

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25年 5月31日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590018

研究課題名（和文） 縮合多環構造からなるビアリール型化合物の不斉合成法

研究課題名（英文） Enantioselective synthesis of axially chiral biaryl compounds composed of condensed polyaromatic units

研究代表者

松本 隆司 (MATSUMOTO TAKASHI)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：70212222

研究成果の概要（和文）：縮合多環芳香族化合物の誘導体同士がビアリール型に結合した構造をもち、軸性不斉をもつ天然物の合成を目的とし、（1）後の変換の足掛かりとなる置換基を複数備えた軸不斉ビフェニル化合物をエナンチオ選択的かつ効率的に合成するための手法、および（2）軸不斉ビフェニル化合物に新たな環構造を縮環させるための効率的な手法の開発を行なった。その結果、当該構造をもつ二つの天然物 euxanmodin B および dermocanarin II の各々初の全合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：The project was carried out with the aim of exploring the synthetic methodology for the axially chiral natural products, which are composed of plural units of condensed polyaromatic derivatives. Development of the reliable methods for enantioselective synthesis of multiply functionalized biphenyl compounds, and the methods for effective annulation on the biphenyl framework culminated in the first total syntheses of two natural products, euxanmodin B and dermocanarin II.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2012年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
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，化学系薬学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景

生理活性天然物の中には、ナフタレン、アントラセンなどの縮合多環芳香族化合物の誘導体が多く見出される。中には、そのような構造同士がビアリール型に結合して軸性不斉をもつ化合物が存在し、重要な生理活性を示すものも多い（図1）。それ自身でも生理活性をもつ縮合多環化合物がビアリール

型ホモまたはヘテロ二量体構造を形成することによって生じる高次の立体的因子（対称性および疑似対称性、軸不斉とその動的挙動、分子サイズ等）が、生理活性にもたらす影響に興味もたれる。

ところで、有機合成化学の分野においては、軸不斉ビフェニル構造のもたらす独特な不斉空間の活用が、不斉合成反応を開発する際

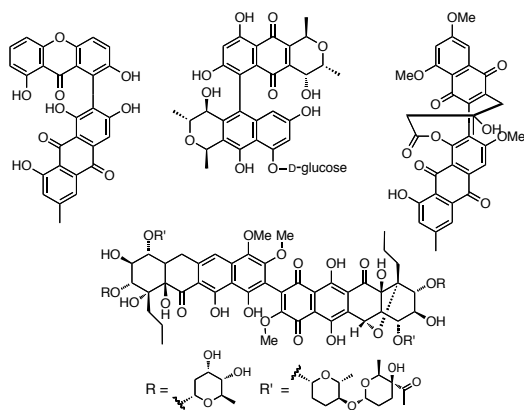


図1 縮合多環性構造同士からなるビアリール型天然物

の重要な指針の一つになっている。これに呼応して、軸不斉ビフェニル化合物を合成するための手法も目覚ましい進展をとげている。さらに、それを部分構造にもつ生理活性天然物の合成もさかんに取り込まれるようになってきている。しかし、多環性構造同士からなるビアリール型天然物については、生理活性の点では興味深い化合物群であるにもかかわらず、特に、軸不斉制御に関わる問題が立ちはだかり、その合成化学は未開拓の状況にあった。

## 2. 研究の目的

上記のようなビアリール型のホモおよびヘテロ二量体構造の形成によって生じる高次の立体的因子が生理活性にもたらす影響を明らかにし、創薬の基盤となる新知見を得ることを最終目的とし、まずは、その合成化学的基盤を築くことを目指し、縮合多環芳香族化合物の誘導体同士がビアリール型に結合した構造をもち、軸性不斉をもつ天然物の全合成研究を行う。

## 3. 研究の方法

ビアリール型構造をもつ天然物の合成法としては、各々の芳香環フラグメントをビアリールカップリングさせるアプローチが容易に想像できる。しかし、一般に多環式化合物の間でのビアリールカップリング反応は収率が低く、まして、軸不斉制御は困難であるため、このようなアプローチは実現性に乏しい。そこで、置換ベンゼン同士から成るビフェニル化合物を、あらかじめ軸不斉を制御して合成しておき、それをビルディングブロックとし、順次、環構造を縮環させていく合成方法論の開発を図った。

