

平成22年 5月 31日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20890043

研究課題名（和文）官能基化された炭素環構築法の開発とレジニフェラトキシンの全合成研究

研究課題名（英文）Development of efficient synthetic method of functionalized carbocycles and synthetic study of resiniferatoxin

研究代表者

占部大介（URABE DAISUKE）

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：80503515

研究成果の概要（和文）：セレン原子から発生させる事が出来るラジカルを利用して効率的な炭素環構築法を開発した。本方法は化学的に不安定な官能基存在下においても円滑に進行させる事ができる汎用性の高いものである事が分かった。また本方法論を鍵変換反応として設定した特異な炭素骨格を有するテルペノイド、レジニフェラトキシンの合成研究では、全合成に必要な重要中間体を合成するに至った。

研究成果の概要（英文）：An efficient radical cyclization from alkoxy selenoacetals, prepared by seleno pummerer reaction, was successfully developed to provide functionalized carbocycles. Toward a total synthesis of resiniferatoxin featured by the radical reaction, an advanced intermediate was synthesized from the quinone derivative through Diels-Alder reaction.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,050,000	315,000	1,365,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,250,000	675,000	2,925,000

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：炭素環・ラジカル反応・天然物合成・テルペン・Diels Alder 反応

1. 研究開始当初の背景

テルペノイドやステロイドなどの炭素環を骨格中心として持つ天然有機化合物は様々な生物から数多く見出されており、その生物活性は多様である。創薬研究における新規有用分子のシーズは人知を超えて最適化されているこのような天然有機化合物の構造に多く求められるが、現代においても極性官能基が極度に密集した天然有機化合物の構造

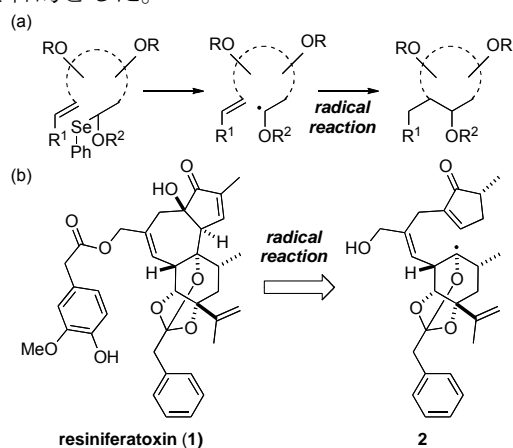
類縁体やプローブ分子合成を指向した完全化学合成は容易ではない。そのため、一般性の高い効率的な合成戦略の確立は極めて重要となる。

テルペノイドやステロイドなどの全合成において困難を伴うのは、特異な炭素骨格の構築と極性官能基の導入である。直線的な全合成では、前半段階で炭素骨格を構築し、その後官能基を導入する戦略が主に用いられ

る。しかし後半段階では官能基自身が及ぼす立体障害や予期せぬ隣接基関与により、変換反応の困難さは著しく増す。一方で、収束性の高い合成戦略、すなわち官能基導入が比較的容易なフラグメントを設計・合成し、これらを組み合わせて後半段階で炭素骨格を構築する戦略は効率的な全合成を可能にする。このような合成戦略を用いる際に最も重要となるのは、官能基が多数存在し、また立体的に込み入った部位に適用できる穏和かつ強力な炭素-炭素結合反応である。しかし、実際にそのような場面で用いることができる化学反応は限られており、このことが収束性の高い合成戦略適用の大きな限界要因となっている。

2. 研究の目的

上記の問題を解決するためにラジカルを反応活性種とした炭素-炭素結合反応に着目した。ラジカル反応は通常イオン性の条件下では不安定である水酸基やアミノ基などに全く影響を及ぼさない事、高い反応性から立体的に込み入った部位の炭素-炭素結合形成が可能となる事などの利点があるため、収束性の高い合成戦略の適用範囲を拡大しうる強力なツールとなると考えた。そこで本研究では下図に示したように、①アルコキシセレンオアセタールを中間体としたラジカル反応による炭素環構築法の開発 (Scheme 1a)、およびそれらを鍵反応とした②複雑な構造を有するテルペノイドであるレジニフェラトキシンの効率的合成戦略の確立 (Scheme 1b) を目的とした。



Scheme 1. (a) Carbocycle formation by radical reaction
(b) Plan for radical mediated synthesis of resiniferatoxin

3. 研究の方法

(1) ラジカル反応による炭素環構築法の開発

本研究ではセレン原子をラジカル発生源として選択し、アルコキシセレンオアセタールをラジカル反応の基質とした炭素環構築を行なった。その理由は①有機セレン化合物が比較的安定である事、②炭素-セレン結合の結合解離エネルギーが弱いため穏和な条件

