

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790005

研究課題名（和文）アルコキシ橋頭位ラジカル反応を用いた高酸化度ジテルペノイドの合成研究

研究課題名（英文）Synthetic study of highly oxygenated diterpenes based on the bridgehead radical reaction

研究代表者

占部 大介（URABE DAISUKE）

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：80503515

研究成果の概要（和文）：橋頭位にセレノ基を有する O,Se-アセタールを基質として、橋頭位アルコキシ炭素ラジカルによる C-C 結合形成反応を開発した。O,Se-アセタールから発生させた、橋頭位アルコキシ炭素ラジカルによる 2 成分、3 成分反応により、高度に酸素官能基化された炭素環を立体的に組み込んだ部位で連結することに成功した。この方法論を利用して、クロトホルボロンの 5/7/6 員環が縮環した炭素骨格を立体選択的に構築した。

研究成果の概要（英文）：The C-C bond formation utilizing an alkoxy bridgehead carbon radical was developed. The high reactivity of the radical species realized the congested C-C bond formation to connect oxygenated carbocycles by two- and three-component reactions. Based on the strategy, the 5/7/6-fused carbocycles of crotophorbolone, a tigliane diterpene, was successfully assembled in a stereoselective fashion.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

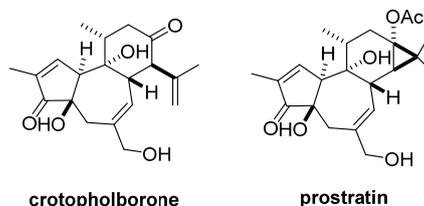
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：全合成・ラジカル反応・天然物・生理活性物質・テルペン・

1. 研究開始当初の背景

天然に存在するテルペノイドの特異な 3 次元構造は、多様な生理活性発現を制御する重要因子である。5/7/6 員環が縮環した炭素骨格を有するチグリアンジテルペノイドは、炭素骨格上に存在する酸素官能基の置換様式の違いにより、様々な生理活性を発現する。チグリアン骨格が生理活性物質テンプレートとして有効に機能していることは、この骨格が新規機能分子創成に向けたリード骨格として極めて有望である事を示している。一方で、チグリアン骨格を基盤とした新規機能分子創成における重要事項は、チグリアンジテルペノイドの統一的・効率的な化学合成経路の開発である。しかし、高度に官能基化されたチグリアン骨格の構築は困難であり、これ

までに多くの全合成研究が報告されているが、関連化合物の全合成の成功例は 2 例のみである。



2. 研究の目的

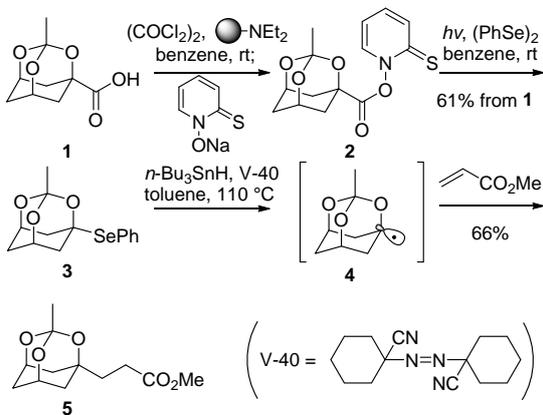
チグリアン骨格を基盤とした新規機能分子創成の実現に向け、チグリアンジテルペノイドであるクロトホルボロンを合成標的とした。クロトホルボロンは、抗 HIV 活性を有

するプロストラチンへの効率的な変換が可能なる分子として注目されている。本研究では、5/7/6 員環のチグリアン骨格を有するジテルペノイド類の合成に適用可能な、骨格構築法の確立と、その適用に主眼を置いた。すなわち、本研究の具体的な達成目標として、①橋頭位アルコキシ炭素を用いたC-C結合形成によるチグリアン骨格構築法の開発、②本方法論を用いたクロトホルボロンの全合成を設定した。