具体的には、二つの天然物 euxanmodin B および dermocanarin II を標的化合物として

設定し、その全合成を念頭に置きつつ、光学活性軸不斉ビフェニルの合成法、および、それに対する環融着法の両側面について並行して検討を進めた。

光学活性軸不斉ビフェニルの合成法としては、申請者らが見出した「加水分解酵素を利用するアキラルなビフェニル化合物の不斉非対称化反応」の適用範囲の拡大を図るとともに、さまざまな観点から検討を加えて、実践的な合成法としての確立を図った。一方、ビフェニル化合物への環融着については、

(1) 各々の芳香環を順次、キノンまたはキノール型構造へと酸化し、それに対する付加環化反応を利用する方法、および(2) 電子環状反応を利用する方法、の二つを中心に、種々の可能性を探った。

その結果、当初目的としていた二つの天然物の、それぞれ初の全合成を達成するに至った。

## 4. 研究成果

### (1) Euxanmodin B の全合成

Euxanmodin B (1) は、東南アジアの湿帯に生育する Bonnetia 科の植物 *Ploiariium alternifolium* が産生する化合物であり、1,7-ジヒドロキシキサントンと 1,3,8-トリヒドロキシ-6-メチルアントラセン-9,10-ジオンとが、その芳香環部分でビアリール結合した構造をもち、軸不斉をもつ。1,7-ジヒドロキシキサントンは“euxanthone”という名の天然物であり、神経突起の伸張促進やマラリア原虫の生育抑制、HIV-1 逆転写酵素の阻害などの生理活性を示すことが報告されている。一方、1,3,8-トリヒドロキシ-6-メチルアントラセン-9,10-ジオンは“emodin”という名の天然物であり、中国や日本の種々の伝承薬の主要な成分の一つであり、様々な重要な生理活性をもつことが知られている。Euxanmodin B (1) は、この二つの生理活性天然物の構造をあわせもつという意味において興味深い(図2)。

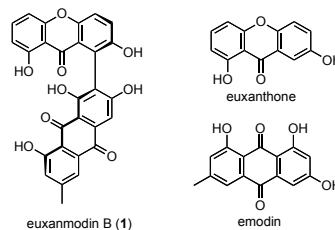


図2 Euxanmodin B

まず、対称型ビフェニル 2 の不斉非対称化を検討したところ、ブタ肝臓リパーゼを用いる下記の条件で反応を行なうことにより、対応する軸不斉ビフェニル 3 が 99%以上の鏡

像体過剰率で定量的に得られることが明らかになった (図3)。

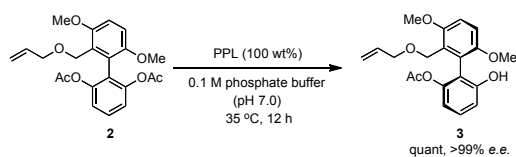


図3 不斉非対称化による軸不斉ビフェニルの合成(1)

化合物3を、位置選択的なヨウ素の導入および保護基の変換を経て化合物4へと誘導した後、ヨウ素部位をハロゲン交換して生じたアリールアニオンをベンゾシクロブテン誘導体5と反応させることにより、化合物6を得た(図4)。続いて、上部芳香環の側鎖部位をアルデヒドへと変換し、ヨードベンゼン誘導体8と*i*-PrMgBrとの反応で生成するGrignard型反応剤を作用させることにより、化合物9を得た。