下でラジカル種を発生させる事が出来る事、③酸素官能基により修飾された炭素環が得られる事を3点が挙げられる。アルコキシセレンオアセタールは対応するセレニドを酸化してセレノキシドとした後、セレノプンメラー反応で合成する事とした。しかしこれまでに報告されているセレノプンメラー反応によるアルコキシセレンオアセタールの合成はごく限られた基質に対してのみであった。その理由はセレノプンメラー反応の中間体として生じるセレノキシドが容易にβ脱離を起こし、オレフィンを与えるためである。そこで、一般性の高いセレノプンメラー反応条件の確立を目指し検討した結果、セレニドの酸化によって得たセレノキシドを素早くアシル化する事でセレノキシドの脱離が抑制でき、収率よくアルコキシセレンオアセタールが得られる事が分かった。本反応の基質一般性を精査したところ、β脱離を起こしうる基質に関しても良好にアルコキシセレンオアセタールを与える事が分かった (Table 1, entry 1-3)。しかし、βセレニルケトン **3d** や αセレニルケトン **3e** を基質とした場合、β脱離が進行し α,β-不飽和ケトンを与えるのみであった (entry 4.5)。

Table 1. Scope and Limitations of seleno-Pummerer reaction.^a

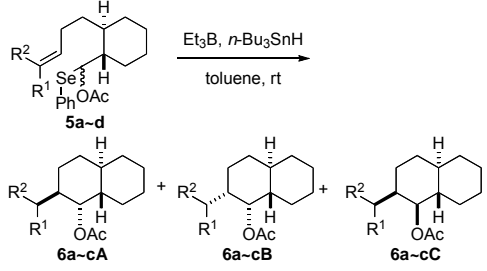
entry	substrate	R ² =	products	yields
1		Ac		4a : 78%
2		Ac		4b : 92% ^b
3		Ac		4c : 76%
4		Ac		4d : 0% ^c
5		Ac		4e : 0% ^c
6 ^d		Bz		4f : 82%
7 ^d		Piv		4g : 85%

^aReactions were performed in 0.5 mmol scale. ^b**4b** was obtained as a 1:1 diastereomeric mixture. ^cCorresponding enones were obtained quantitatively. ^dReactions were performed in the presence of 5 eq. of the corresponding acid anhydride in toluene at reflux temperature.

またアシル化剤としては無水酢酸の他、安息香酸無水物、ピバル酸無水物も有効である事が分かった(entry 6.7)。

ラジカル反応の基質となるアルコキシセレンオアセタールの合成法を確立できたので、炭素環構築を検討した。セレンブメラー反応を利用して調整した基質 **5** をトリエチルボラン存在下、 Bu_3SnH で処理すると、いずれの基質に関してもラジカル反応は速やかに進行し官能基化されたトランスデカリン **6** を高収率で与える事が分かった(Table 2)。これにより、セレンブメラー反応を用いたアルコキシセレンオアセタールの合成法と官能基

Table 2. Intramolecular radical reaction of alkoxy-selenoactals.^a



entry	substrate	results	
		combined yield	ratio ^b (A : B : C)
1	5a ($\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$)	6a : 97%	1 : 0.9 : 0.4
2	5b ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$)	6b : 92%	1 : 0.2 : 0.7
3	5c ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$)	6c : 90%	1 : 1 : 0.9

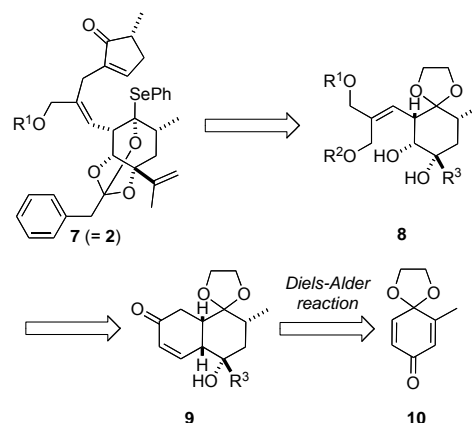
^aReactions were performed in 0.1 mmol scale. ^bRatio was determined from integration of ¹H NMR spectra.