3. 研究の方法

(1)橋頭位アルコキシ炭素ラジカルの反応性の精査

橋頭位アルコキシ炭素ラジカルの前駆体として、O,Se-アセタール **3** を設定した。O,Se-アセタール **3** は、カルボン酸 **1** を Barton エステル **2** とした後、照射下、(PhSe)₂ を作用させ合成した。O,Se-アセタール **3** に対してラジカル開始剤である V-40 および水素化トリブチルスズ存在下、110°Cでアクリル酸メチルと処理した結果、橋頭位アルコキシ炭素ラジカル **4** を経て、**5** が収率 66%にて得られた。以上の結果から、O,Se-アセタール **3** がアルコキシ橋頭位ラジカルの前駆体として機能することが分かった。これを用いて、官能基化された炭素環との2成分連結反応、および炭素環とアリルスズを用いた3成分反応を行い、C-C結合形成の効率を精査した。



(2)クロトホルボロンの合成研究

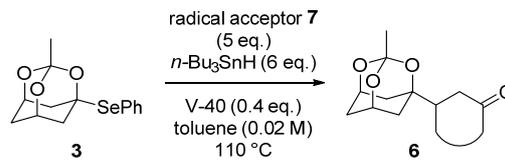
詳細は4.研究成果の(2)を参照。

4. 研究成果

(1)橋頭位アルコキシ炭素ラジカルを用いた2成分、3成分反応によるC-C結合形成反応の開発

O,Se-アセタール **3** を用いて橋頭位アルコキシ炭素ラジカルと電子不足オレフィンとを有する炭素環との2成分連結を検討した。V-40 および水素化トリブチルスズ存在下、**3** と環状 α,β -不飽和ケトン **7a-d** を110°Cにて加熱することで、四置換炭素構築とともに様々

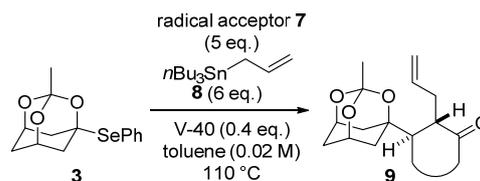
な炭素環を橋頭位に結合させることに成功し、連続する四置換、三置換炭素を有する **6a-d** を得た(entries 1-4)。また、**7e** を用いた反応では **6e** が単一の生成物として得られた。



entry	radical acceptor	product
1		
2	7a: n=1	6a: 77%, n=1
3	7b: n=2	6b: 56%, n=2
4	7c: n=3	6c: 26%, n=3
	7d: n=4	6d: 45%, n=4
5		
	7e	6e: 65%

^aConditions: **7** (5 eq.), *n*-Bu₃SnH (6 eq.), and V-40 (0.4 eq.) in toluene at 110 °C. *n*-Bu₃SnH and V-40 (0.2 eq.) were added by syringe pump over 3h.

次に、アルコキシ橋頭位ラジカルを用いた炭素環連結を3成分連結反応へと応用した。その結果、**3** から発生させた橋頭位ラジカルは、環状 α,β -不飽和ケトン **7** およびアリルトリブチルスズ **8** との反応を経て、高度に官能基化された連結体 2,3-トランス環状ケトン **9** をそれぞれ単一の生成物として与えた(entries 1-3)。これにより、橋頭位アルコキシ炭素ラジカルを用いたC-C結合形成反応を開発できた。

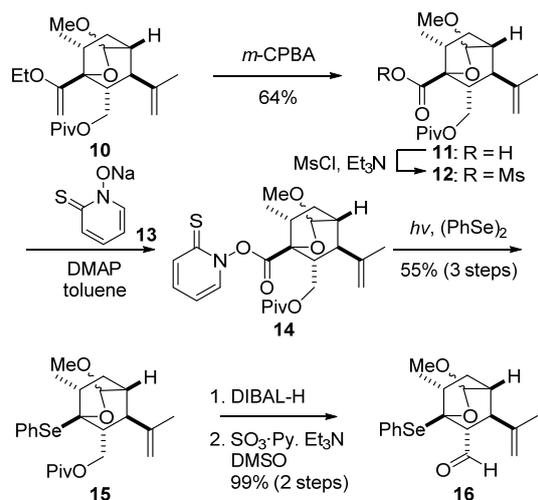


entry	radical acceptor	product
1		
2	7a: n=1	9a: 75%, n=1
	7b: n=2	9b: 32%, n=2
3		
	7e	9c: 77%

