

令和 5 年 5 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14616

研究課題名(和文) パランビン類に内在する特異的三環性骨格構築法の開発と全合成への展開

研究課題名(英文) Development of a constructive method of the tricyclic skeleton in pallambins and application into their total synthesis

研究代表者

池内 和忠 (Ikeuchi, Kazutada)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・講師

研究者番号：70756676

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)：パランビンA, Bは2012年に中国産コケ植物から単離されたノルジテルペノイドである。本天然物は二つのノルボルナン構造が内在した三環性骨格を有しているが、このユニークな骨格の効率的合成法は未だ開発されていない。そこで、この特異的三環性骨格を容易に化学合成できる方法論の開発を目指した。

検討の結果、2位にメチル基と末端にジブromoオレフィン部位を有するアルキル側鎖が置換した1,3-シクロペンタンジオン体にシリル化剤と塩基を処理すると、5員環1,4-ビスシリルエノールエーテルの生成、分子内Diels-Alder反応、セミピナコール転位が一挙に進行し、目的の三環性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

パランビンA, Bはドキシソルピシン耐性ヒト白血病細胞に対する選択的毒性活性を示すことが分かっているが、活発機構の詳細は明らかになっていない。本研究成果によって、パランビン類に含まれる特異的三環性骨格を容易に化学合成できる方法が開発できた。そのため、この成果を応用することで、パランビン類や構造類似体の量的供給及びパランビン類のケミカルバイオロジー研究への発展が今後期待できる。

研究成果の概要(英文)：Palumbin A and B are norditerpenoids isolated from Chinese moss plants in 2012. This natural product has a unique tricyclic skeleton, efficient synthetic methods of which have not yet been developed. Thus, we examined to develop the utilized method for constructing this unique tricyclic skeleton.

We found that treatment of 1,3-cyclopentanedione having a methyl group and 4,4-dibromobut-3-enyl group with a silylating agent and a base induced the formation of a five-membered 1,4-bis-silyl enol ether, the intramolecular Diels-Alder reaction of the intermediate, and the skeletal rearrangement of the cycloaddition product efficiently, providing the desired tricyclic skeleton in good yield.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パランビン ノルボルナン 1,4-ビスシリルエノールエーテル 骨格転位

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ノルボルナン(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン)骨格(1)はカンファーなどの生理活性天然物に含まれる代表的なビシクロ構造である。一方で、1の2位と7位を介してさらに架橋が形成されたトリシクロ[4.3.0.0<sup>3,7</sup>]ノナン骨格(2)を有する天然物が最近発掘され始めている。2012年に中国産コケ植物から単離されたノルジテルペノイド、パランピンA、Bはその代表天然物であり、ドキソルビシン耐性ヒト白血病細胞に対する選択的毒性活性を示す<sup>1)</sup>。また、本天然物のコアとなる三環性骨格は二つのノルボルナン構造が内在した特異的であるため、生物学的及び有機合成化学的に魅力的な天然物である。しかし、これまで二報の全合成例が報告されているものの<sup>2),3)</sup>、本骨格の効率的合成法は未だ開発されておらず、活発現機構の詳細は明らかになっていない。

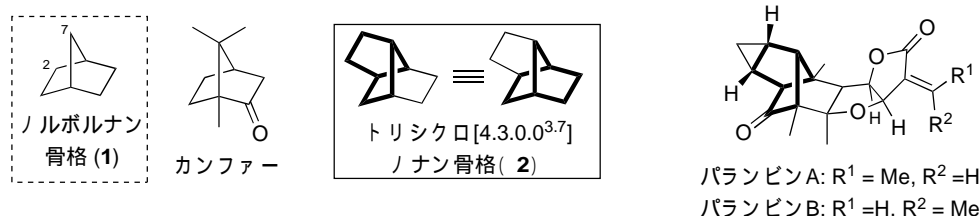


図1 着目した構造

2. 研究の目的

上記の課題を解決すべく、パランピン類に含まれるトリシクロ[4.3.0.0<sup>3,7</sup>]ノナン骨格を簡便に合成できる方法を開発する。さらに、本法を用いて構造活性相関研究を志向したパランピンの合成研究に展開することを目標とする。