化された炭素環構築法を確立できた。

(2) レジニフェラトキシンの合成研究

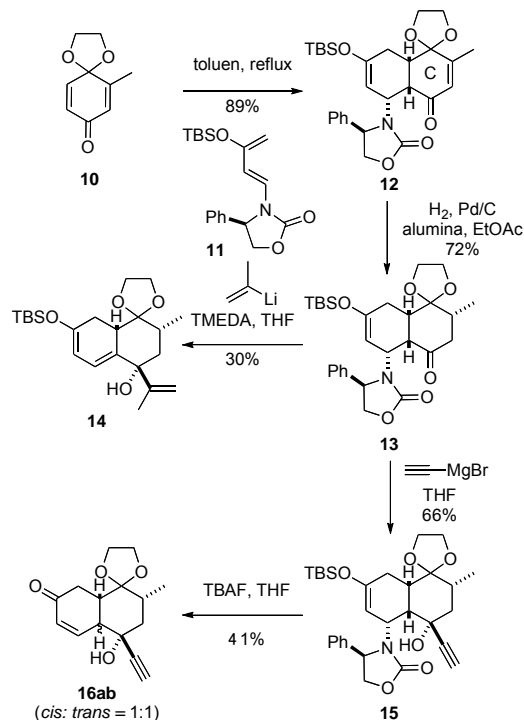
ジンチョウゲ科やトウダイグサ科などの植物から単離されているダフナンジテルペン類は、5、7、6員環が縮環した炭素骨格を有するテルペノイドである。このテルペノイド類は、これまでに130種類以上が単離されており、ダフナン骨格上の置換基や官能基の差異により鎮痛活性、抗白血病活性、神経栄養因子など様々な生物活性を示す。そこで今回、ダフナンジテルペン類の柔軟かつ効率的な合成経路の開発を目指し、レジニフェラトキシンを合成標的として研究を開始した。

「2. 研究の目的」で述べた通り、(a)で開発したラジカル反応を有効に活用しレジニフェラトキシンの炭素骨格を構築する事とした(Scheme 1, **2**→**1**)。ここでは化合物 **2** の合成法を Scheme 2 に示す。**2** は前駆体であるアルコキシセレンオアセタール **7** と合成等価体であると考え、**7** は **8** からシクロペンテノンの導入とオルトエステル化、またセレン原子の導入により合成する事とした。**8** は **10** の Diels-Alder 反応によって合成する **9** に対して立体選択的な官能基変換を行なう事で合成可能であると考えた。



Scheme 2. Synthetic plan of resiniferatoxin (**2**)

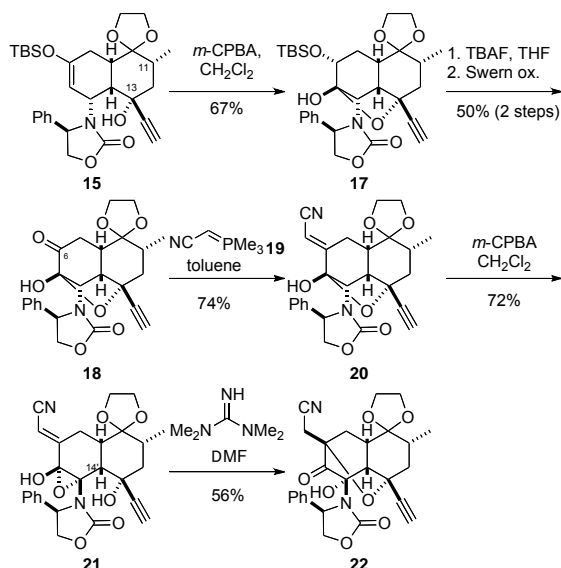
Scheme 2 に示した計画に基づき、キノンモノケタール **10** を用いて、Diels-Alder 反応の検討を行った (Scheme 3)。キノンモノケタールは酸化度が高く有用なジエンフィルであるが、ケタールの大きな立体障害のため分子間 Diels-Alder 反応は極めて困難とされてきたが、種々の酸化度の高いジエンと **10** を用いた Diels-Alder 反応を検討した結果、Rawal ジエン **11** を用いると、高収率かつ高ジアステレオ選択的に望みのシスデカリン **12** が得られることを見出した。**12** をアルミナ存在下で水素添加し、エノンの立体選択的還元を経て **13** とした。その後、**13** にイソプロペニルリチウムを作用させたところ、カルバメートが脱離した **14** が得られるのみであった。そこで、その合成等価体であるエチニル基を **13** に付加させたところ、**15** を単一のジアステレオマーで得ることに成功した。これにより既知化合物から3工程で、レジニフェラトキシ



Scheme 3. Stereoselective functionalization of cyclohexane

ンの6員環上の3つの不斉点を有する**15**の立体選択的構築に成功した。次に、**15**に対しエノンの生成を検討したが、目的物のシス体**16a**と14位が異性化したトランス体**16b**を約1:1の混合物として与える結果となった。

そこで不斉補助基を残したまま、**15**の官能基化を行うこととした。**15**を*m*-CPBA酸化に付すと、ヘミアセタール**17**が生成した(Scheme 4)。その後、**17**のTBS基を除去し、得られた水酸基をSwern酸化しケトン**18**とした。**18**のケトンの反応性は極めて低く、求核剤などによる一炭素増炭は困難であったが、反応性の高い角田試薬**19**を用いた二炭素増炭反応は円滑に進行し、ニトリル**20**を与えた。次に不斉補助基の除去に向け検討を行った。**20**に対し*m*-CPBAを作用させると、エポキシド**21**が生成した。1,1,3,3-テトラメチルグアニジン存在下、**21**を加熱すると三級水酸基のMichael付加反応による6員環エーテルの形成と同時にエポキシドが開環しヒ



