

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 28 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22590028

研究課題名(和文) GPI 阻害活性を有するセスタテルペン YW3699 のキラル合成と絶対配置

研究課題名(英文) Chiral synthesis of sesterterpene YW3699 bearing inhibitory activity of GPI synthesis and its absolute configuration

研究代表者

通元夫 (Tori, Motoo)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：90163956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000 円、(間接経費) 1,020,000 円

研究成果の概要(和文)：原虫のグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)生合成阻害作用を有するセスタテルペン YW3699 のキラル合成によって、絶対配置を決定し、その生理活性と構造の相関を探り、マラリアに対抗する薬物の創製につなげることを目的として開始した。8員環への閉環反応を種々のモデル基質を作成して挑戦し、基質の工夫により高収率で成功することができた。さらに実際の合成に近い基質として閉環前駆体のキラル合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to synthesize chiral compound of YW3699, which exhibits inhibitory activity against GPI synthesis of malaria tipanosoma, to determine the absolute configuration and to provide the substance to test the activity as well as to find a relationship between activity and structures. Many model compounds were synthesized and metathesis reactions to cyclize to 8-membered carbocycles were attempted to yield the desired compounds in high yield by tuning the functional groups present in the substrates. The stereochemistry of the products were determined by NMR spectroscopy. The substrate bearing the functional groups quite similar to the natural product was prepared in chiral forms.

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：YW3699 セスタテルペン RCM反応 絶対配置 GPI

### 1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素結合反応を効率よく行うことは有機合成の基本であることは言を俟たない。近年開発され爆発的にその応用が広がったオレフィンメタセシス閉環反応(RCM)は簡単に環化反応を行うことができることや、その触媒的利用が可能であることから多くの有機合成反応に利用されてきた。現在では2から6までの触媒を始め、さらに高度な化合物も入手可能である(Fig. 1)。我々も、基本的にどのような環化反応に利用可能かを系統的に調べるために、5員環から14員環に至る炭素環の合成についてその可能性を調査した(Table 1)。2置換のみでなく、3置換 alkene を有する環状化合物の合成にも利用可能であること、中員環ではやはり相当な困難が伴うこと、また置換基を有する基質の方が、なにも置換基のないものに比較して環化し易い要因があることなどの結果を得ていた。これらの結果やその他の文献を踏まえて、セスタテルペンである YW3699 (1) の合成研究に着手した。

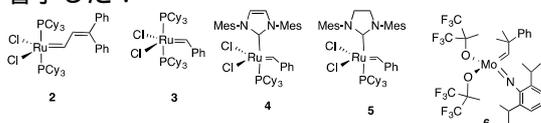


Fig. 1. List of catalysts

Table 1. Cyclization to 6- to 11-membered compounds using catalyst 3 or 6.

entry	substrate	product	cat. (mol%)	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)
1 a)			3 (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	42	quant.
2			3 (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	42	40
3			3 (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	42	14
4			3 (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	42	4
5			3 (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	42	NR
6			3 (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	17	NR
7			3 (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	17	NR
8			6 (5)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	50	24	NR
9			3 (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	24	NR
10			6 (5)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	50	24	NR

a) yield by GC.

### 2. 研究の目的

YW3699 (1) はトリパノソーマの GPI 合成を阻害する化合物として報告があり、マラリアや休眠病など原虫が原因となる病気に効果があるものと期待を集めている化合物である。基本的な合成計画を Fig. 2 に示した。A 環部分と CD 環部分を Shapiro 反応でつなぎ合わせ、8 員環を RCM 反応で導入することとし、それらの部品を合成することとした。これを実現するためのモデルとして化合物 27 を想定し、化合物 23 からスタートするこ

