

機関番号：32660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790022

研究課題名（和文）逆電子要請型Diels-Alder反応を利用した複雑な天然有機化合物への挑戦

研究課題名（英文） Synthesis of structurally-complex natural products  
utilizing reverse-electron-demand Diels-Alder reaction

研究代表者

鈴木 孝洋 (SUZUKI TAKAHIRO)

東京理科大学・薬学部・助教

研究者番号 80367052

研究成果の概要（和文）：本研究は、今までに前例のない複雑な炭素骨格を有する天然有機化合物の効率的合成法の開発を目的とした。フェノール類から容易に調製できるMOBを用いた逆電子要請型Diels-Alder反応によって、ビシクロ [2.2.2] オクタンを含む天然有機化合物の合成研究を行うこととした。本手法により、標的化合物であるアトロプルプランとクロロプケアナニンの高度に官能基化された炭素骨格の効率的な構築に成功した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was the development of efficient synthetic method of natural products possessing an unprecedentedly complex carbon skeleton. The efficient synthesis of natural products including bicyclo[2.2.2]octanes was performed by reverse-electron-demand Diels-Alder reaction of the MOB, which can be easily prepared from phenols. Using this methodology, we have achieved the construction of the highly-functionalized carbon skeleton of target compounds, chloropukeananin and atropurpuran.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学、化学系薬学

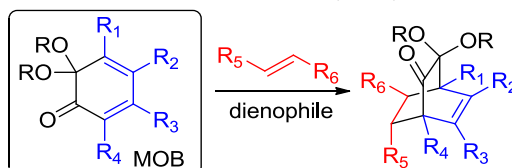
キーワード：天然物合成、逆電子要請型Diels-Alder反応、生合成模倣、かご状骨格、超高压反応、Masked o-benzoquinone

## 1. 研究開始当初の背景

近年、籠状の構造を有する多環性骨格の合成において、masked o-benzoquinone (MOB)を用いた逆電子要請型Diels-Alder反応の研究が盛んに報告されている(Fig 1)。このMOBを用いて逆電子要請型Diels-Alder反応を行うことで、一挙に多置換のbicyclo[2.2.2]octane骨格が合成でき、その後の官能基変換等により様々な化合物へと導ける。この手法により、tashironinやplatencinに

代表される様な、籠状の構造を有する多環性骨格の合成が達成されている。

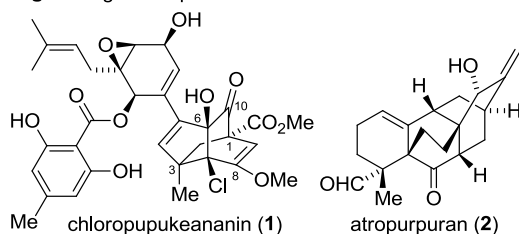
Fig 1. Masked o-Benzoquinone (MOB)



そこで、申請者はこのMOBを用いた逆電子要請型Diels-Alder反応を活用することで、より複雑で新奇な炭素骨格を有する天然有機化合物の効率的な全合成が可能であると考えた。これにより、旧来の方法論では合成するのにかなりの工程数が掛かる骨格でも短工程で合成ができるため、量的な供給が可能になり、幅広い生物活性評価研究が行えれば、新規作用機序での生物活性の発現などを通して、創薬科学、生物学など周辺分野にも貢献できるだろう。

最近単離の報告があった複雑な炭素骨格を有する天然有機化合物のうち、MOBを用いた合成手法によって骨格構築が可能なものとして、chloropupekeanin (1)とatropurpuran (2)が挙げられる(Fig 2)。これらを合成研究の標的化合物として選択し、それぞれ、短工程での骨格構築と全合成を目的として研究を行うこととした。

Fig 2. Target Compounds

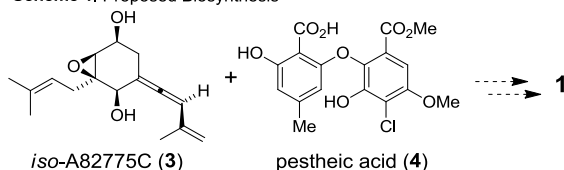


## 2. 研究の目的

### (1) chloropupekeaninの合成研究

Chloropupekeaninは2008年に単離が報告されたHIV阻害活性、抗菌活性、抗腫瘍活性を示す天然有機化合物である。構造的には、高度に官能基化されたtricyclo[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]decane骨格を有しており合成化学的に非常に興味深い化合物である。また、同時に単離されているiso-A82775C (3)とpestheic acid (4)の分子間Diels-Alder反応により生合成されていると提唱されており(Scheme 1)、その生合成経路についても興味を持たれる。