Scheme 4. Synthesis of advanced intermediate **22**
ドロキシケトン **22** を得た。

4. 研究成果

本研究課題では、セレノプンメラー反応を用いたアルコキシセレノアセタールの信頼性ある合成法の確立とその一般性、またアルコキシセレノアセタールを基質としたラジカル反応による官能基化された炭素環構築法の開発に成功した。さらに本方法論を鍵工程として計画したレジニフェラトキシンの合成研究を行った。これまで知られていなかったキノンモノケタール**10**のDiels-Alder反応と続く立体選択的な反応を経て、レジニフェラトキシンの合成に必要な官能基化された6員環部を合成できた。また、さらに合成を進めることで、全合成に有用である中間体**22**の合成に至る事が出来た。

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5件) 全て査読有り

1. Dong, C.-G.; Henderson, J. A.; Kaburagi, Y.; Sasaki, T.; Kim, D.-S.; Kim, J. T.; Urabe, D.; Guo, H.; Kishi, Y. New Syntheses of E7389 C14-35 and Halichondrin C14-C38 Building Blocks: Reductive Cyclization and Oxy-Michael Cyclization Approaches. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 15642-15646.
2. Guo, H.; Dong, C.-G.; Kim, D.-S.; Urabe, D.; Wang, J.; Kim, J. T.; Liu, X.; Sasaki, T.; Kishi, Y. Toolbox Approach to the Search for Effective Ligands for Catalytic Asymmetric Cr-Mediated Coupling Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 15387-15393.
3. Ogawa, S.; Urabe, D.; Yokokura, Y.; Arai, H.; Arita, M.; Inoue, M. Total Synthesis and Bioactivity of Resolvin E2. *Organic Letters* **2009**, *11*, 3602-3605.
4. Urabe, D.; Inoue, M. Total Syntheses of Sesquiterpenes from *Illicium* Species. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6271-6289.
5. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. Syntheses of *N*-Acylisoxazolidine Derivatives, Related to a Partial Structure Found in Zetekitoxin AB, a Golden Frog Poison. *Heterocycles* **2009**, *79*, 379-385.

〔学会発表〕(計15件)

1. 長友優典, 占部大介, 井上将行: リアノジンの合成研究, 第130回日本薬学会年会, 2010年3月30日, 岡山
2. 石山備凡, 占部大介, 井上将行: Hyponine Bの全合成研究, 第130回日本薬学会年会, 2010年3月30日, 岡山
3. 村井耕一, 占部大介, 井上将行: レジニフェラトキシンの合成研究, 第130回日本薬学会年会, 2010年3月30日, 岡山
4. 岩津理史, 占部大介, 井上将行: アガロフラン骨格を有するセスキテルペンの合成研究, 日本化学会第90春季年会, 2010年3月28日, 東大阪
5. 粕谷智史, 占部大介, 井上将行: ウアバインの合成研究, 日本化学会第90春季年会, 2010年3月28日, 東大阪
6. 岩津理史, 占部大介, 井上将行: アガロフラン骨格を有するセスキテルペンの合成研究, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009年11月17日, 金沢
7. 占部大介, 染谷あゆみ, 井上将行: Efficient construction of carbocycles using O,Se-acetals as key intermediates, 第26回

- 有機合成化学セミナー，2009年9月16日，前橋
8. 粕谷智史，占部大介，井上将行：ウアバインの合成研究，第26回有機合成化学セミナー，2009年9月16日，前橋
 9. 占部大介，井上将行：Efficient construction of carbocycles using O,Se-acetals as key intermediates，第5回日韓天然物化学談話会，2009年8月27日，湯河原
 10. 石山備凡，占部大介，井上将行：Hyponine Bの合成研究，第44回天然物化学談話会，2009年7月8日，筑波
 11. 村井耕一，占部大介，井上将行：レジニフェラトキシンの合成研究，第57回有機合成化学協会関東支部シンポジウム，2009年5月9日，東京
 12. 染谷あゆみ，占部大介，井上将行：O,S-アセタールを鍵中間体とする炭素骨格構築法の開発，日本薬学会第129年会，2009年3月27日，京都
 13. 石山備凡，占部大介，井上将行：HyponineBの合成研究，日本薬学会第129年会，2009年3月27日，京都
 14. 岩津理史，占部大介，井上将行：アガロフラン骨格を有するセスキテルペンの全合成研究，日本薬学会第129年会，2009年3月27日，京都
 15. 萩原幸司，岩津理史，金野大助，友田修司，占部大介，井上将行：リアノジンの合成研究第94回有機合成シンポジウム2008年11月7日，東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

占部 大介 (URABE DAISUKE)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：80503515

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者