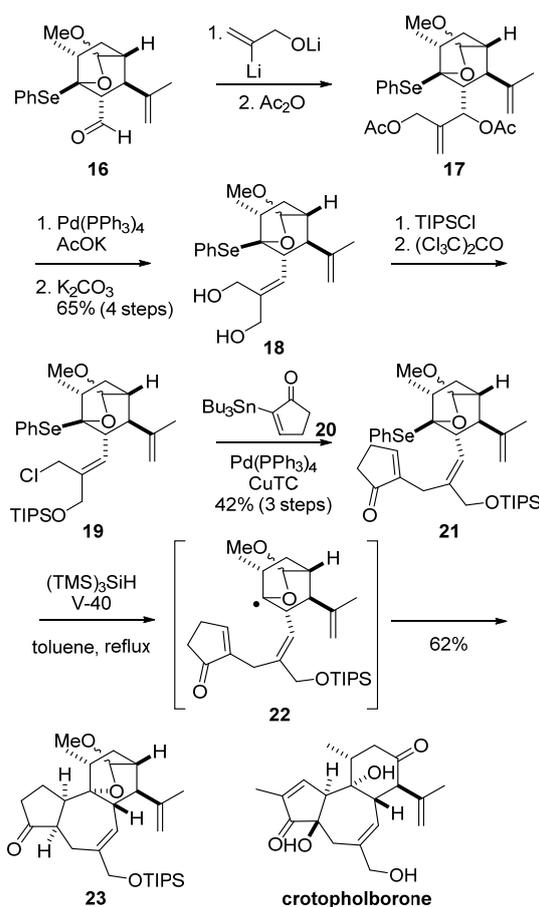
^aConditions: **7** (5 eq.), **8** (6 eq.), and V-40 (0.4 eq.) in toluene at 110 °C. **8** and V-40 (0.2 eq.) were added by syringe pump over 3h.

(2) クロトホルボロンの合成研究

研究成果 4(1)を活用したクロトホルボロンの骨格構築を行った。まず既知化合物 **10** から O,Se-アセタール **16** を合成した。**10** のビニルエーテルを *m*-CPBA で処理しカルボン酸 **11** へ変換した後、上述した方法を用いて、カルボンをセレニドへと変換した。すなわち、**11** のカルボン酸をメシル化して活性化した後(**11**→**12**)、**13** を作用させ Barton エステル **14** を得た。次いで **14** に対して、照射下、(PhSe)₂ を作用させ、橋頭位にセレニドを有する O,Se-アセタール **15** を合成した。**5** のピバロイル基を除去した後、生じたヒドロキシ基を TBS エーテルとして保護し、**16** とした。



アルデヒド **16** に対しビニルリチウムを付加させた後、生じたジオールをアセチル基で保護し **17** とした。**17** のエキソオレフィンに酢酸カリウム存在下、辻-Trost 反応により異性化させ、アセチル基を除去することでジオール **18** を得た。ジオール **18** の一方のヒドロキシ基を選択的に TIPS 基で保護した後、C5 位ヒドロキシ基をクロ基へと変換して **19** とした。アリルクロリド **19** と有機スズ化合物 **20** との Stille カップリングによりラジカル反応の基質となる **21** を合成した。続いて、**21** から、クロトホルボロンの縮環骨格構築を行った。検討の結果、**21** に対して V-40 存在下、トリストリメチルシリルシランを作用させることで効率的に橋頭位ラジカル **22** が発生することが分かった。**22** は続く分子内ラジカル反応により、クロトホルボロンの 3 環性骨格を有する **23** を高立体選択的に与えた。これにより、橋頭位アルコキシ炭素ラジカルの C-C 結合形成反応を利用して、クロトホルボロンの 3 環性骨格の構築に成功した。



