

令和 5 年 4 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05485

研究課題名(和文) 一段階多重環構築戦略による高次構造天然物イリシモニンAへの革新的アプローチ

研究課題名(英文) Innovative approach to illisimonin A by one-step multi-ring construction strategy

研究代表者

鈴木 孝洋 (Suzuki, Takahiro)

北海道大学・理学研究院・准教授

研究者番号：80367052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：立体的に複雑な縮環構造(高次構造)を有する天然有機化合物(天然物)は、有用な生物活性を示すものが多い。近年天然から単離が報告されたイリシモニンAは高次構造を有し、その生物活性とあわせて、多くの科学者の興味を集めている。本研究では、申請者の提案している「一段階多重環構築戦略」に基づくイリシモニンAの効率的な全合成を目的とした。イリシモニンAの推定生合成経路から、オルトベンゾキノンの分子内Diels-Alder反応と続くベンジル酸転位を鍵反応に設定し、実際にモデル化合物を用いて合成したところ、イリシモニンA骨格を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、天然物であるイリシモニンAの骨格の合成に成功したことから、天然物の生合成経路を理解する上での学術的意義がある。また、天然物から新規な医薬品を開発するためには、天然物の全合成が必要であり、本研究によりイリシモニンAの効率的な合成法が確立されたことで、医薬品開発に対する社会的意義がある。さらに、本研究で提案された一段階多重環構築戦略は、他の天然物の合成にも応用できる可能性があり、有機合成化学の有用な技術基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：A number of natural organic compounds with sterically complex fused ring structures (higher-order structures) exhibit useful biological activities. Illisimonin A, which was recently reported to be isolated from nature, possesses a higher-order structure and, together with its biological activity, has attracted the interest of numerous scientists. The aim of this study was the efficient total synthesis of Illisimonin A based on the "one-step multiple ring construction strategy" proposed by the applicant.

Based on the presumed biosynthetic pathway of Illisimonin A, the intramolecular Diels-Alder reaction of orthobenzoquinone and the subsequent benzylic acid rearrangement were set as the key reactions, and the practical synthesis using model compounds was successfully performed to obtain the Illisimonin A skeleton.

研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物合成 セスキテルペン Diels-Alder反応 ビシクロ[2.2.1]ヘプタン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自然界から産出される化合物(天然物)は有用な生物活性を示すものが多く、我々人類は古くからそれらを利用してきた。20世紀以降の有機合成化学の発展により、天然物のみならず、それらの誘導体の合成が盛んに行われ、医薬品・農薬として我々人類の健康増進に貢献してきた。そのため、有機合成化学の力量は「構造式さえ分かれば、どのような分子でも人工的に作り出せる」とまで言われている。その最たる例として、エーザイが開発した抗がん剤エリブリンが挙げられる (Figure 1)。Harvard 大の岸らが、強力な細胞毒性をもつ天然物ハリコンドリノ B の全合成における中間体から見出した分子であり、全 62 工程にもおよぶ合成経路での工業的合成がなされている。このような分子量が大きく、多数の不斉炭素と官能基を有する複雑な化合物であっても、キログラム単位で工業的に合成し、医薬品として上市できるのは、有機合成化学の進歩を示すマイルストーンであることは言を俟たない。しかし一方で、トリカブト毒として有名なアコニチンは、エリブリンと同程度の分子量・不斉炭素数・官能基数でありながら、多くの合成化学者が精力的に研究を行っているものの未だに全合成に至ってはいない。この違いは何に起因するのか、構造式を見比べれば一目瞭然であるが、化合物の縮環構造に由来するのは明白である。すなわち、現代の有機合成化学に残されている課題の一つは、立体的に複雑な縮環構造(高次構造)を有する化合物の効率的合成法の開発であると言えよう。

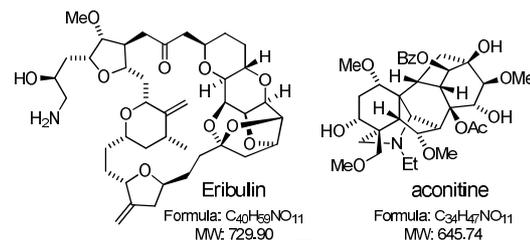


Figure 1

そのような観点のもと、申請者は高次構造化合物の効率的合成戦略として、「一段階多重環構築戦略」を考案した。一般的に有機合成化学において標的化合物の効率的合成法を考える場合、逐次的に炭素数を増やしていく直線的合成法より、複数のフラグメントを設定し、それらを連結する収束的合成法が一般的に良いとされている。しかしながら、高次構造化合物を合成する場合、収束的合成法は工程数の短縮や合成経路の効率化の解決策にはならない。すなわち、フラグメント同士のカップリングにより標的化合物と炭素数を揃えても、段階的な環化反応においてそれぞれ数工程(官能基の脱保護、活性化、環化反応後の再保護)を要し、合成全体の効率性は低下してしまう。そこで申請者は、一段階の反応操作で3ヶ所以上の炭素-炭素結合生成反応を行い、複数の炭素環形成を一挙に行うことができれば、合成の効率化につながると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究では、複雑な環構造と多くの官能基を有する生物活性天然物に着目し、天然物ならびにその周辺化合物の量的供給を指向し、申請者が提唱する効率的合成法である「一段階多重環構築戦略」の更なる拡充、ならびに本戦略を利用した生物活性を有する高次構造天然物の全合成を行うことを目的とする。

シキミ属植物が産生するセスキテルペンには中枢神経に作用するものが多く、例えば、代表的な化合物である anisatin や jiadifenolide はそれぞれ GABA<sub>A</sub> 受容体に対してアンタゴニスト、アゴニストとして作用する (Figure 2)。これらのシキミ属セスキテルペンは生物活性と複雑な分子構造の両面から合成化学者の興味を集めている。一方、illisimonin A は 2017 年にシキミ属の *Illicium simonsii* から単離・構造決定された新規セスキテルペンであり、低酸素・低グルコース状態誘発性細胞傷害に対する神経保護作用を示す。その構造は、tricyclo[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]decane 骨格が高度に酸素官能基化され、5 員環ラクトンおよびラクトール環が連結している。申請者は、この illisimonin A の高次構造は、Diels-Alder 反応を基盤とする「一段階多重環構築戦略」により容易に合成できると考えた。

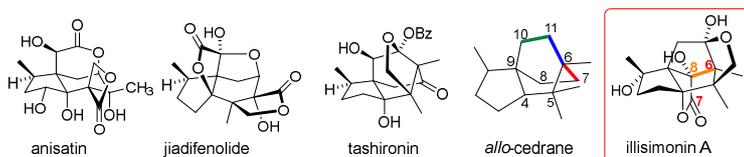
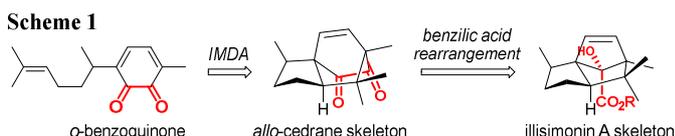


Figure 2

ゴニスト、アゴニストとして作用する (Figure 2)。これらのシキミ属セスキテルペンは生物活性と複雑な分子構造の両面から合成化学者の興味を集めている。一方、illisimonin A は 2017 年にシキミ属の *Illicium simonsii* から単離・構造決定された新規セスキテルペンであり、低酸素・低グルコース状態誘発性細胞傷害に対する神経保護作用を示す。その構造は、tricyclo[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]decane 骨格が高度に酸素官能基化され、5 員環ラクトンおよびラクトール環が連結している。申請者は、この illisimonin A の高次構造は、Diels-Alder 反応を基盤とする「一段階多重環構築戦略」により容易に合成できると考えた。

### 3. 研究の方法

この illisimonin A の tricyclo[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]decane 骨格は、同じシキミ属植物から見出される allo-cedrane 類が有する tricyclo[5.2.2.0<sup>1,5</sup>]undecane 骨格の転位反応によって生合成されていると推測した。また、illisimonin A は架橋部に -ヒドロキシケトンをもつことから、その転位反応は -ジケトンのベンジル酸転位であると推測した。そこで推定生合成経路を参考に、側鎖にジエノフィルを有するオルトベンゾキノンの分子内 Diels-Alder 反応とベンジル酸転位反応を行うことで、一挙に tricyclo[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]decane 骨格を合成できると考えた (Scheme 1)。本合成法では、分子内 Diels-Alder 反応の活性化基である -ジケトンが次の



ベンジル酸転位反応の反応点となるため効率的であり、またワンポット化も容易であると期待した。

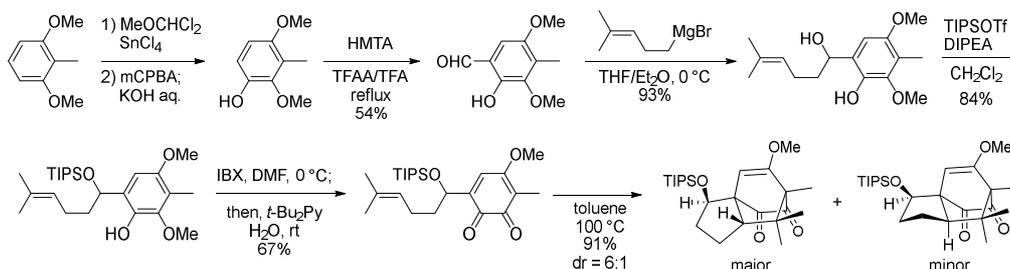
そこで、まずモデル化合物を用いてこれらの変換を段階的に行い、合成経路としての妥当性を検証することとし、さらに合成に必要な官能基を備えた基質での illisimonin A の全合成にむけた研究を行った。

#### 4. 研究成果

モデル基質であるオルトベンゾキノンの調製は、市販の 2,6-ジメトキシトルエンのホルミル化と Dakin 酸化を行うことから始めた (Scheme 2)。得られたフェノールを TFA/TFAA 中でヘキサメチレンテトラミン (HMTA) を用いて位置選択的なホルミル化を行い、ベンズアルデヒドを得た。側鎖部分の付加反応と、ベンジルアルコールの保護により、酸化前駆体を得た。IBX を用いた酸化的脱芳香族化とキノニウムカチオンの加水分解により、オルトベンゾキノンとした。

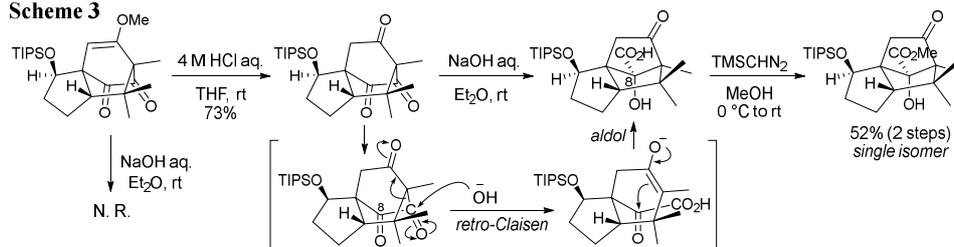
得られたオルトベンゾキノンの分子内 Diels-Alder 反応の検討を行った。熱条件下での反応により、2 種類の付加環化体が分離不可能な 6 : 1 の混合物として生成した。脱保護体の主生成物の X 線結晶学的解析から、分子内 Diels-Alder 反応は望まない面選択性で進行することがわかった。

Scheme 2



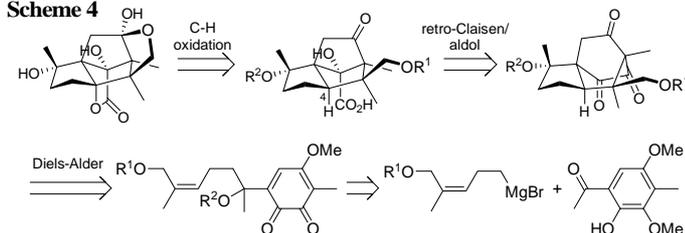
次に、ピシクロ[2.2.2]オクタン骨格の擬似対称性から、主生成物を用いてもベンジル酸転位反応についての知見が得られると考え、反応の検討を行うこととした (Scheme 3)。得られた主生成物を、NaOH 水溶液を含む種々の塩基で処理したが反応は進行しなかった。一方で、エノールエーテル部分を加水分解したトリケトン体に対して、室温で NaOH 水溶液を反応させた後、つづいて TMSCHN<sub>2</sub> で処理したところ、 $\alpha$ -ヒドロキシエステルを単一生成物として 52% の収率で得ることができた。このことから、イリシモニン A への骨格転位は、塩基性のレトロクライゼン/アルドール過程によるものだと推定した。今回の結果は、化学合成だけでなく生成においても、レトロクライゼン/アルドール反応により、高度に酸化されたアルロセドラン骨格をイリシモニン A の骨格に変換できることを支持するものであった。

Scheme 3



これらのモデル化合物を用いた検討結果を踏まえて、illisimonin A の全合成に着手した。逆合成解析を Scheme 4 に示す。全合成に必要な官能基のうち、4 位の酸素官能基は Rychnovsky らの全合成を参考にし、最終段階で鉄触媒を用いた C-H 酸化反応により導入することとした。鍵反応である分子内 Diels-Alder 反応とレトロクライゼン/アルドール反応により骨格構築を行うこととし、その前駆体は、ベンジル位の第 3 級アルコールとジエノフィル部のアリル位酸素官能基をもつオルトベンゾキノンが想定される。この鍵反応の前駆体は、モデル合成の場合と同様に、芳香環ユニットと側鎖部分の求核付加反応によってカップリングさせることとした。なお、モデル合成の場合では分子内 Diels-Alder 反応の面選択性が問題となっていたが、嵩の異なる保護基 R<sup>2</sup> を種々検討することで、面選択性の改善を期待した。

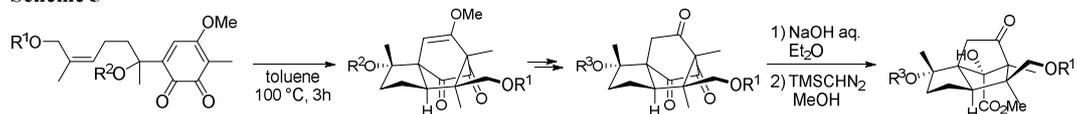
Scheme 4



論文未発表のため概略を述べるにとどめるが、現在までに必要な官能基を備えた基質での分子内 Diels-Alder 反応とレトロクライゼン/アルドール反応により、illisimonin A 骨格の立体選択的な合成に成功している (Scheme 5)。モデル化合物の合成ルートと同様の方法で調製したオルトベンゾキノンを toluene 溶媒中加熱することで低収率ながら目的の立体化学をもつ tricyclo[5.2.2.0<sup>1,5</sup>]undecane 骨格を得ることに成功した。トリケトン体へと変換したのち、NaOH 水

溶液で処理することで、レトロクライゼン/アルドール反応が進行し  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を単一生成物として得た。これを TMS ジアゾメタンでメチルエステルとし、NOESY 測定によりその立体化学を決定している。

Scheme 5



今後は、保護基の除去と4位の酸素官能基導入を行い、illisimonin Aの全合成を達成する予定である。

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 Suzuki Takahiro, Nagahama Riko, Fariz Muhammad Aiman, Yukutake Yuki, Ikeuchi Kazutada, Tanino Keiji	4. 巻 2
2. 論文標題 Synthesis of Illisimonin a Skeleton by Intramolecular Diels-Alder Reaction of Ortho-Benzoquinones and Biomimetic Skeletal Rearrangement of Allo-Cedranes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organics	6. 最初と最後の頁 306 ~ 312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/org2030016	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Muhammad Aiman bin Mohd Fariz, Takahiro Suzuki, Riko Nagahama, Yuki Yukutake, Keiji Tanino
2. 発表標題 Synthetic Studies on Illisimonin A
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022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
---------	---------