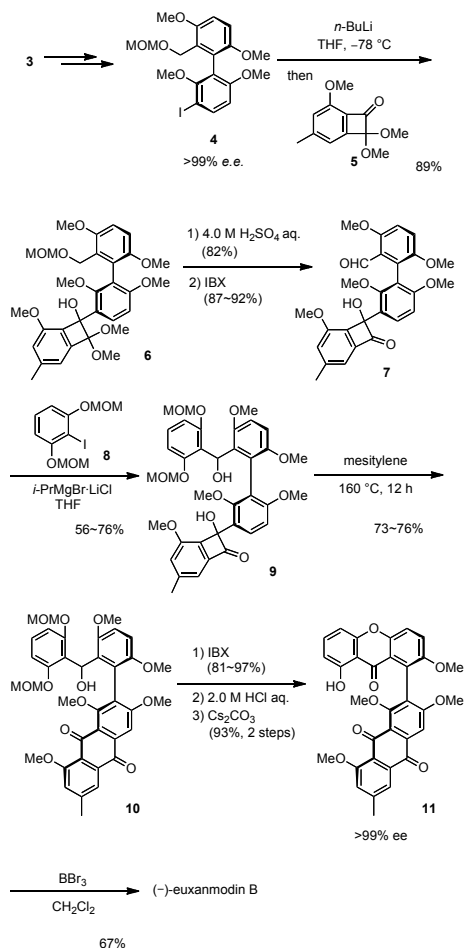


図4 Euxanmodin Bの全合成

つぎに化合物9のシクロブテン部位から

4  $\pi$  電子環状開環反応により対応するキノジメタンを生成させ、続く6  $\pi$  電子環状閉環反応によりビフェニル骨格に縮環させることを試みた。種々の条件を検討の結果、メシチレン溶媒中で加熱乾留すると所望の反応が進行するとともに、生成物の空気酸化がおこり、一挙に emodin 構造を構築できることが明らかになった。

得られた化合物10のジアリールカルビノール部位を酸化し、さらに、メトキシメチル基を除去した後、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ を塩基として用いて分子内芳香族求核置換反応を行なうことにより、上部芳香環を所望のキサントン構造(euxanthone構造)へと変換することに成功した。最後に、フェノールの保護基であるメチル基を全て除去し、euxanmodin Bの初の全合成を達成した。

## (2) Dermocanarin IIの全合成

Dermocanarin類は、南半球に生息するキノコ *Dermocybe canaria* から単離、構造決定された化合物で、そのキノコを特徴づける鮮やかで艶のある黄色い色素の構成成分である(図5)。これまでに dermocanarin I から dermocanarin X までの10種の類縁体が知られている。それらは、アントラセン骨格とナフタレン骨格とが直接  $\text{sp}^2$  炭素原子間で結合した構造をもち、軸不斉をもつ。また、その  $\text{sp}^2$  炭素原子間の結合を含む形で9員環ラクトン構造が架橋しており、その架橋鎖には不斉炭素原子が存在する。高度に酸素官能基化された多環骨格の構築に加え、軸不斉と中心不斉の相対および絶対立体配置をいかに制御するかという課題を提起し、きわめてチャレンジングな合成標的であるといえる。

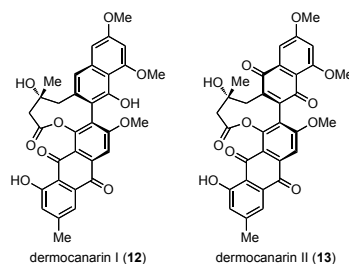


図5 Dermocanarin類

まず、対称型ビフェニル14を基質として種々の加水分解酵素の反応を検討した結果、糸状菌の一種 *Rhizopus oryzae* 由来のリパーゼを用いる下記条件により、光学活性ビフェニル15を収率79%、99%以上の鏡像体過剰率で得ることに成功した(図6)。

つぎに、このビフェニルの軸不斉を足掛かりとするジアステレオ選択的反応により、上部芳香環の側鎖部位に不斉中心を構築する

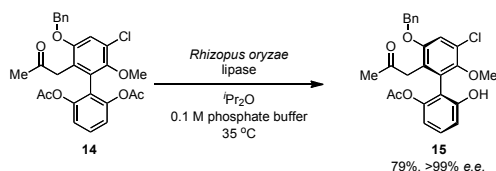


図6 不斉非対称化による軸不斉ビフェニルの合成(2)

ことを検討した。具体的には、上部芳香環の側鎖部位をメチルケトン構造へと変換し、それに対してエステルエノラートを立体選択的に付加させることを試みた。その結果、立体選択性発現には下部芳香環の二つのフェノールの保護基が決定的要因となることが判明し、化合物 **16** の反応により、きわめて高い立体選択性 (98:2) を実現することができた。