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 13 件)

(査読有:1~12、査読無:13)

1. Sakata, K.; Urabe, D.; Inoue, M. "Preparation and palladium-mediated cross-coupling of α -benzoyloxyalkylzinc bromides." *Tetrahedron Letters* **2013** in press. DOI:10.1016/j.tetlet.2013.05.114
2. Mukai, K.; Urabe, D.; Kasuya, S.; Aoki, N.; Inoue, M. "A convergent total synthesis of 19-hydroxysarmentogenin." *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 5300-5304. DOI:10.1002/anie.201302067
3. Murai, K.; Katoh, S.; Urabe, D.; Inoue, M. "A radical-based approach for the construction of the tetracyclic structure of resiniferatoxin." *Chemical Science* **2013**, *4*, 2364-2368. DOI:10.1039/C3SC50329A
4. Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. "Asymmetric synthesis of a highly functionalized bicyclo[3.2.2]nonene derivative." *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 655-663. DOI:10.3762/bjoc.9.74
5. Urabe, D.; Nagatomo, M.; Hagiwara, K.;

- Masuda, K.; Inoue, M. "Symmetry-driven synthesis of 9-demethyl-10,15-dideoxyryanodol." *Chemical Science* **2013**, *4*, 1615-1619. DOI:10.1039/C3SC00023K
6. Isobe, Y.; Arita, M.; Iwamoto, R.; Urabe, D.; Todoroki, H.; Masuda, K.; Inoue, M.; Arai, H. "Stereochemical assignment and anti-inflammatory properties of the omega-3 lipid mediator resolvin E3." *The Journal of Biochemistry* **2013**, *153*, 355-360. DOI:10.1093/jb/mvs151
 7. Iwatsu, M.; Urabe, D.; Todoroki, H.; Masuda, K.; Inoue, M. "Selective introduction of four contiguous stereocenters on the B-ring of 4-hydroxyzinowol." *Heterocycles*, **2012**, *86*, 181-188. DOI:10.3987/COM-12-S(N)76
 8. Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Someya, A. Inoue, M. "Intermolecular radical reaction of O,Se-acetals generated via seleno-Pummerer rearrangement." *Organic Letters* **2012**, *14*, 3842-3845. DOI:10.1021/ol301482f
 9. Urabe, D.; Todoroki, H.; Masuda, K.; Inoue, M. "Total syntheses of four possible stereoisomers of resolvin E3." *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3210-3219. DOI:10.1016/j.tet.2012.02.045
 10. Isobe, Y.; Arita, M.; Matsueda, S.; Iwamoto, R.; Fujiwara, T.; Nakanishi, H.; Taguchi, R.; Masuda, K.; Sasaki, K.; Urabe, D.; Inoue, M.; Arai, H. "Identification of and structure determination of a novel anti-inflammatory mediator resolvin E3." *The Journal of Biological Chemistry* **2012**, *287*, 10525-10534. DOI:10.1074/jbc.M112.340612
 11. Sasaki, K.; Urabe, D.; Arai, H.; Arita, M.; Inoue, M. "Total synthesis and bioactivities of two proposed structures of maresin." *Chemistry-An Asian Journal* **2011**, *6*, 534-543. DOI:10.1002/asia.201000494