Scheme 1. Proposed Biosynthesis

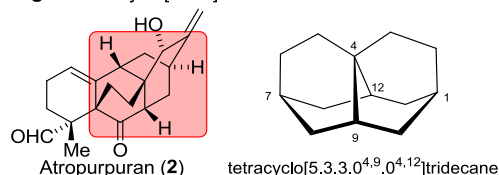


1の生合成経路の推定と予備実験の結果より、tricyclo[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]decane骨格の合成は、超高压を利用したDiels-Alder反応と分子内carbonyl-ene反応によって構築できることが判明している。その合成経路をさらに発展させ、超高压を利用したDiels-Alder反応、分子内carbonyl-ene反応、転移反応を一挙に行い、複雑な炭素骨格を構築するという前例のない合成ルートを計画している。この合成ルートが成功すれば、複雑な天然物の骨格の構築を短工程で達成できるだけでなく、その複雑な構造を酵素が生み出す過程を人工的、合成化学的に再現した代表例となる。

### (2) atropurpuranの合成研究

Atropurpuran (2)は2009年に単離が報告された複雑な5環性構造を有する天然有機化合物である(Fig 3)。2は2つのbicyclo[2.2.2]octaneからなる対称性の高いtetra-cyclo[5.3.3.0<sup>4,9</sup>.0<sup>4,12</sup>]tridecane骨格を含んでいるが、このtetracyclo[5.3.3.0<sup>4,9</sup>.0<sup>4,12</sup>]tridecane骨格は天然から得られるのみで、未だに人工的にも化学的にも合成されていない。

Fig 3. Bis-bicyclo[2.2.2]octane Skeleton



2の合成では、複雑で対称性の高いtetra-cyclo[5.3.3.0<sup>4,9</sup>.0<sup>4,12</sup>]tridecane骨格を人工的に合成する初めての例になる。この未だ天然からしか得られない炭素骨格の合成、及びatropurpuranの全合成に成功すれば、有機合成化学の持つ創造力と可能性を示す優れた研究例になると考えている。

## 3. 研究の方法

### (1) chloropupekeaninの合成研究

1は推定生合成経路に基づいて全合成を行うこととし、始めに詳細な生合成経路の推定を行った。すなわち、4の酸化的脱芳香環化により生じたMOBと3の逆電子要請型分子間Diels-Alder反応によりbicyclo[2.2.2]octaneが生成する。その後、酸性条件下でのサリチル基のmigrationと、生じたジケトンとアレンとの間での分子内carbonyl-ene反応により、中心骨格が構築され、1が生合成されていると考察した。また予備実験により、逆電子要請型分子間Diels-Alder反応は超高压条件下、分子内carbonyl-ene反応は酸性条件下で、それぞれ良好に進行することが判明している。これらの知見を元に、生合成前駆体から分子間Diels-Alder反応と分子内carbonyl-ene反応を用いて1の推定生合成経路に基づいた全合成研究を計画した。

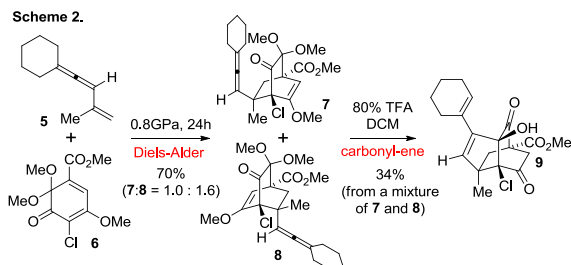
### (2) atropurpuranの合成研究

Atropurpuranのtetracyclo[5.3.3.0<sup>4,9</sup>.0<sup>4,12</sup>]tridecane骨格は三環性のMOBを用いた分子内Diels-Alder反応によって構築することを計画した。まずモデル化合物を設定し、単純なMOBの逆電子要請型分子内Diels-Alder反応によって目的の骨格構築の検討を行い、全合成に向けた合成ルートを開拓する。骨格構築法を確立した後、全合成に向けて合成研究を行う。

