

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 8日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590030

研究課題名（和文）1,3-不斉転写を鍵とする分子内 SN2' 型環化反応と複素環状天然物の全合成研究

研究課題名（英文）Intramolecula SN2' Cyclization Reaction by 1,3-Chirality Transfer and Total Synthesis of Heterocyclic Natural Products

研究代表者

上西 潤一 (UENISHI JUN'ICHI)

京都薬科大学・薬化学分野・教授

研究者番号：50167285

研究成果の概要（和文）：新しい有機化学反応を展開し、それを用いて天然化合物を合成した。即ち、2価 Pd 触媒を用いる反応により光学活性テトラヒドロピラン環や、テトラヒドロフラン環、ピペリジン環化合物を選択的に合成した。この反応機構を提唱しそれを実験的に証明した。またテトラヒドロイソキノリン合成ではルイス酸触媒として Bi(OTf)<sub>3</sub> が有効であることを見出した。その合成例として抗がん活性天然物 (-)-apicularen A のほか天然アルカロイドである (-)-trolline などを合成出来た。

研究成果の概要（英文）：New synthetic organic reaction has been developed and it has utilized for the synthesis of some natural products. Thus, optically active tetrahydropyran, tetrahydrofuran, and piperidine rings have been prepared selectively by Pd(II)-catalyzed reaction. The reaction mechanism was proposed and proven on the basis of experimental evidence. For the synthesis of tetrahydroisoquinoline, Bi(OTf)<sub>3</sub> was found to be effective as a Lewis acid catalyst. Anti-cancer natural product (-)-apicularen A as well as natural alkaloid (-)-trolline and others have been synthesized.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・ヘテロ環化学

キーワード：(1) 1,3-不斉転写 (2) 分子内 SN2' 型環化 (3) 天然化合物 (4) アルカロイド (5) マクロライド (6) 全合成 (7) Pd-catalyst (8) 選択的反応

### 1. 1. 研究開始当初の背景

(1) 学術的背景；Wacker 酸化に代表される oxy-palladation の反応機構は P. Henry による機構提唱(1976)以来これまで syn- および anti-oxypalladation に関する議論が続いてきた。申請者は反応基質の立体化学を工夫して、この反応が syn-oxypalladation で進行する事を明らかに出来た。この基となる 2 価 Pd 触媒による用いたアリルアルコールへのヘテロ環化反応は、最初に平井らにより見出されて、T H P 環やスピロピラン環、ピペリジン環合成に用いられてきた (Hirai, 2000, *Org. Lett.*, 2004, *Tet. Lett.*)。この反応の立体化学に目を向けてみると、 $\gamma$  位置置換基を有する場合その影響により 2, 3 位二置換 T H P 環やピペリジン環がジアステレオ選択的に生成する。これは典型的な 1, 2-不斉誘導であり、熱力学的な *trans* 異性体が優先的に生成したことになる。しかしながらこの方法では、逆の *cis* 異性体が必要な場合にはそれを選択的に作り出す合成法にはなり得ない。従って、立体化学を精密にコントロールする合成法が求められている。

(2) 研究の背景；申請者は申請に至るまでの 4 年間に、 $\alpha$ -ヒドロキシアリルアルコールや  $\alpha$ -アミノアリルアルコールに 2 価パラジウム触媒を作用させると、2, 6 位二置換 T H P 環やピペリジン環を与えることを明らかにしてきた。この反応ではアリルアルコールの不斉点が新たに生成する環に転写される特徴を有することから、申請者が報告してきた本環化反応では、これら周辺の立体化学に影響なく、任意に新しい不斉中心を作り出せる特徴を有しており、その価値は高い。その具体的な特徴としては次の 3 つが挙げられる。すなわち、(1) この oxy-palladation の反応は syn-SN2' 機構で進行し、アリルアルコールの不斉中心が T H P 環やピペリジン環の環化部位に立体特異的に不斉転写されること。(2) この環化反応は塩化パラジウムを触媒とする触媒的反応であるが、これまでの oxy-palladation とは異なり再酸化剤なしに機能すること。(3) これまで本環化反応を鍵反応に用いて有用な天然有機化合物である (-)-laulimalide (2005, *Angew. Chem. Int. Ed.*), (-)-diospongin (2007, *Tetrahedron*), (-)-asperagillide (2008, *Tetrahedron Lett.*), (+)-coniine (2008, *J. Org. Chem.*)などを全合成でき、応用性の高い合成法であることを実証出来たことである。これらの結果が表しているが、この分野の化学はこれから更なる展開する余地が大きい。

### 2. 研究の目的

(1) 2, 6 位に側鎖を有するテトラヒドロピラン (T H P) 環やピペリジン環を有する有機化合物は天然に数多く存在し、これらが多様な生活性作用を呈することから、その立体化学を制御した合成は非常に重要な課題である。本研究では、「研究の背景」に示すとおり申請者が展開してきた環化反応を高効率的に用いて、トランス T H P 環を有する抗がん活性環状サリチル酸化合物 (-)-apicuralen A、鎮痛作用を有するピペリジンアルカロイド (-)-prosopinine、および  $\beta$ -カルボリン骨格をもつ (+)-yohimbine の全合成を達成し、その有用性を示す。

(2) この中で特に重点的に取り組む研究として apicuralen A の全合成がある。Apicuralen A はサリチル酸を含む 1, 2 員環マクロライドの環内にトランステトラヒドロピラン環を有する極めて特異で堅牢な構造をもつ化合物であり、血管内皮細胞における血管新生阻害作用に基づき、ナノグラムレベルで強力な抗がん活性作用を呈する。既に K.C.Nicolaou をはじめ 6 つのグループにより全合成が報告されているが、そのトランステトラヒドロピラン環合成法を含めまだまだ改良の余地がある。アピクラレン A は分子量 417 の小さな分子であり、効率的な骨格合成法と分子修飾の施し方により、十分抗がん剤としての可能性を有している。これまで末端のアミド部分に関する重要性が指摘されているが、その部分の構造活性相関の検討は充分とは言えない。申請者は、apicuralen A の全合成を完成させるとともに、これらの構造活性相関を視野に入れて不安定な共役不飽和アミド側鎖部分の安定化すべく分子修飾を行うことを主要な目的として行なう。

### 3. 研究の方法

(1) 効率的な環化前駆体の合成方法；交差メタセシスにより、より効率的にキラルな  $\alpha$ -ヒドロキシアリルアルコールを合成する方法を模索する。次に、得られた前駆体を用いて Pd 触媒を用いる環化反応により主に *trans*-2, 6-二置換 T H P 環および *trans*-2, 6-二置換ピペリジン環合成の短段階かつ効率的経路を確立する。具体的にはキラルなヒドロキシ基やアミノ基をもつ末端アルケンとキラルなアリルアルコールとを交差メタセシスを行い、条件を精査し、最も一般的で信頼性の高い  $\alpha$ -ヒドロキシアリルアルコールや  $\alpha$ -アミノアリルアルコールの合成法を確立する。Pd 触媒を用いる環化反応は既に確立されているので、得られた 2 位アルケニル置換 T H P 環やピペリジン環について

第二回目の交差メタセシスを行い、任意のアルケニル基を2位に導入する。この3段階の方法を用いると、共通のキラルなアリルアルコールを不斉転写に用いて左右のアルケンユニットをTHP環とピペリジン環をつないで構築する方法論となる。その際、共通のキラルなアリルアルコールを使い分けると環の2位の立体化学を制御できることになる方法として試みる。

(2) Apicularen A の合成には3つの大きな問題点がある。1つは本申請の重要課題であるヒドロピラン環の構築である。この合成には2価 Pd 触媒を用いるエンド型環化が必要である。その中で前駆体合成には野崎・檜山・岸反応(NHK reaction)を用いる予定である。その際、この合成法を上記の交差メタセシス法に変えることにより選択的かつ効率的に環化前駆体（この場合にはエンド環化;2005, *Tetrahedron, Asymmetry*)に誘導できると考えている。そして、この環化を経て、セコ酸に導く。第二の問題は、これだけ混み合ったマクロラクトン環を合成する際の反応の効率である。以降、末端の水酸基をアセチレンに変換し、ヒドロメタル化そしてアミド基の導入をはかり、全合成を完成させる。その際第三の問題点として、N-アシルエナミドの合成方法とその条件の検討が必要である。即ち、異性化しやすい共役ジエン部分の幾何構造を如何に保持して結合形成を行なうかが焦点となる。

Apicularen A は、末端アルケニルアミド部分が欠如した化合物では活性が著しく低下する。従って、この部分の構造活性相関は重要である。そこで最初に骨格側のアルケニル部分を還元した誘導体を合成し、その必要性の要否を明らかにする。次に、ジエニル部分を芳香環や複素環に変換した安定な誘導体を合成し、その活性を調べて構造活性相関を明らかにする予定である。

(3) *Trans*-2, 6-二置換ピペリジン環合成の実践的な目標として、鎮痛作用を有するピペリジンアルカロイド(-)-prospopinine の短段階かつ高収率の全合成を試みる。そしてこれを拡張して、窒素原子の隣接位である1位に不斉中心をもつアルカロイド誘導体として、テトラヒドロイソキノリンやβ-カルボリンがある *trans*-2, 6-二置換ピペリジン環の不斉構築の知見をもとに、右に示す重要中間体の合成を経由して、(+)-yohimbine の合成を達成する。Yohimbine をはじめとするヒドロ-β-カルボリン環を有するアルカロイドの合成ではほとんどが Pictet-Spengler 反応による合成終盤での環化反応が多い。本合成では先に不斉中心を有する下の構造中四角括弧でくるんだ中間体を合成する。これはエノンを起点にすれば容易に E 環を導入できると考えている。この年度の計画で、その重要中間体の

合成を行う。即ち、カルボリン環を有するアルカロイドは1位の不斉点をどのように導入するかが問題であり、このため、まず交差メタセシスにより、環化前駆体を合成を計画する。そして次に2価 Pd による環化反応で光学活性中心を導入し C 環を構築する。そして、官能基変換を行い分子内メタセシス反応を行って、D 環を完成する。以後、Diels-Alder 反応を行い E 環を加え(+)-yohimbine に到達する。

#### 4. 研究成果

これまで申請計画に従って、光学活性アリルアルコールを原料に、1, 3-不斉転写を伴う光学活性酸素環状化合物や窒素環状化合物への環化反応の研究を行ない、以下の結果を得る事が出来た。

(1) Apicularen A の誘導体と抗がん活性；前年度には、がん細胞に対してナノモルレベルの濃度で強力な殺細胞毒性を有する抗がん活性天然化合物 apicularen A の全合成を達成できた。

がん細胞に対してナノモルレベルの濃度で強力な殺細胞毒性を有する抗がん活性天然化合物 apicularen A の全合成を達成できた。特にその全合成におけるアプローチは、PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> を触媒に用い 1, 3-不斉転写を伴うエンド型環化反応を用いるジヒドロピラン環形成であり、完璧な立体制御でこの反応を進行させる事が出来た。またジヒドロピラン環上の11位α水酸位を側から位置選択的に水酸基を導入する必要があったが、この立体および位置選択的反応は水銀トリフラートを用いるオキシ水酸化続く還元反応により達成することができた。過去の全合成で最も収率の悪いステップであり大きな問題であった側鎖のジエナミド部分の導入は、ヨウ化銅を等量使用する事で90%の収率で目的を達成する事ができた。そして最終的に apicularen A の全合成を完成する事が出来た。

その鍵となる環化では、PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> を触媒に用い 1, 3-不斉転写を伴う2級水酸基によるエンド型環化反応を用い、ジヒドロピラン環が立体化学を制御して形成された。そして、このジヒドロピラン環上のアルケンを利用して、10位11位の修飾を行ないアピクラレンAの誘導体を合成した。その結果、10-11位デヒドロ体が apicularen A と同等の抗がん活性を示すことを見出した。特に前立腺がん細胞に対しては3倍の強い活性を示すことを明らかにすることが出来た。

(雑誌論文①と⑤と⑦)

(2) 申請者は、これまでε位やζ位に水酸基やアミノ基を有する光学活性アリルアルコールに、2価 Pd を作用させる事で、1, 3-不斉転写を伴う光学活性酸素環状化合物や窒素環状化合物の合成を行なってきた。しかしながら、

この反応の原料を合成するには、光学活性アリルアルコールをその基質毎に作り出す必要があった。そこで、クロスメタセシス反応を用いたところ、水酸基やアミノ基を有する末端アルケン化合物と光学活性アリルアルコール部分を結合させることにより、簡便に環化前駆体を合成する事ができた。この方法により、合成段階を簡略化できるとともに、前もって複数の各ユニットを準備しておくことにより、フレキシビリティの高い光化学活性複素環化合物の合成が可能になった。

(雑誌論文⑥)

(3)環化反応の基になる oxy-palladation のメカニズムはこれまで長く議論されてきたが、原料に光学的に純粋な原料を用いて検討したところ、分子間における同反応の不斉転写のメカニズムがシンオキシパラデーションを介して進行する事を明確に証明できた。

(雑誌論文⑧)

(4)二価 Pd を触媒とする反応を用いて THF 環をマクロラクトン内に含む抗がん活性天然マクロライドである aspergillide B の全合成を完成した。

(雑誌論文⑨)

(5)1,3-不斉転写を伴う光学活性窒素環状化合物合成の一環として、光学活性テトラヒドロイソキノリンについて試みたところ、2価 Pd 触媒による環化では3:1の選択比でしか反応が進行しなかったが、新たにビスマストリフラーを触媒として用いる事により、高い不斉収率、高い化学収率で目的の光学活性テトラヒドロイソキノリンが得られる事を見いだした。そして、その反応の scope and limitation を明らかにする事が出来た。特に、6位水酸基やメトキシ基では S<sub>N</sub>1'型の反応により不斉転写率が著しく低下したが、これをアシルオキシ基とすることにより、高い1,3-不斉転写率を達成した。しかしながら、単純なペリジン環の合成ではビスマストリフラーは効率的な触媒としては機能しないことが明らかにした。

この環化反応では、ビスマストリフラーのみならず過塩素酸やメチルトリフラーを触媒とする方法でも2価 Pd 触媒による環化を上回る、高い不斉収率、高い化学収率で光学活性テトラヒドロイソキノリンが得られる事を見いだした。そして、この方法を、ピロイソキノリンアルカロイドである (-)-trolline, (+)-crispin A, のほか (+)-oleracein E の全合成に用いて、それを達成することが出来た。

(雑誌論文②と④)

(6)しかしながら、この方法を yohimbine をはじめとする光学活性ヒドロ-β-カルボリン環の骨格合成に用いたところ、インドール環上の窒素電子対の影響で1,3-不斉転写率が大きく減少することが分かった。この理由

はインドール環上の窒素の保護基が問題であり、不斉転写が難しい基質であることが分かった。その中でトリフルオロメチルスルホン基を用いた場合3対1の比で選択性が発現した。(未発表)

(7)γ-アミノアリルアルコールに二価 Pd 触媒を作用させると環化反応が立体特異的に起るが、これを系統的に行い2,6-置換ペリジンの立体化学を制御した合成法を確立することが出来た。

(雑誌論文⑩)

(8)これらの化学の延長線上としてヒドロキシアリルアルコールのヒドロキシ基とアリルアルコールの間にエポキシドを組み込んで二価 Pd 触媒を作用させると、連続環化を起こして、2位と5位で連続する THF 環が立体化学が制御されて合成された。この反応は Pd 触媒をトリガーとする最初のドミノ反応となった。

(雑誌論文③)

## 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 10 件)

- ① Sanjay S. Palimkar, Jun'ichi Uenishi, Hiromi, Ii, Total Synthesis and Biological Evaluation of (-)-Apicularen A and Its Analogues, *J. Org. Chem.*, 査読有、77 巻、2012、pp. 388-399
- ② Nobuyuki Kawai, Yuka Matsuda, Jun'ichi Uenishi, Stereoselective Synthesis of Tetrahydroisoquinoline Alkaloids: (-)-Trolline, (+)-Crispin A, (+)-Oleracein E, *Tetrahedron*, 査読有、67 巻、2011、pp. 8648-8653
- ③ Jun'ichi Uenishi, Yuhei Fujikura, Nobuyuki Kawai, Pd<sup>II</sup>-catalyzed Cascade Reaction with 1,3-Chirality Transfer; Stereoselective Synthesis of Chiral Non-racemic 2,2'-THF-THF Ring Units, *Org. Lett.*, 査読有、13 巻、2011、pp. 2350-2353
- ④ Nobuyuki Kawai, Ryuzo Abe, Yuka Matsuda, Jun'ichi Uenishi, Synthesis of Chiral 1-Substituted Tetrahydroisoquinolines by the Intramolecular 1,3-Chirality Transfer Reaction Catalyzed by Bi(OTf)<sub>3</sub>, *J. Org. Chem.*, 査読有、76 巻、2011、pp. 2002-2114
- ⑤ Sanjay S. Palimkar, Jun'ichi Uenishi, Total Synthesis of (-)-apicularen A, *Org. Lett.*, 査読有、12 巻、2010、pp. 4160-4163
- ⑥ Jun'ichi Uenishi, Yogesh S. Vikhe, A Short Access to Chiral Non-racemic Oxa- and Azaheterocycles by Cross-metathesis and Pd-Catalyzed Cyclization Sequence, *Heterocycles*, 査読有、80 巻、2010、pp. 1463-1469