 12. Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Inoue, M. "Application of α -alkoxy bridgehead radical for coupling of oxygenated carbocycles." *Organic Letters* **2011**, *13*, 4778-4781. DOI:10.1021/ol201758a
 13. 井上将行、占部大介「ラジカル反応を機軸とする複雑天然物の合成」、化学工業、**2011**, *62*, 594-596.
- [学会発表] (計 20 件)
1. 浅羽太郎、占部大介、井上将行、クロトホルボロンの全合成研究、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月 27-30 日、横浜
 2. 加藤駿一郎、村井耕一、占部大介、井上将行、レジニフェラトキシンの合成研究、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月 27-30 日、横浜
 3. 福島圭一郎、青木直人、占部大介、井上将行、トウセンダニンの合成研究、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月 27-30 日、横浜
 4. 坂田光命、占部大介、井上将行、 α -アシロキシ有機亜鉛化合物によるクロスカップリング反応の開発、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月 27-30 日、横浜
 5. 轟木秀憲、柘田健吾、占部大介、井上将行、レイサンチン B の合成研究、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月 27-30 日、横浜
 6. Ishiyama, T.; Urabe, D.; Inoue, M. Synthetic study of hyponine B, IKCOC-12, Nov.11.2012, Kyoto.
 7. Murai, K.; Katoh, S.; Urabe, D.; Inoue, M. Study towards the Total Synthesis of Resiniferatoxin, IKCOC-12, Nov.12-16.2012, Kyoto.
 8. 加藤駿一郎、村井耕一、占部大介、井上将行、レジニフェラトキシンの合成研究、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012 年 10 月 13 日、東京
 9. 向井健、粕谷智史、青木直人、占部大介、井上将行、19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成、第 54 回天然有機化合物討論会、2012 年 9 月 18-20 日、東京
 10. 占部大介、山口裕樹、染谷あゆみ、井上将行、 α -オキシ炭素ラジカルを用いた分子間 C-C 結合形成反応の開発、第 101 回有機合成シンポジウム、2012 年 6 月 6-7 日、東京
 11. Tabiuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. Synthetic study of talatisamine, The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Sep.13-14.2012. Osaka.
 12. 村井耕一、加藤駿一郎、占部大介、井上将行、レジニフェラトキシンの全合成研究、第 10 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2012 年 5 月 11 日、大阪
 13. 田淵俊樹、占部大介、井上将行、タラチサミンの全合成研究、日本薬学会 第 132 年会、2012 年 3 月 28-31 日、札幌
 14. 山口裕樹、占部大介、井上将行、 α -アルコキシ橋頭位ラジカルを用いた高酸化度炭素環の効率的連結、日本薬学会 第 132 年会、2012 年 3 月 28-31 日、札幌
 15. 柘田健吾、長友優典、占部大介、井上将行、リアノジンの不斉合成研究、日本薬学会 第 132 年会、2012 年 3 月 28-31 日、札幌
 16. 浅羽太郎、嘉藤裕樹、占部大介、井上将行、クロトホルボロンの合成研究、日本薬学会 第 132 年会、2012 年 3 月 28-31 日、札幌

日、札幌

17. Murai, K.; Urabe, D.; Inoue, M. Synthetic study of resiniferatoxin, AIMECS11, Nov.30-Dec.2.2011, Tokyo.
18. Ishiyama, T.; Urabe, D.; Inoue, M. Synthetic study of hyponine B, AIMECS11, Nov.30-Dec.2.2011, Tokyo.
19. Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. A Study Toward Total Synthesis of Ryanodine, AIMECS11, Nov.30-Dec.2.2011, Tokyo.
20. 轟木秀憲、増田功嗣、占部大介、井上将行、レゾルピン E3 の全合成、第 99 回有機合成シンポジウム、2011 年 6 月 15-16 日、東京

〔図書〕(計 1 件)

1. 占部大介、井上将行、第 II 部 12.オレフィンメタセシス、トップドラッグから学ぶ創薬化学 2012 有機合成化学協会編、東京化学同人

2.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：光学活性な新規抗炎症性化合物およびその製造方法

発明者：有田誠、井上将行、占部大介、新井洋由、増田功嗣

権利者：東京大学

種類：特許権

番号：2011-017166

出願年月日：2011 年 1 月 28 日

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

占部 大介 (URABE, Daisuke)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：80503515