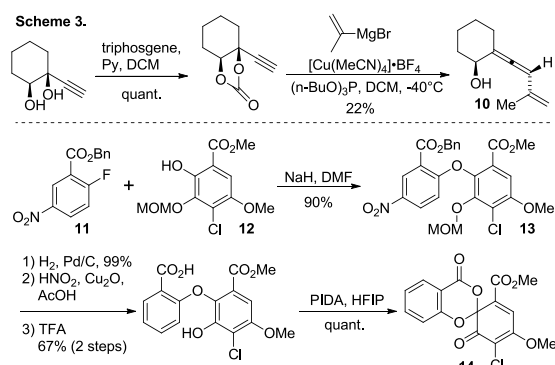
#### 4. 研究成果

##### (1) chloropupekananinの合成研究

既に単純なモデル基質を用いて、超高压下の分子間逆電子要請型Diels-Alder反応及び酸性条件下での分子内carbonyl-ene反応による骨格構築に成功しているが、選択性等において依然として課題が残っている(Scheme 2)。



そこで、より生合成前駆体に近いモデル化合物を合成し、モデル化合物を用いて超高压下で分子間逆電子要請型Diels-Alder反応を行うこととした。Vinylallene **10**は銅触媒を用いたS<sub>N</sub>2'反応によって調製した。また、フッ化物**11**に対するフェノール**12**の芳香族求核置換反応によってジアリールエーテル**13**とし、酸化的脱芳香環化によってMOB **14**とした(Scheme 3)。



これらの前駆体**10**, **14**を用いて逆電子要請型Diels-Alder反応の検討を行った。驚くべきことに、付加環化体**15**からさらに分子内カルボニルエン反応が進行した生成物**16**が主生成物として得られた(Scheme 4)。この結果は、推定生合成経路に従って連続的に反応が進行していることを示し、得られる生成物の立体配置も天然物のそれと一致している(Figure 4)。また、続く**16**のサリチル基の転移によりクロロプケアナニンの骨格部分**17**の合成に成功した。

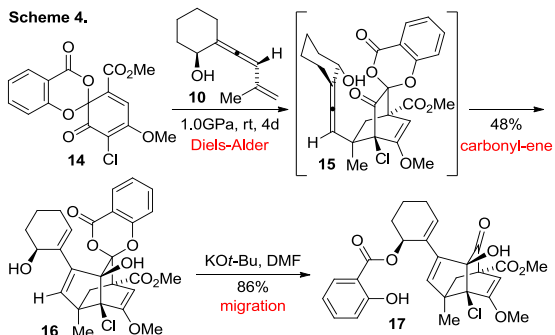
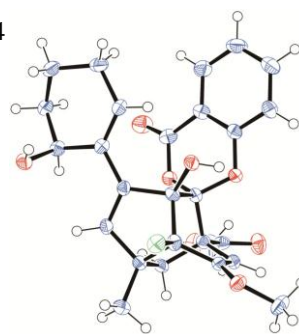
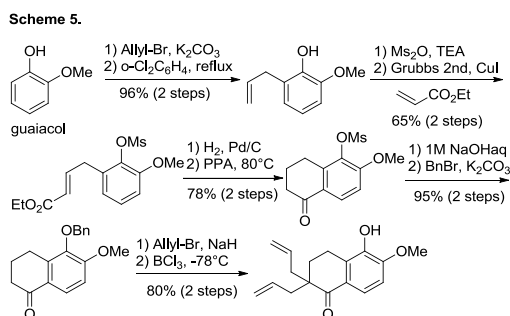


Figure 4

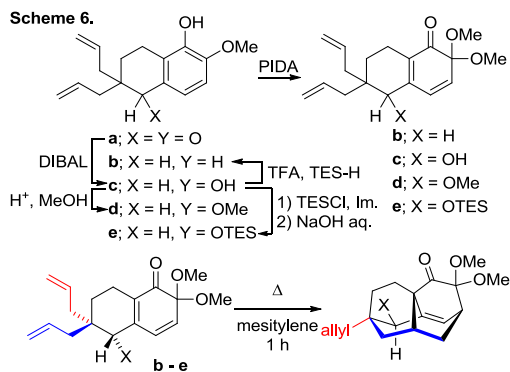


##### (2) atropurpuranの合成研究

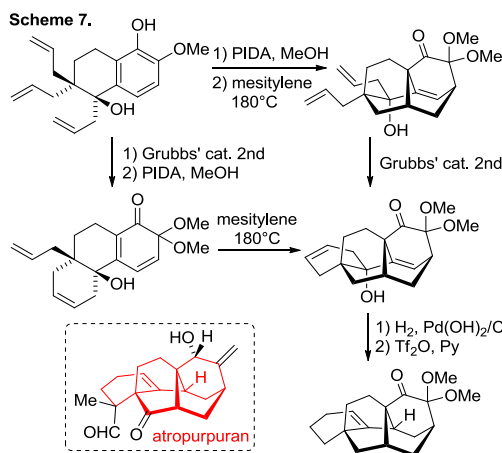
アトロプルプランの合成研究は、まず tetracyclo[5.3.3.0<sup>4,9</sup>.0<sup>4,12</sup>]tridecane骨格構築について行った。グアイアコールのオルト位をアリル化した後、クロスメタセシスによって増炭した。水素添加後に分子内Friedel-Crafts反応を行い、保護基を変換した後、ジアリル化することでアリル基を有するテトラロンを合成した(Scheme 5)。