ととした。

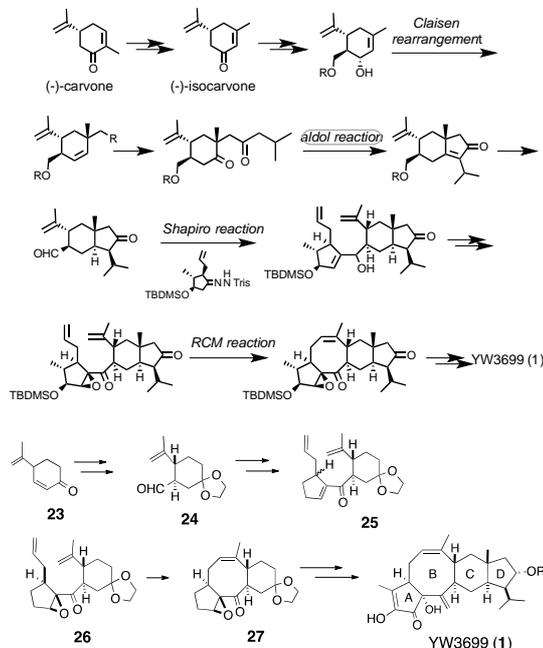


Fig. 2. Synthetic plan of YW3699 (1)

### 3. 研究の方法

ルテニウム試薬を用いて 8 員環を合成することに挑戦し、YW3699 (1) の B 環部分をこの方法で合成することを計画し、これまでにいくつかのモデル実験を行った。例えば A 環に相当する 5 員環を持たない前駆体化合物 28 では目的とする 8 員環化合物 30 が 54% の収率で得られた。このときエキソメチレンの側に閉環した化合物 29 も 36% の収率で得られた。大変興味あることに、そのエキソメチレンを持たない前駆体 32 の閉環反応では、対応する 8 員環化合物 34 以外に環の員数が 1 つ少ない 7 員環化合物 33 も得られた。このような反応は RCM 反応では時々観測されており、恐らく末端ビニル基のオレフィンが 1 つ内側に転位しその後で閉環したものと考えられる (Fig. 3)。

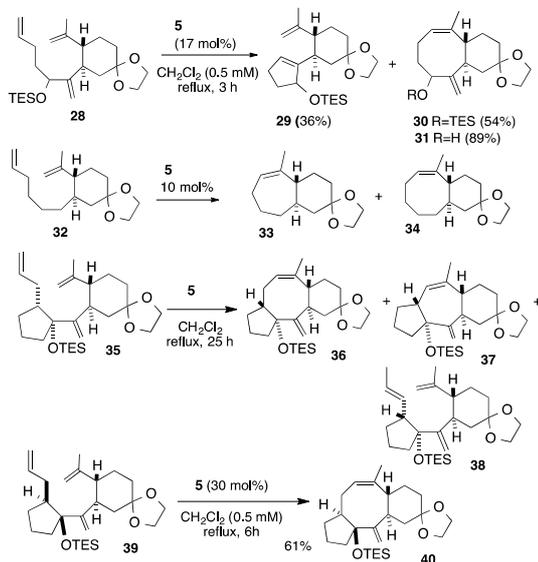


Fig. 3. Model synthesis

そこでより天然物に近いモデル化合物 **35** を用いて同様に反応させたところ、目的とする 8 員環化合物 **36** 以外に 7 員環化合物 **37** も得られた。先ほどの考察に合致する中間体と思われる化合物も単離でき、その構造を **38** と決定した。C 環に相当する部分に対して相対配置の異なる化合物 **39** についても同様に反応させた。大変興味深いことには化合物 **40** のみが収率 61% で得られた。この差が何に起因するかは不明であるが、末端ビニル基が立体的に混み合っており反応が遅くなるときにアリル型の配位を経て転位が起こるものと考えられる。5 員環に対して 2 つのアルキル基が互いに *trans* 型でしかも遷移状態がエネルギー的に有利になっている化合物 **39** では、反応が早かったためにスムーズに閉環したものと考えられる。このように 8 員環化合物への閉環反応も工夫次第でこのような天然物合成に応用できることが示された。以下本方法を適用することで研究を開始した。

#### 4. 研究成果

##### (1) C 環部分の合成

天然物 YW3699 (**1**) の合成に向けた 3 環性化合物の合成を検討した。基質は図に示す方法でキラルなアルデヒドを合成するルートを確立した。すなわちリボネンから既知の方法で 4-isopropenylcyclohex-2-en-1-one (**47**) を合成した (Fig. 4)。