- ⑦ Nobuyuki Kawai, Ryuzo Abe, Jun'ichi Uenishi, Lewis Acid Catalyzed Intramolecular Amino Substitution via 1,3-Chirality Transfer, *Tetrahedron Lett.*, 査読有、50 巻、2009、pp. 6580-6583
- ⑧ Yogesh. S. Vikhe, Sudhir M. Hande, Nobuyuki Kawai, Jun'ichi Uenishi, Stereochemistry of Intermolecular Oxypalladation: Pd<sup>II</sup>-Catalyzed 1,3-Chirality Transfer Reaction of Chiral Allylic Alcohol with Methanol, *J. Org. Chem.*, 査読有、74 巻、2009、pp. 5174-5180
- ⑨ Sudhir M. Hande, Jun'ichi Uenishi, Total Synthesis of Aspergillide B and Structural Discrepancy of Aspergillide A, *Tetrahedron Lett.*, 査読有、50 巻、2009、pp. 189-192
- ⑩ Sudhir M. Hande, Nobuyuki Kawai, Jun'ichi Uenishi, An Efficient Synthesis of 2-and 2,6-Substituted Piperidines using Pd<sup>II</sup>-Catalyzed 1,3-Chirality Transfer Reaction, *J. Org. Chem.*, 査読有、74 巻、2009、pp. 244-253

〔学会発表〕 (計 6 件)

- ① Nobuyuki Kawai, Koichi Ishibashi, Jun'ichi Uenishi, Neutral organocatalysts promoting dehydrative cyclization with 1,3-chirality transfer, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2012, 11, 30, 東京京王プラザ
- ② 河井伸之、石橋洗一、松田望花、Jannapureddy Raju, 上西潤一, スルホン酸エステルを触媒とする 1,3-不斉転写反応とテトラヒドロイソキノリンアルカイドの合成, 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012, 11, 8, 徳島阿波銀ホール
- ③ 上西潤一、1,3-不斉転写の化学とこれを用いる天然物合成, 第 38 回有機反応懇談会, 2011, 8, 3, 大阪府立大学
- ④ Sanjay S. Palimkar, Jun'ichi Uenishi, Total synthesis of (-)-apicularen A, The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry 2010 年 5 月 11 日, 京都ガーデンパレス,
- ⑤ Sanjay S. Palimkar, Jun'ichi Uenishi, (-)-Apicularen A の全合成, 第 52 回天然有機化合物討論会, 2010 年 10 月 1 日, 静岡県コンベンションアーツセンター
- ⑥ 河井伸之、阿部隆三、松田望花、Sudhir Mahadeo Hande、上西潤一、ルイス酸触媒によるキラルな 2 級アリルアルコールへの窒素求核剤の分子内 SN2' 反応、35 回反応と合成の進歩シンポジウム大会、2009 年 11 月 16 日、金沢文化ホール

〔図書〕 (計 1 件)

上西潤一、和田昭盛、京都廣川書店、有機化学演習、2010 年、pp. 1-462

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：光学活性な 1 位置換テトラヒドロイソキノリン化合物の製造方法

発明者：上西 潤一、河井 伸之

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2011-040667

出願年月日：平成 23 年 2 月 25 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kyoto-phu.ac.jp/labo/yakka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上西 潤一 (UENISHI JUN'ICHI)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50167285