通中間体 12 は、炭素骨格上の全ての酸素官能基が保護基と立体的要因により明確に差別化されている。従って、それらの官能基変換における位置選択性の厳密な制御が可能となり、あらゆる置換様式のアシル化体を合成できる。まず、C13 位の TBDPS 基を除去した後、ピリジンカルボン酸 11 と縮合することで、12 へ導く。12 のヒドロキシ基の保護基の除去と種々のアシル基導入により、ヒッポクラテイン I (1)、エベニホリン E-II (2)、ハイポニン B (3)の全合成を行う。



#### 4. 研究成果

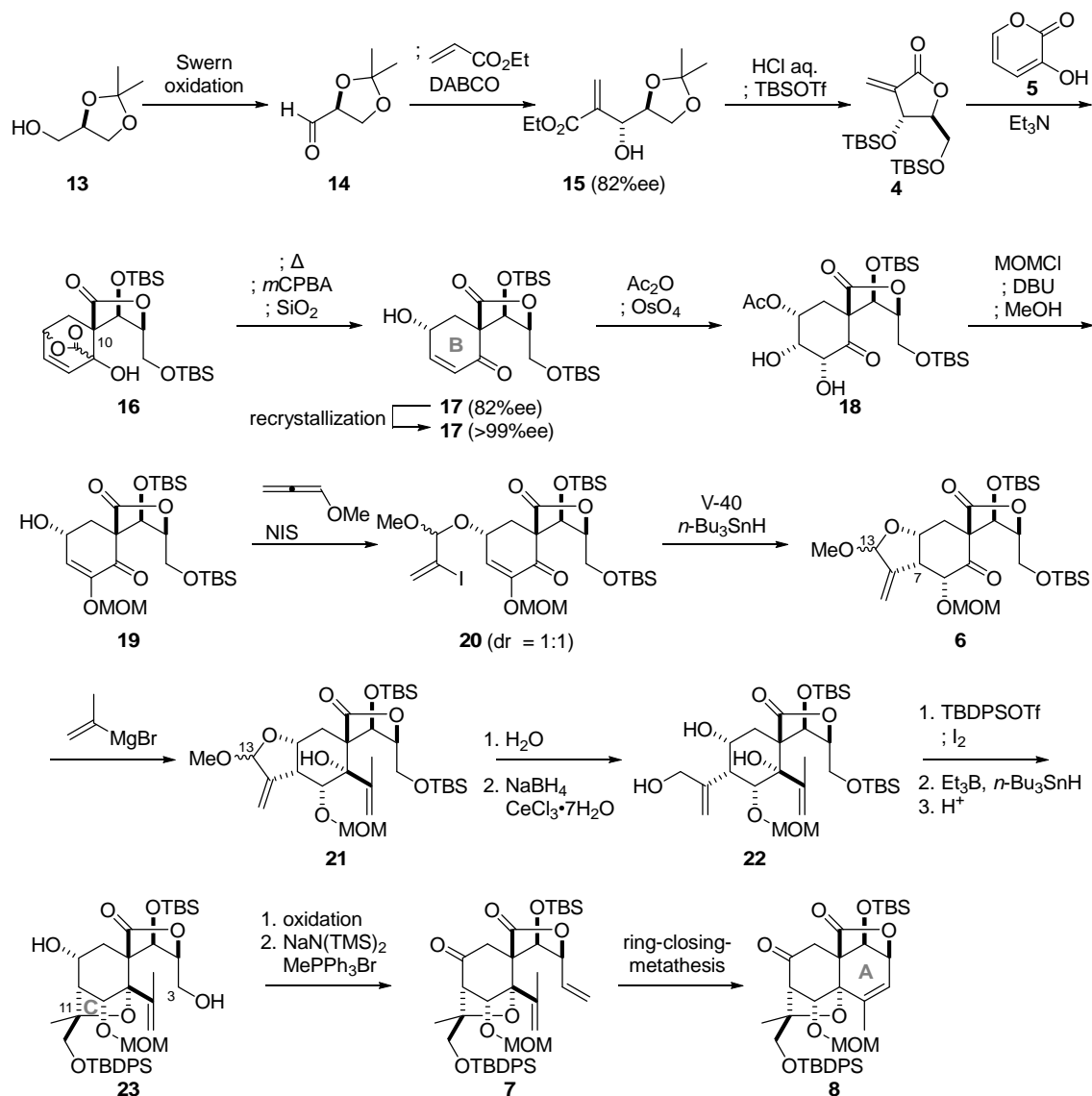
まず、アガロフラン骨格を有する **8** を合成した (Scheme 2)。市販のアルコール **13** を Swern 酸化により、アルデヒド **14** とし、アクリル酸エチルを用いた Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応で **15** を合成した。なお、この反応の際に光学純度が低下することが分かった (82% ee)。15 を塩酸で処理した後、2つのヒドロキシ基を TBS 基で保護することで、親ジエン体 **4** とした。**4** とピロン **5** との Diels-Alder 反応により B 環を構築し、**16** へ導いた。**16** の脱炭酸反応と生じたオレフィンのエポキシ化、続くエポキシドの開環により、エノン **17** とした。**17** は再結晶操作により、その光学純度を 99% ee 以上に向上させることができた。**17** のヒドロキシ基をアセチル基で保護した後、オレフィンのジヒドロキシ化で **18** を得た。**18** の2つのヒドロキシ基をともに MOM 基で保護した後、C7 位酸素官能基の EtC 脱離とアセチル基の除去によりエノン **19** を合成した。

次に、**19** のヒドロキシ基を足がかりとして C7 位への炭素鎖導入を行った。まず、**19** に *N*-ヨードスクシニイミド存在下でメトキシアレンを作用させることでビニルヨージド **20** を合成した。**20** をラジカル条件に付すと、分子内 5-*exo* ラジカル環化が進行して **6** を与えた。本反応では、**20** より生じたビニルラジカルが C8 位置換基と同じ  $\alpha$  面からエノンに付加した後、生じる 5/6-*cis* 縮環構造の convex 面である  $\beta$  面から水素化が進行したと解釈できる。続くイソプロペニル基の付加による連続四置換炭素構築も、**6** の 5/6-*cis* 縮環構造の convex 面から反応が進行し、**21** を立体選択的に与えた。

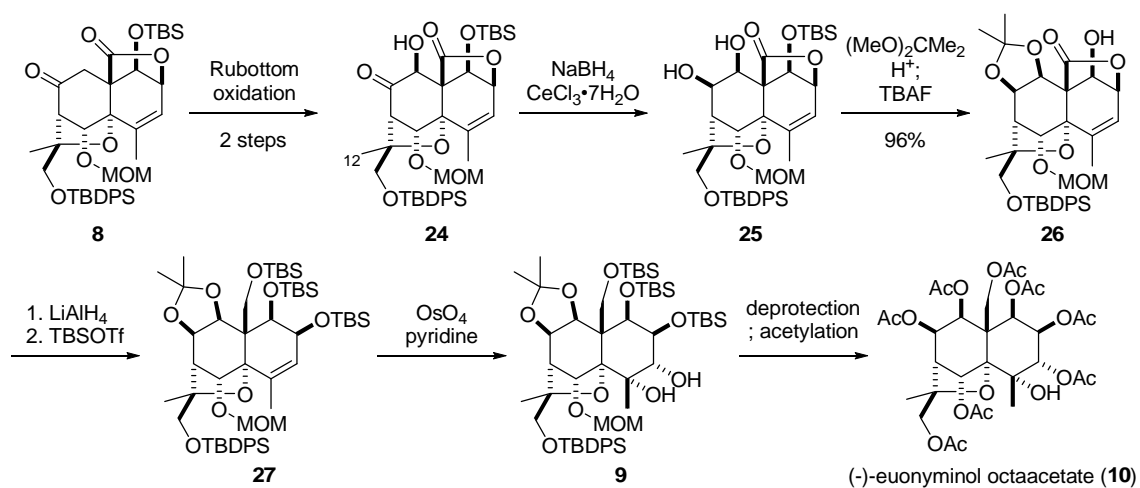
続いて、C 環構築を行った。まず、**21** のアセタールの加水分解と生じるラクトールの還元により、トリオール **22** を合成した。エーテル環形成による C 環構築の検討の結果、**22** の第一級ヒドロキシ基のみを高い TBDPS 基で選択的に保護した後、ヨウ素を作用させると所望の C11 位立体化学を有する環化体が単一のジアステレオマーとして得られた。ヨウ素をラジカル条件で還元的に除去した後、C3 位ヒドロキシ基を酸性条件で選択的に脱保護してジオール **23** とした。