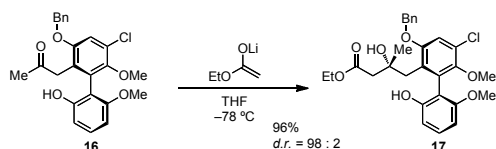


図7 軸不斉を足掛かりとする不斉中心の立体制御

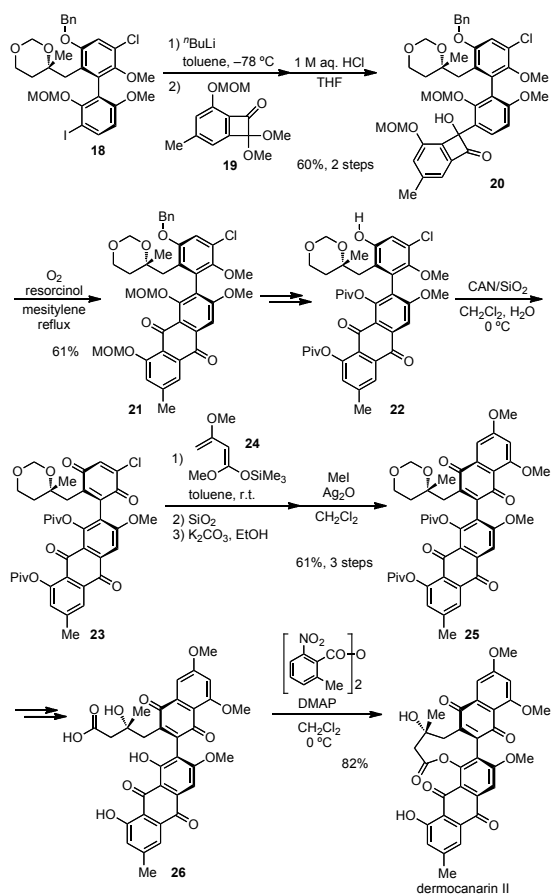


図8 Dermocanarin II の全合成

続いて、ビフェニル **17** をヨウ素化体 **18** へと導いた後に、下部芳香環にベンゾシクロブテン構造を導入して化合物 **20** とした。これを、上述の euxanmodin B (**1**) の合成の時と同様にメチレン溶媒中で加熱還流したところ、所望のアントラキノンを構築することができた。さらに、この化合物をベンゾキノン **23** へ誘導し、シロキシジエン **24** との Diels-Alder 反応に付した。その結果、反応はトルエン溶媒中、室温で速やかに進行し、適切な後処理を経て、所望のナフトキノン **25** を収率よく得ることに成功した。最後に、側鎖部の酸化を経て合成したヒドロキシカルボン酸 **26** に、椎名らによって報告されている MNBA を用いるラクトン化法を適用し、dermocanarin II の初の全合成を達成した。

## 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 3 件)

- ① N. Takahashi, T. Kanayama, K. Okuyama, H. Kataoka, H. Fukaya, K. Suzuki, T. Matsumoto, Enantioselective Total Synthesis of (-)-Euxanmodin B: An Axially Chiral Natural Product with an Anthraquinone-Xanthone Composite Structure, *Chem. Asian J.*, (査読有), **6**, **2011**, 1752-1756.  
DOI:10.1002/asia.201100187

[学会発表] (計 12 件)

- ① 金山剛志, 高橋伸幸, 奥山久美, 田口武夫, 鈴木啓介, 松本隆司, Euxanmodin B の全合成, 日本薬学会 第 131 年会, 2011 年 3 月, 静岡
- ② 湯山大輔, 山口悟, 高橋伸幸, 土橋保夫, 深谷晴彦, 田口武夫, 鈴木啓介, 松本隆司, Dermocanarin 類の不斉合成に関する研究, 日本薬学会 第 132 年会, 2012 年 3 月, 札幌
- ③ 坂本佳代, 山口悟, 湯山大輔, 高橋伸幸, 鈴木啓介, 松本隆司, Dermocanarin 類の合成研究 (1): ビフェニル誘導体の軸不斉を利用する C3' 位の不斉中心の立体選択的構築, 日本薬学会 第 133 年会, 2013 年 3 月, 横浜
- ④ 山口悟, 湯山大輔, 高橋伸幸, 鈴木啓介, 松本隆司, Dermocanarin 類の合成研究 (2): 骨格構築法の開発, 日本薬学会 第 133 年会, 2013 年 3 月, 横浜

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況（計0件）

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.ps.toyaku.ac.jp/wp/yukigosei>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松本 隆司 (MATSUMOTO TAKASHI)  
東京薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：70212222