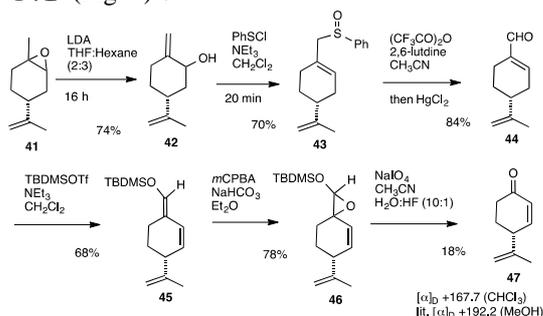


Fig. 4. Synthesis of enone **47**

次に、化合物 **47** に対して玉尾反応を利用し、炭素鎖を導入し、ケトンを保護することによりアルデヒド **53** とした (Fig. 5)。

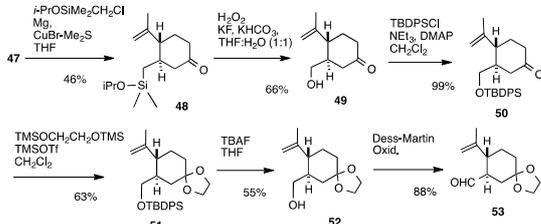


Fig. 5. Synthesis of aldehyde **53**

##### (2) RCM 閉環反応の検討

化合物 **54** から *trans* に炭素鎖を導入し、Shapiro 反応で 5 員環を連結する方法で基質を合成した (Fig. 6)。化合物 **59** から塩基性  $H_2O_2$  を用いる方法と、化合物 **58** から Sharpless

の方法でエポキシドとしてから酸化する方法の 2 通りで行った。収率は前者の方が良かった。エポキシド **60a-60d** は単一の化合物として単離できたが、**60b** と **60d** の構造決定は困難であった。これらの化合物の立体化学は環化反応後に化合物 **61a** の構造を明らかにしたことからさかのぼって決定した。

それぞれについて RCM 反応を行ったが、興味深いことに速やかに反応が進行したのは **60a** だけであった (Fig. 7)。化合物 **61a** は収率 80% で得られた。その立体化学は NOE によって推定し、さらに X 線解析により確立した。

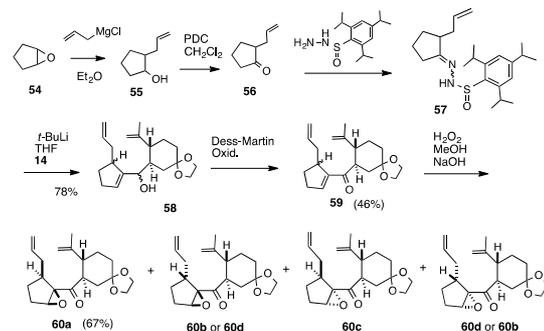


Fig. 6. Synthesis of epoxides **60a-60d**

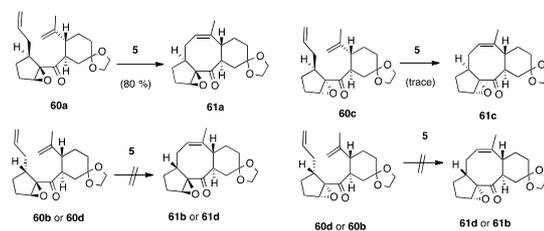


Fig. 7. RCM cyclizations of epoxides **60a-60d**

その他のエポキシドの環化は極めて収率が悪いが、あるいは環縮小を起こした、7 員環化合物 **62**、二量体 **63**、試薬が付加したスチレン体 **64** となったものが生成するのみであった。化合物 **61a** は Tebbe 試薬によりエキソメチレン化合物 **65** まで誘導した (Fig. 8)。

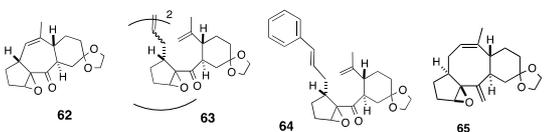


Fig. 8. Compounds **62-65**

##### (3) A, B 核間への水酸基の導入

先に得られた化合物 **65** を変化させて、核間に水酸基を導入しようと試みたが良い結果は得られなかった。そこで先に水酸基を導入した化合物を基質として、閉環反応が起こるか否かについて検討することとした。

まずラセミ体で合成を検討することとし 5-methylcyclohex-2-en-1-one (**66**) から炭素鎖を導入し Shapiro 反応と酸化反応により化合物 **73** と **74** を得た。これらの立体化学は閉環反応後に決定し、それぞれ遡って示している。

それぞれのエノンを経過酸化水素でエポキシ化し、メタノール中ヨウ化サマリウムを用いて開環し、再度酸化することにより、ジケトン **76** と **78** を合成した。ジケトンの間の炭素の立体化学はこの時点では明らかにしていない (Figs. 9, 10)。

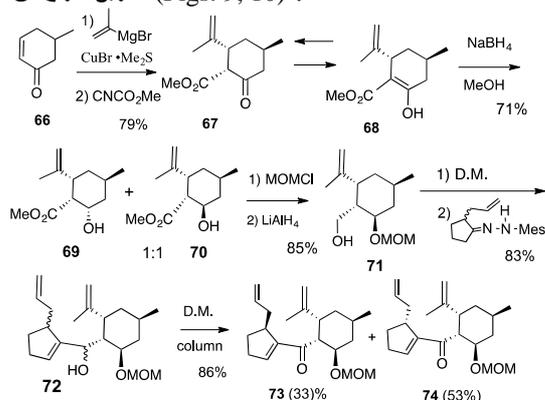


Fig. 9. Synthesis of ketones **73** and **74**

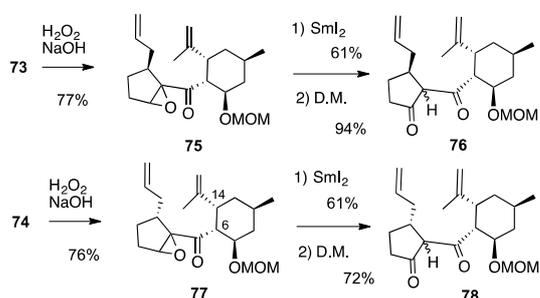


Fig. 10. Synthesis of diketones **76** and **78**

続いてIBXを用いて**76**と**78**に対して水酸基導入を試みたところ、一方は高収率で、また他方は中程度の収率で望ましい立体化学を有する化合物**79**と**81**がそれぞれ得られた。これらの水酸基の立体化学も開環反応後に決定したものである。さらに触媒**5**を用いて塩化メチレン中で22時間加熱することにより開環反応を行ったところ、**76**からは対応する8員環化合物**80**が収率28%で得られた。しかしながら**78**からは、環縮小を起こした7員環化合物が22%の収率で得られた (Fig. 11)。この結果はこれまでと同様にその基質の立体化学と開環反応の遷移状態に密接な関係があるためと推定され、今後の課題である。

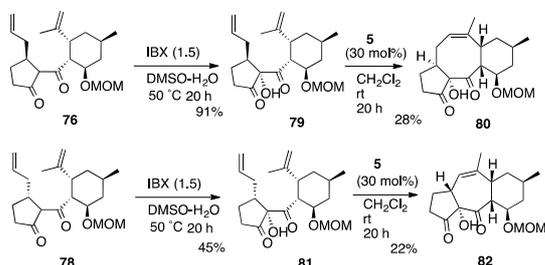


Fig. 11. RCM cyclization of **79** and **81**

(4) 天然物合成へのアプローチ C, D環の合成

C, D環に相当するヒドリンダノン **88** を合成した。イソカルボン (この化合物も文献記載の方法で、(-)-カルボンからキラルなものを合成した) を出発としてアルキル基の導入、Eschenmoser 転位を経て、望ましい立体化学で側鎖を導入した。その後ラクトン化、アルキル化を経て、アルドール反応により5員環エノンを導入し、目的とするヒドリンダノン **88** をキラル化合物として合成した。

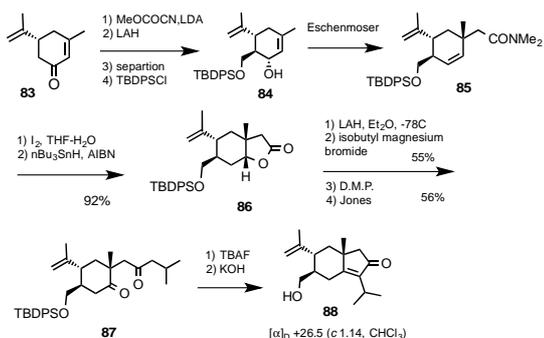


Fig. 12. Synthesis of hydrindanone **88**

(5) 天然物合成へのアプローチ A環の合成

A環に相当する化合物をキラルなものとして合成する必要があるが、天然物の絶対配置が不明なため、カップリングする相手のヒドリンダノン **89** を固定すれば、A環部分の両エナンチオマーを用意してカップリングさせる必要がある。そこでフルフリルアルコールから誘導される1,4-diacetoxycyclopent-2-ene (**93**)をリパーゼで分割し、部分保護された基質を用いて両エナンチオマーを合成することとした。

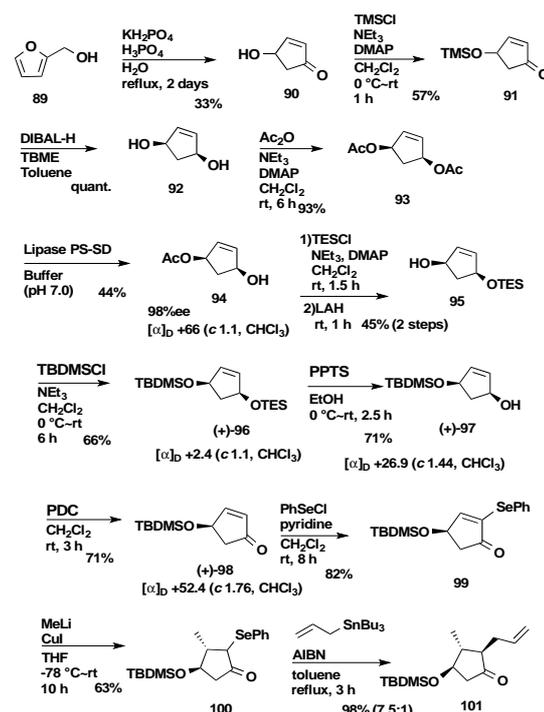


Fig. 13. Synthesis of cyclopentanone **101**

化合物 **94** は 98% ee で得られ、十分実用的であった。その後官能基の付け替えによりエノン **98** を得た。セレンを仲介させてアリル基を導入し、ほぼ文献記載の通りの経路によりシクロペンタノン誘導体 **101** を合成することができた。少々経路が長いが、確実に絶対配置が既知のものが得られるという点で安全である。また保護基の付け替えの際にケトンとする酸素官能基を選べる点でも優れている。

このようにして得られたシクロペンタノン **101** とヒドリダノン **88** をカップリングさせればメタセシス反応の基質が得られることになるが、大変残念ながらこの段階で時間切れとなった。多くの学生達と共にここまで来たが、あと少しの時間があればこの反応が実現できるものと考えている。本研究の期限が切れたためこの段階で筆を置く。科研費による4年間のご援助をいただいたことに感謝する次第である。

#### 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)

R. Mizutani, T. Morimitsu, K. Nakashima, M. Tori, Synthesis of a hydrindenone in rings C and D of YW3699, *Natural Product Communications*, Vol. **8**, No.7, pp. 949-953 (2013). 査読有  
<http://www.naturalproduct.us/JournalArchive.asp>

T. Morimitsu, R. Mizutani, K. Nakashima, Y. Saito, M. Tori, Use of RCM Reactions for Construction of Eight-membered Carbocycles and Introduction of a Hydroxy Group at the Juncture Between 5- and 8-membered Carbocycle, *Natural Product Communications*, Vol. **8**, No.7, pp. 883-887 (2013). 査読有  
<http://www.naturalproduct.us/JournalArchive.asp>

M. Tori, R. Mizutani, (review) Construction of eight-membered carbocycles with trisubstituted double bonds using the ring closing metathesis reaction, *Molecules*, Vol. **15**, pp. 4242-4260 (2010). 査読有  
<http://www.mdpi.com/1420-3049/15/6>

R. Mizutani, T. Miki, K. Nakashima, M. Sono, M. Tori, Trisubstituted double bond in the cyclooctene ring. Preparation using the RCM reaction, *Heterocycles*, Vol. **78**, pp. 2295-2314 (2009). 査読有  
<http://www.heterocycles.jp/newlibrary/libraries/journal/78/9>

R. Mizutani, K. Nakashima, Y. Saito, M. Sono, M. Tori, Studies Directed toward the Total Synthesis of YW3699, a Sesterterpenoid Inhibiting GPI Biosynthesis: Preparation of

Tri-Substituted Cyclooctene Ring Using RCM Reaction, *Tetrahedron Letters*, Vol. **50**, pp. 2225-2227 (2009). 査読有  
<http://www.sciencedirect.com/science/journal/00404039/50/19>

[学会発表](計11件)

Studies toward the total synthesis of YW3699 with a trisubstituted double bond in a 8-membered carbocycle, M. Tori, R. Mizutani, K. Nakashima, International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry, July 14-19 (2013) (Nara, Japan).

YW3699 の合成研究。核間に水酸基を有する基質の8員環への閉環。森満孝裕・水谷怜子・中島勝幸・通元夫, 日本薬学会第132年会, 2012年3月30日, 北海道大学(札幌市)。

YW3699 の合成研究。核間に水酸基を有する基質の合成と8員環への閉環反応。森満孝裕・水谷怜子・中島勝幸・通元夫, 文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業第5回研究発表会, 2011年12月22日, 徳島市

セスタテルペン YW3699 の C D 環のモデル合成。森満孝裕・水谷怜子・中島勝幸・通元夫, 第50回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2011年11月12-13日, 高松市。

(Invited lecture) Synthetic studies on YW3699, a sesterterpenoid GPI biosynthesis inhibitor, based on the RCM reaction, M. Tori, 6<sup>th</sup> International Symposium on High-Tech Polymer Materials (HTPM-VI), 2010年11月7日-11日, Xiamen City, China.

(Invited lecture) Synthetic studies on YW3699, a sesterterpenoid GPI biosynthesis inhibitor, based on the RCM reaction, M. Tori, Zhejiang University of Technology, College of Pharmaceutical Sciences(浙江工业大学薬学院), 2010年11月12日, Hangzhou (杭州), China.

8員環閉環を基盤とするセスタテルペン YW3699 の合成研究(4)。水谷怜子・中島勝幸・通元夫, 日本薬学会第130年会, 2010年3月29日, 岡山市。

セスタテルペン YW3713 の合成研究, 森満孝裕, 水谷怜子・中島勝幸・通元夫, 日本薬学会第130年会, 2010年3月29日, 岡山市。

8員環閉環を基盤とするセスタテルペン YW3699 の合成研究(3)。水谷怜子・中島勝幸・齋藤義紀・通元夫, 第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2009

年 11 月 7-8 日，奈良県生駒市．

8 員環合成を基盤としたホスファチジルイノシトールの生合成を阻害するセスタテルペン YW3699 の合成研究．水谷怜子・中島勝幸・齋藤義紀・通元夫，第 51 回天然有機化合物討論会，2009 年 10 月 7 日-10 月 9 日，名古屋市．

8 員環閉環を基盤とするセスタテルペン YW3699 の合成研究(3)．水谷怜子・中島勝幸・通元夫，日本薬学会第 129 年会，2009 年 3 月 26 日，京都市．

〔その他〕

ホームページ等

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab05/>

## 6．研究組織

(1)研究代表者

通元夫 (TORI, Motoo)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：90163956