3. 研究の方法

先行研究において、2,2-二置換シクロペンタン-1,3-ジオン化合物3をTMSOTf及び塩基で処理すると、2つのケトン部位がシリル化されて1,4-ビスシリルエノールエーテル4となった後に、側鎖のジエノフィル部位との分子内Diels-Alder反応が進行し、三環性化合物5aが得られることを発見している。本反応で得られる5aはノルボルナン骨格が内包されており、また2つの橋頭位に酸素官能基を持った特異的な構造であるが、この構造を利用すればパランピンの三環性骨格の合成に展開できると発想した。すなわち、同様のDiels-Alder反応を用いてハロゲンが擬エクアトリアル位に置換した6を合成できれば、橋頭位の酸素官能基の非共有電子対のアシストによる骨格転位が進行して7が生成すると推測した。この計画に従い、本研究を開始した(図2)。

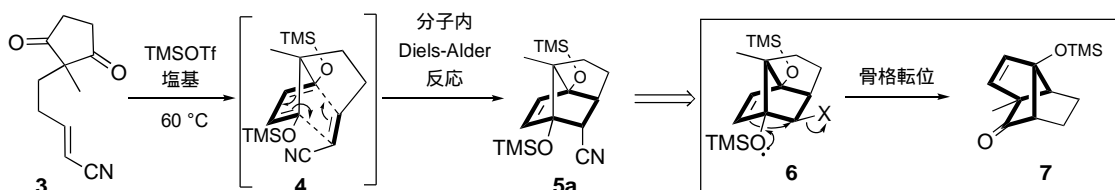
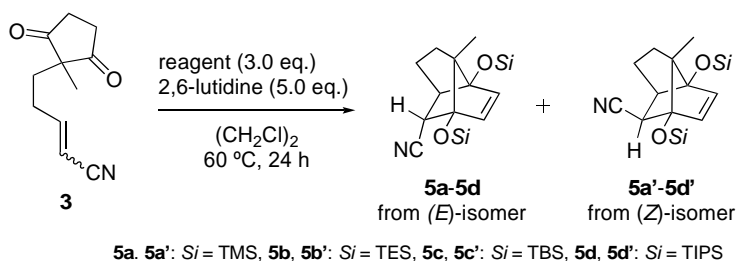


図2 これまでの先行研究とそこから着想した本研究課題

4. 研究成果

まず、先行研究で得られた反応をさらに追究するためにE体リッチな幾何異性体混合物3を2,6-lutidine存在下で様々なシリル化剤と反応させた(Table 1)。1,2-ジクロロメタン中で過剰量のTMSOTfおよび2,6-lutidineと共に60°Cで加熱した結果、目的物が5aと5a'の異性体混合物として78%の収率で得られた(entry 1)。シリル化剤としてTESOTfやTBSOTfを用いた場合も、同程度の収率で対応する環化体が5b/5b'および5c/5c'の混合物としてそれぞれ得られた(entries 2, 3)。TIPSOTfを用いた場合には反応性が若干低下し、また生成物5d/5d'と副生成物シラノールとの分離が困難であった。(entry 4)。一般に、Diels-Alder反応は立体特異的に進行することから、環化体の立体化学はジエノフィルの幾何配置を反映するものと考えられる。実際に、別法により純粋な(E)-3を用いた場合は、5aのみが生成した(entry 5)。一方、(Z)-3を基質に用いた場合は、反応性が大きく低下した影響で分子内Diels-Alder生成物5a'の収率が54%に留まり、また(E)-3由体から生成する三環性化合物5aが一部生じた。反応系中で(Z)-3の二重結合が部分的に異性化したことがこの原因と考えられる。entry 1から3までの結果において原料3のE/Z比が生成物5/5'のジアステレオマー比に反映されなかった事実からも、その可能性が支持される。

表 1 分子内 Diels-Alder 反応の条件検討



entry	<i>E/Z</i> ratio of <b>3</b>	reagent	products	yield	d.r.
1	3.7/1	TMSOTf	<b>5a/5a'</b>	78%	4.8/1
2	3.7/1	TESOTf	<b>5b/5b'</b>	77%	7.1/1
3	3.7/1	TBSOTf	<b>5c/5c'</b>	74%	5.4/1
4	4.0/1	TIPSOTf	<b>5d/5d'</b>	70%	17/1
5	<i>E</i> -only	TMSOTf	<b>5a</b>	93%	single isomer
6	<i>Z</i> -only	TMSOTf	<b>5a/5a'</b>	54%	1/13

続いて、TMSOTf または TBSOTf をシリル化剤として用いて本反応の基質一般性を調べた (図 3)。側鎖末端のシアノ基をスルホニル基やヨード基に変更した基質 **8** や **10** を用いた場合も、対応する Diels-Alder 生成物 **11** 及び **13** がそれぞれ 72% 及び 54% の収率で得られた。2' 位に BzO 基を導入した二置換不飽和エステル **12** や三置換不飽和ニトリル **14** からも、三環性化合物 **13** 及び **15** が中程度の収率で生成した。シアノ基を二重結合の内側に配置した **16** からは高収率で **17** が得られた。ジエノフィル部位が電子求引基で活性化されていない末端アルケン体 **18** では、反応温度を 120°C にすれば目的の環化体 **19** が良い収率で生じることを明らかにした<sup>4)</sup>。

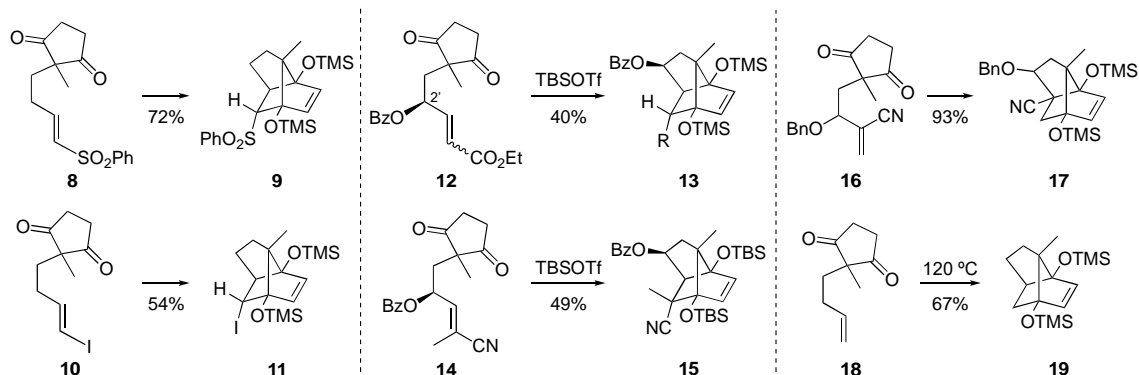


図 3 基質一般性の検討

基質一般性の拡張に成功したので、図 1 の計画に従いパランピンの三環性骨格の構築を試みた (図 4)。*Z* 体リッチな *Z/E* 混合物ビニルプロミド **20** に対して TMSOTf と 2,6-lutidine を 120°C で反応させたところ、*Z* 体由来の化合物は 1,4-ビスシリルエノールエーテル **21** の変換までに留まり、*E* 体由来の化合物は分子内 Diels-Alder 反応まで進行した **22** が得られた。目的物は **21** の Diels-Alder 反応生成物 **23** であるため、さらなる反応条件を検討したが **23** は得られなかった。以

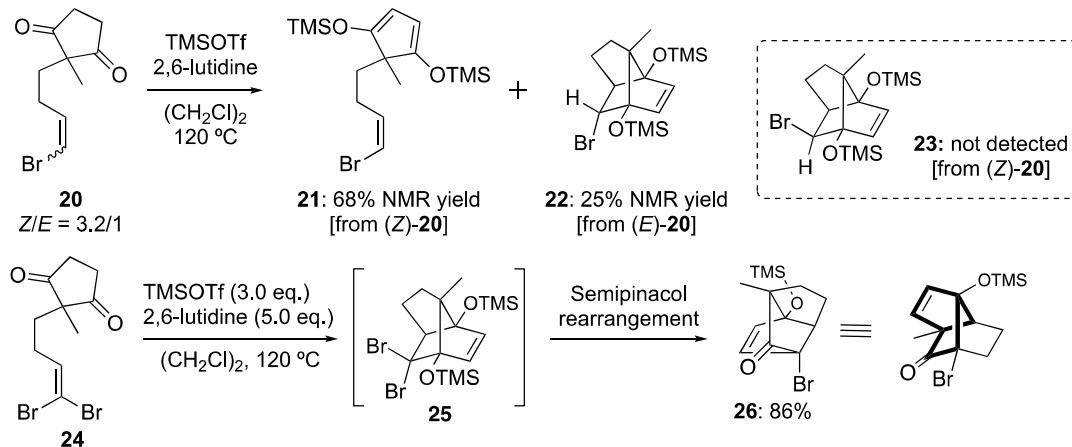


図 4 骨格転位の試み

上の結果から、1,3-シクロペンタンジオンの2位側鎖二重結合がZ-配置となった化合物の分子内 Diels-Alder 反応は立体障害の影響によって不利であることが示唆された。そこで、求ジエン部位の反応性を上げればこの問題を打開できると考え、側鎖末端にプロモ基が2つ置換した **24** を基質に対して先ほどと同様の Diels-Alder 反応の条件に付した。その結果、**24** から対応する 1,4-ビスシリルエノールエーテルの生成とその分子内 Diels-Alder 反応、さらに生成物 **25** の骨格転位も一挙に進行し、望みの三環性化合物 **26** が 98% の高収率で見出した。

続いて、末端オレフィン部に他の電子求引基を導入した基質を用いて同様のタンデム反応が進行するか確認した (図5)。プロモニトリル **27** の反応では目的物 **28** は全く得られなかった。プロモフルオロ体 **29** を用いた場合は分子内 Diels-Alder 反応は進行するものの、**30** の転位体 **31** の生成は痕跡量にとどまった。一方で、ジクロロ体 **32** に対する反応も試みると目的物 **33** が 28% の単離収率で得られた。しかし、粗生成物には 1,4-ビスシリルエノールエーテル **33** と Diels-Alder 反応環化体 **34** がそれぞれ 33% 及び 32% も含まれる結果となった。

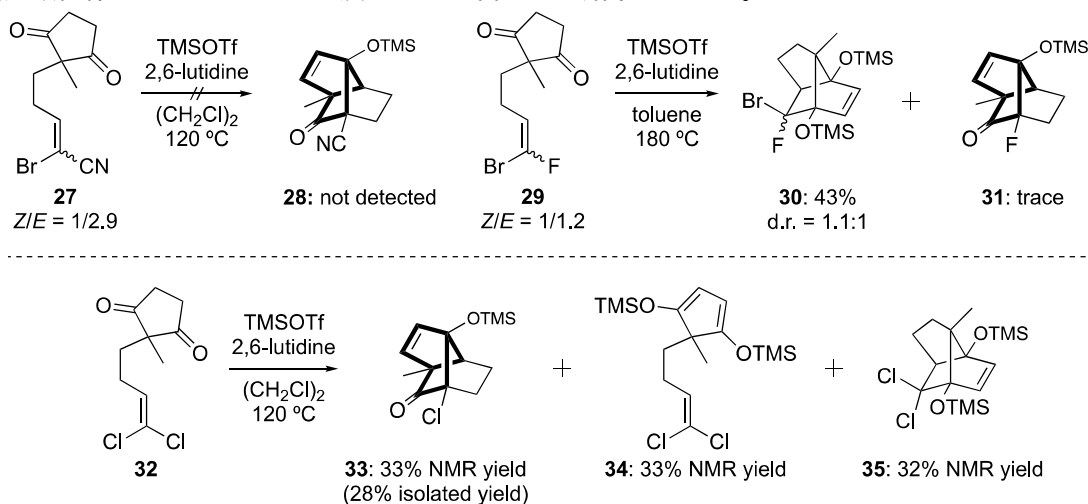


図5 求ジエン部位の置換基効果

最後に、転位体 **26** の更なる変換を行った (図6)。橋頭位のプロモ基はラジカル開始剤とトリブチルスズヒドريدを反応させると問題なく除去され、還元体 **36** が 83% の収率で得られた。また、水素化ホウ素ナトリウムを用いたケトンの還元は定量的に進行し、アルコールが単一の異性体として生じた。この粗生成物を無水酢酸条件下でアセチル化し、2工程収率 59% で **37** を合成した。現在、これらの知見を基にパランピン類の合成研究に展開している。

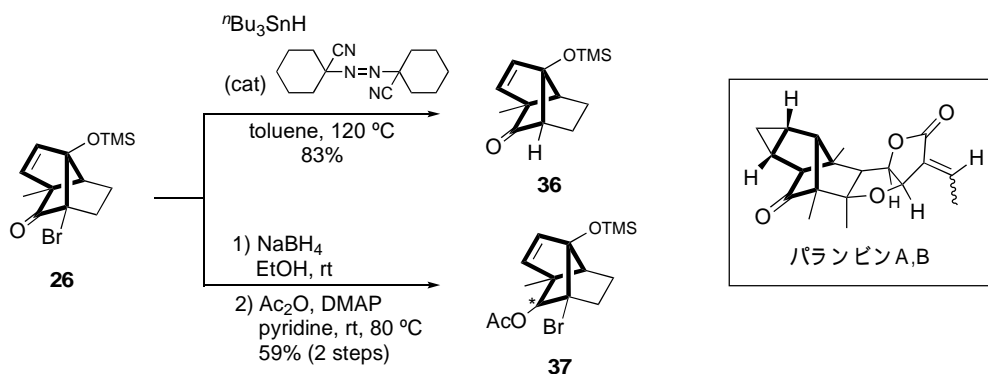


図6 骨格転位生成物の変換

#### 引用文献

- 1) L.-N. Wang, J.-Z. Zhang, X. Li, X.-N. Wang, C.-F. Xie, J.-C. Zhou, H.-X. Lou, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1102.
- 2) C. Ebner, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11227.
- 3) a) X. Zhang, X. Cai, B. Huang, L. Guo, Z. Gao, Y. Jia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13380.  
b) X. Zhang, Y. Wang, P. Chen, X. Cai, Y. Jia, *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1983.
- 4) K. Ikeuchi, T. Sasage, G. Yamada, T. Suzuki, K. Tanino, *Org. Lett.* **2021** *23*, 9123.

## 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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ikeuchi Kazutada, Tanino Keiji, Ozoe Yusuke, Kato Ranmaru, Suzuki Takahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Synthesis of 2-Alkyl-2-(2-furanyl)-1,3-cyclopentanediones	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2004-1333	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 Ikeuchi Kazutada, Sasage Tomonari, Yamada Gen, Suzuki Takahiro, Tanino Keiji	4. 巻 23
2. 論文標題 Synthesis of a Bicyclo[2.2.1]heptane Skeleton with Two Oxy-Functionalized Bridgehead Carbons via the Diels-Alder Reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9123 ~ 9127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c03451	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 Ikeuchi Kazutada, Haraguchi Shota, Yamada Hidetoshi, Tanino Keiji	4. 巻 70
2. 論文標題 Model Synthetic Study of Tutin, a Picrotoxane-Type Sesquiterpene: Stereoselective Construction of a $\alpha$ -Cis-Fused 5,6-Ring Skeleton	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 435 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00083	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 該当する
1. 著者名 Ikeuchi Kazutada, Haraguchi Shota, Fujii Ryo, Yamada Hidetoshi, Suzuki Takahiro, Tanino Keiji	4. 巻 25
2. 論文標題 Total Synthesis of (+)-Coriamyrtin via a Desymmetrizing Strategy Involving a 1,3-Cyclopentanedione Moiety	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2751 ~ 2755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c00249	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池内和忠, 尾添祐介, 加藤蘭丸, 谷野圭持
2. 発表標題 セミピナコール転位を利用した2位にアルキル基とフラニル基を有する1,3-シクロペンタンジオン体の合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池内和忠, 捧智成, 廣川歎人, 谷野圭持
2. 発表標題 1,3-シクロペンタンジオンから誘導可能な1,4-ビスシリルエノールエーテルの特性を利用したノルボルナン化合物の創出
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉谷 明浩, 捧 智成, 藤 蘭丸, 池内 和忠, 谷野 圭持
2. 発表標題 ノルボルナン骨格含有三環性化合物の骨格転位によるトリシクロ[4.2.1.03,7]ノナン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 捧智成・山田源・池内和忠・谷野圭持
2. 発表標題 1,4-ビスシリルエノールエーテルを用いたピシクロ[2.2.1]ヘプタン 含有化合物の合成
3. 学会等名 第65回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（TEAC2021）
4. 発表年 2021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
---------	---------