閉環メタセシスにより、A 環を構築した。まず、**23** の2つのヒドロキシ基を同時に酸化してケトアルデヒドとした。アルデヒド部位のみを Wittig 反応によりオレフィンへと変換し、ジエン **7** へ導いた。閉環メタセシスによる A 環構築は、種々の触媒の検討の結果、収率よく進行させることができ、アガロフラン骨格を有する **8** の合成を完了した。

炭素骨格の構築が完了したため、AB 環の立体選択的な官能基化により **10** を全合成した (Scheme 3)。まず、**8** から合成した TMS エノールエーテルを Rubottom 酸化すると、C12 位メチル基と逆側から酸化が進行して **24** が得られた。**24** のケトンを選択的に還元し、**25** とした。続いて **25** の *cis*-ジオールのアセトニド保護と TBS 基の除去により **26** を得た。**26** からラク톤の還元と生じたトリオールの TBS 保護により **27** へ導いた。**27** のジヒドロキシ化は、高い TBS 基と反対側の  $\alpha$  面から進行し、ジオール **9** を単一生成物として与えた。これにより、**10** の全ての酸素官能基と不斉中心の導入を完了した。最後に **9** のすべての保護基の除去と第三級以外のすべてのヒドロキシ基をアセチル化することで、**10** の不斉全合成を **13** から **24** 工程で達成した。



**Scheme 2.** Synthesis of ABC-ring (**8**).



**Scheme 3.** Total synthesis of (-)-euonyminol octaacetate (**10**).

以上のように、本研究では、分子の三次元構造を活用した戦略により、アガロフラン類で最も酸化度の高い **10** の不斉合成を 24 工程で達成した。本合成の重要中間体である **9** は、アガロフラン骨格上のヒドロキシ基が保護基および立体的要因によりそれぞれ区別されている。従って、**9** に対して含ピリジンジカルボン酸 **11** を縮合した **12** を共通中間体とすることで、含ピリジンマクロ環を含む **1, 2, 3** などの多様なアガロフラン類合成への応用が可能である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Daiki Kamakura, Hidenori Todoroki, Daisuke Urabe, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue	4. 巻 59
2. 論文標題 Total Synthesis of Talatisamine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 479-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201912737	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 -
1. 著者名 Kosuke Minagawa, Daiki Kamakura, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue	4. 巻 76
2. 論文標題 Construction of the ABCE-ring structure of talatisamine via decarboxylative radical cyclization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131385 ~ 131385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131385	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 -
1. 著者名 Shinsuke Shimizu, Koichi Hagiwara, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue	4. 巻 22
2. 論文標題 Unified Total Synthesis of Five Bufadienolides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8652 ~ 8657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c03251	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 -
1. 著者名 Hiroyuki Mutoh, Shu Nakamura, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue	4. 巻 86
2. 論文標題 Construction of Pentacyclic Limonoid Skeletons via Radical Cascade Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6869 ~ 6878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00212	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15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 王瀛華、永井利也、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 オイオニミノールの全合成研究
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinsuke Shimizu, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Total Syntheses of Bufadienolides
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 鎌倉大貴、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 タラチサミンの全合成
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○Tsukasa Shimakawa, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Synthetic Study of Puberuline C
3. 学会等名 Junior ICCEOCA-9 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○Tsuchida Shimakawa, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Synthetic Study of Puberulic C
3. 学会等名 ICCEOCA-14 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○Koichi Hagiwara, Daiki Kamakura, Hidenori Todoroki, Daisuke Urabe, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Total Synthesis of Talatisamine
3. 学会等名 The 19th Tateshina Conference on Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○清水慎介、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 プファジェノリド類の全合成
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 ○鎌倉大貴、武藤大之、渡邊祐基、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 パトラコトキシンの全合成研究
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 ○渡邊祐基、鎌倉大貴、武藤大之、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 パトラコトキシンの全合成研究
3. 学会等名 第64回薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ○清水慎介、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 プファジエノリド類の全合成
3. 学会等名 第118回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ○王瀛華、永井利也、渡辺樹、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 オイオニミノールオクタアセテートの全合成
3. 学会等名 第20回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ○Tsukasa Shimakawa, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Synthetic Study of Puberuline C
3. 学会等名 第11回大津会議
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 ○王瀛華、永井利也、渡辺樹、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 オイオニミノールオクタアセテートの不斉全合成
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 ○渡辺樹、永井利也、王瀛華、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 アガロフランB環部の効率的合成法の開発
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 ○中村柊、島川典、浅井響、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 プベルリンCの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
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
---------	---------