酸化的脱芳香環化によってMOBを得ようとしたが、ケトンを有する基質では二量化が進行してしまいMOBは得られなかった。ケトンを還元した基質では二量化の進行が遅いことが分かり、対応するMOBを種々合成した。それぞれ分子内逆電子要請型Diels-Alder反応を行ったところ、OTES基を有する基質を180°Cに加熱することで高収率かつ高選択的に目的とする4環性骨格を得ることに成功した



さらに、この方法論を用いることで、アトロプルプランの持つ全ての炭素骨格の構築にも成功している(Scheme 7)。



これらの知見より3環性化合物の分子内逆電子要請型Diels-Alder反応を用いて全合成を目指すこととした。大量合成可能なテトラロン誘導体に対し、逆ブレニル化、アリル金属試薬の付加と閉環メタセシス反応により3環性化合物とした。続いてジェノフィルとなるビニル基の導入と酸化的脱芳香環化によるMOB化により、全合成に必要な置換基を有する逆電子要請型Diels-Alder反応前駆体とした。加熱条件下逆電子要請型Diels-Alder反応を行ったところ、速やかに反応が進行し、中程度の収率ではあるが5環性の付加環化体を得ることに成功した。

#### 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2件)

①

T. Suzuki; S. Kobayashi; "Concise Approach to Pupukeanane Skeleton: Synthetic Study of Chloropupukeananin", *Organic Letters* **2010**, *12*, 2920-2923.(査読有り)

②

T. Suzuki; A. Sasaki; N. Egashira; S. Kobayashi; "A Synthetic Study of Atropurpuran: Construction of a Pentacyclic Framework by an Intramolecular Reverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction", *Angewandte Chemie, Int. Ed.* **2011**, *50*, 9177-9179.(査読有り)

[学会発表] (計11件)

①

鈴木孝洋、宮嶋ゆりあ、小林 進、"Pestheic acidの合成研究"、第59回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010年5月、東京

②

Takahiro SUZUKI, Susumu KOBAYASHI, "A Concise Approach to Pupukeanane Skeleton: Synthetic Study of Chloropupukeananin", 18th International Conference on Organic Synthesis, Aug 2010, Norway

③

佐々木綾、鈴木孝洋、小林 進、"特異なかご状骨格を有するAtropurpuranの合成研究"、第36回反応と合成の進歩シンポジウム、2010年11月、名古屋

④

鈴木孝洋、岩切佳那子、鈴木 要、宮嶋ゆりあ、石見 遼、小林 進、"Chloropupukeananinの合成研究"、第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2011年5月、千葉

⑤

鈴木孝洋、佐々木 綾、小林 進、"アトロプルプランの合成研究"、第53回天然有機化合物討論会、2011年9月、大阪

⑥

金津一樹、鈴木孝洋、小林 進、"リコブラジンHの合成研究"、第55回日本薬学会関東支部大会、2011年10月、千葉

⑦

鈴木孝洋、"逆電子要請型Diels-Alder反応を利用した複雑な天然有機化合物への挑戦"、若手研究者のためのセミナー(2011)、2011年10月、東京

⑧

鈴木孝洋、宮嶋ゆりあ、鈴木 要、小清水正樹、小林 進、"Chloropupukeananin の合成研究"、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月、東京

⑨

鈴木孝洋、岩切佳那子、宮嶋ゆりあ、鈴木 要、石見 遼、小清水正樹、小林 進、"Chloropupukeananin の合成研究"、第100回有機合成シンポジウム、2011年11月、東京

⑩

Takahiro Suzuki, Aya Sasaki, Naoki Egashira, Susumu Kobayashi, "Synthetic Study of Atropurpuran", 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11), Nov 2011, Tokyo

⑪

鈴木孝洋、佐々木綾、江頭直樹、小林 進、"アトロプルプランの合成研究"、日本化学会第92春季年会、2012年3月、神奈川

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔図書〕（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rs.noda.tus.ac.jp/kobalab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 孝洋 (SUZUKI TAKAHIRO)

東京理科大学・薬学部・助教

研究者番号：80367052

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし