

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24580160

研究課題名(和文)パラジウム触媒による立体選択的な環化反応を用いた生物活性物質の合成研究

研究課題名(英文)Synthetic studies on bioactive compounds using Pd-catalyzed stereoselective cyclization

研究代表者

真壁 秀文(Makabe, Hidefumi)

信州大学・学術研究院農学系・教授

研究者番号：90313840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではPd触媒を用いた立体選択的な環化反応を用い天然物の合成研究を行った。まず、本手法により2,6-cis-ピペリジン環を構築し、(+)-azimineの全合成に成功した。また、2,6-trans-体はIr触媒を用いて構築した。続いて、環状アシルパラデーシオンを用いて(+)-boronolide, (+)-deacetylboronolide, akolactone B, (+)-ancepsenolideの全合成を行い、tetradenolideの構造訂正も行った。さらにセスキテルペンである eupaglabric acidの合成中間体の効率的な合成経路を確立すべく検討を行った。

研究成果の概要(英文)：Palladium-catalyzed stereoselective cyclization of alkenylamine (aza-palladation) and acylpalladation are very important methodologies for the stereoselective synthesis of natural products. The author wishes to report the results of this study as follows.(1)Synthetic studies on 2,6-piperidine alkaloids: 2,6-cis-Piperidine ring was constructed in good yield and high diastereoselective manner using aza-palladation. This piperidine ring was successfully converted into macrolactone piperidine alkaloid (+)-azimine. 2,6-trans-Piperidine ring was also prepared in good diastereoselective manner using Ir-catalyzed cyclization.(2)Synthetic studies on natural products using acylpalladation: , -Unsaturated -lactones, (+)-boronolide, (+)-deacetylboronolide, akolactone B, (+)-ancepsenolide were synthesized using acylpalladation. Synthetic studies on eupaglabric acid, sesquiterpen compound, was also performed using acylpalladation.

研究分野：生物有機化学

 キーワード：不斉合成 天然物 生理活性物質 アミノパラデーシオン ピペリジンアルカロイド カルボニレーション  
 ラクトン化 オキシパラデーシオン

## 1. 研究開始当初の背景

報告者は Pd 触媒を用いた環化反応に着目し、最近抗アルツハイマー活性が報告された 2,6-ピペリジナルカロイド(-)-cassine の全合成と強い抗腫瘍活性を有するバンレイシ科アセトゲニン pyranicin の全合成を達成した。いずれの合成法も鍵反応である環化反応のジアステレオ選択性は、90%de 以上で効率的な合成である。Pd 触媒を用いた環化反応を用いたヘテロ環の合成は活発に研究が行われている。しかし、いくつかの課題が残されており、特に 2,6-*trans*-ピペリジン環の構築を行う必要があった。一方、Pd を用いた環化反応の特筆すべき反応として Pd 触媒による CO 挿入反応を経た環状アシルパラデーシオン反応が挙げられる。アシルパラデーシオン反応は天然物合成への応用例は限られており、有毒な一酸化炭素である CO を分子資源として有効に活用するために広範な天然物合成への応用は重要な課題であった。

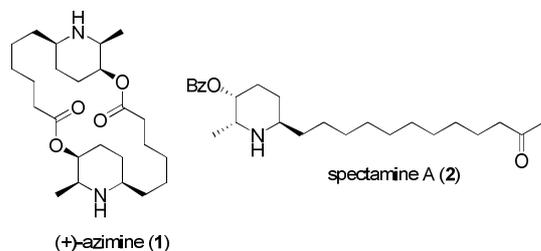
## 2. 研究の目的

申請者は Pd 触媒を用いた立体選択的な環化反応に着目して、顕著な生物活性を持つアルカロイドやポリケチドの合成を行ってきた。本研究では適用範囲を拡大し、より複雑で特異な構造を持つ生物活性物質の合成研究を行うこととした。計画していた研究項目は①立体選択的なアザパラデーシオンの適用の拡大と生物活性物質合成への応用であった。具体的には、構築が困難な 2,6-*trans*-ピペリジナルカロイドと 2,5-*cis*-ピロリジン環の合成法の確立であった。次の課題は②環状アシルパラデーシオンを用いた生物活性物質の合成研究で、生理活性天然物の効率的な合成経路を確立するものであった。

## 3. 研究の方法

## (i) 2,6-ピペリジナルカロイド類の合成研究

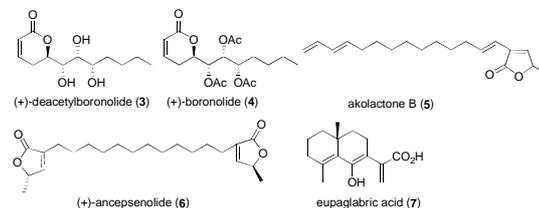
本研究では Pd 触媒を用いた立体選択的なアザパラデーシオンを用いて 2,6-*cis* 体と 2,6-*trans* 体のピペリジン環を合成し、天然物合成に応用することにした。標的化合物は (+)-azimine (1) と spectamine A (2) である。



## (ii) Pd 触媒による CO 挿入反応 (アシルパラデーシオン) を用いた天然物合成

アシルパラデーシオンを用いた天然物合成の応用例はラクトンやラクタムの合成が多いが、6 員環である  $\delta$ -ラクトンに関しては必ずしも収率が良いわけでない。そこで本研究では反応条件を精査し、条件の最適化を

図るとともに  $\alpha$ -ピロン化合物の合成を行った。また、環状アシルパラデーシオンを用いたセスキテルペンの合成へ向けて条件検討も行った。標的化合物は (+)-deacetylboronolide (3)、(+)-boronolide (4)、akolactone B (5)、(+)-ancepsenolide (6) および eupaglabric acid (7) である。

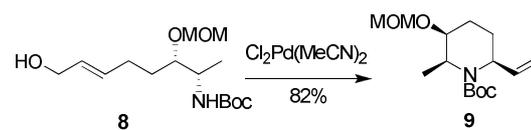


## 4. 研究成果

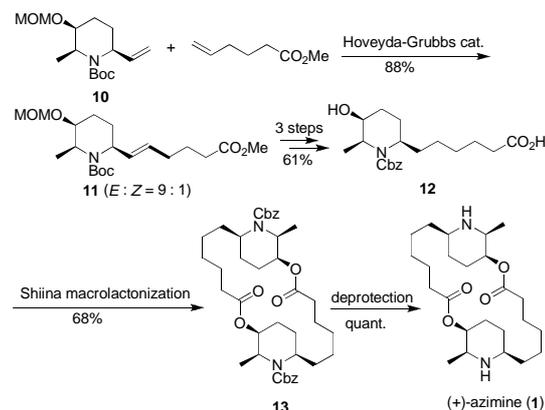
## (i) 2,6-ピペリジナルカロイド類の合成研究

## ①(+)-Azimine (1)の全合成

まず 2,6-*cis*-ピペリジナルカロイドである (+)-azimine (1) の合成を行った。環化反応前駆体であるアミノアリルアルコール **8** に対して、立体選択的なアミノパラデーシオンを検討したところ、**9** を単一のジアステレオマーとして得た。触媒は  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{MeCN})_2$ 、溶媒はジクロロメタンが高収率を与えた。



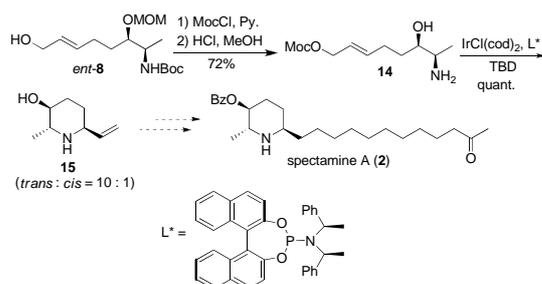
続いてピペリジン環 **10** と methyl 5-hexenoate を第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いて側鎖を導入し **11** を得た。その後、3 工程でヒドロキシカルボン酸 **12** を得た。この化合物に対してマクロラクトン化を検討した結果、椎名法により収率 68% で目的物 **13** を得て、最後に Cbz 基の脱保護を行い、(+)-azimine (1) の全合成を達成した。



## ② Spectamine A (2) の合成研究

Spectamine A (2) の合成は、アミノアリルアルコール **8** のエナンチオマーである *ent*-**8** の水酸基に Moc 基を導入し、全ての保護基を脱保護した **14** に関して Helmchen らの方法に従って環化反応を行った。その結果 *trans*:*cis* = 10:1 の比でピペリジン環 **15** を定量的に得た。

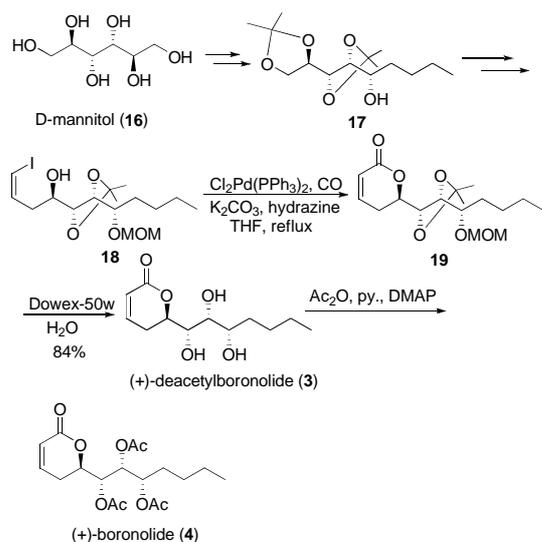
現在 spectamine A (2) の全合成を検討している。



(ii) Pd 触媒による CO 挿入反応 (アシルパラデーション) を用いた天然物合成

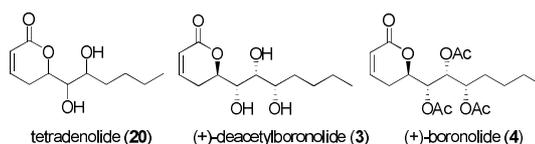
① (+)-Deacetylboronolide (3) と (+)-boronolide (4) の合成

Deacetylboronolide (3) は boronolide (4) とともに Luc Van Puyvelde らによって *Tetradenia riparia* から単離された。報告者は D-mannitol (16) を出発物質として 17 を合成し、ヒドロキシビニルエーテル 18 に導いた。18 に対して Pd 触媒による CO 挿入反応およびラクトン化により 19 とした後に脱保護を行い (+)-deacetylboronolide (3) を得た。さらにすべての水酸基をアセチル化し (+)-boronolide (4) を合成した (Scheme 5)。



② Tetradenolide (20) の 4 つのジアステレオマーの合成と構造訂正

Tetradenolide (20) は分子内に  $\alpha$ -ピロン環を有する化合物であり、1998 年に Luc Van Puyvelde らによって東洋や南北回帰線間のアフリカに生育する低木 *Tetradenia riparia* (和名: フブキバナ) の葉から単離・構造決定されたが、その相対および絶対立体配置は未だに不明である。生理活性作用としては抗菌作用、殺虫作用が報告されている。また、*Tetradenia riparia* からは関連化合物として前述した (+)-deacetylboronolide (3) と (+)-boronolide (4) が単離・構造決定され、絶対構造も決定された。

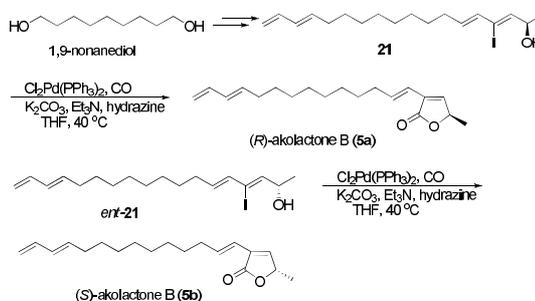


報告者は以前から tetradenolide (20) の可能な 4 つのジアステレオマーの合成研究を行っていたが、合成した化合物と報告されている天然物の各種スペクトルデータと融点の値は一致したものは無かった。そこで *Tetradenia riparia* より単離された関連化合物のスペクトルデータを詳細に検討した結果、(+)-deacetylboronolide (3) の  $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$ -NMR データと融点の値が tetradenolide (20) と酷似していることが分かった。前述のように (+)-deacetylboronolide (3) の合成を達成したので、2 次元 NMR を測定し、詳細にデータを検討した結果、tetradenolide (20) の真の構造は (+)-deacetylboronolide (3) であることが分かった。

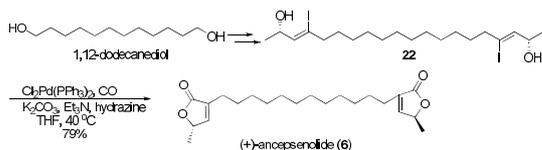
③  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和- $\gamma$ -ラクトン環を有する akolactone B (5) と (+)-ancepsenolide (6) の合成

Akolactone B (5) はクスノキ科ハマビワ属の *Litsea akoensis* から単離され、C-4 位の絶対立体配置は未決定である。また (+)-ancepsenolide (6) はサンゴの一種である *Pterogorgia anceps* から単離、構造決定されたが、その生理活性は未だ報告されていない。そこで、akolactone B (5) における C-4 位の絶対立体配置の決定と両目的化合物の効率的な合成法の確立を目的とし、合成研究を行った。

(*R*)-Akolactone B (5a) 及び (*S*)-akolactone B (5b) の合成は 1,9-Nonanediol を出発物質として、(*R*)-(-)-3-butyn-2-ol または (*S*)-(-)-3-butyn-2-ol との菌頭クロスカップリング反応により 21 とそのエナンチオマー ent-21 を合成し望む立体化学を導入した。続いて Pd 触媒を用いたカルボニレーションを行い、(*R*)-akolactone B (5a) 及び (*S*)-akolactone B (5b) を合成した。得られた比旋光度の値から C-4 位の絶対立体配置は *R* であると決定した。

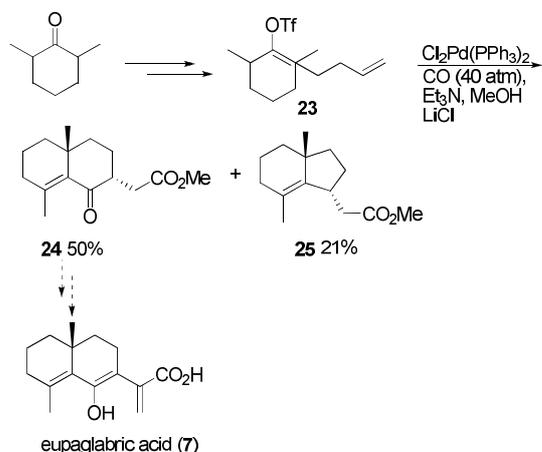


(+)-Ancepsenolide (6) の合成は、1,12-Dodecanediol を出発物質とし 22 とし、Pd 触媒を用いたカルボニレーションにより 2 つの  $\gamma$ -ラクトン環構造を一挙に構築し、(+)-ancepsenolide (6) の合成を完了した。



#### ④Eupaglabric acid (7)の合成研究

Eupaglabric acid (7)はブラジル産の植物より単離されたセスキテルペンである。本研究では環状アシルパラデーションを用いて合成研究を行った。2,6-ジメチルシクロヘキサノンを出発物質としてトリフラート **23** に導き、環状アシルパラデーション反応に供した。その結果、望む化合物 **24** は約 50% で得られ、副生成物として Heck 型反応由来の化合物 **25** を約 20% で得た。現在触媒のリガンドにおける条件検討を行い、収率の向上を図っている。



#### 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 4 件)

- Hikosaka, G.; Hattori, Y.; Makabe, H.\* Synthesis of both enantiomer of akolactone B and (+)-ancepsenolide, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 1367-1371.  
DOI: 10.1016/j.tetasy.2014.08.008  
査読あり
- Tokuda, M.; Kurogome, Y.; Katoh, R.; Nohara, Y.; Hattori, Y.; Makabe, H.\* Synthesis of four diastereomers and structural revision of tetradenolide, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4189-4192.  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.05.109  
査読あり
- Kurogome, Y.; Hattori, Y.; Makabe, H.\* Synthesis of (+)-boronolide and (+)-deacetylboronolide using Pd-catalyzed carbonylation and lactonization, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2822-2824.  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.03.070  
査読あり

- Kurogome, Y.; Kogiso, M.; Looi, K. K.; Hattori, Y.; Konno, H.; Hirota, M.; Makabe, H.\* Total synthesis of (+)-azimine via diastereoselective aminopalladation *Tetrahedron* **2013**, 69, 8349-8352.  
DOI: 10.1016/j.tet.2013.07.083  
査読あり

[学会発表] (計 5 件)

- 黒米雄次, 真壁秀文, 「立体選択的 oxypalladation を用いた decytopolide B の合成研究」, 日本農芸化学会 2015 年度大会, 2015 年 3 月 28 日, 岡山大学
- 彦坂源, 服部恭尚, 真壁秀文, 「Pd 触媒によるカルボニレーションを用いた  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和- $\gamma$ -ラクトン環を有する天然物の合成」, 日本農芸化学会中部支部第 171 回例会, 2014 年 10 月 11 日, 名古屋大学
- 徳田真樹, 黒米雄次, 加藤理恵子, 野原由江, 服部恭尚, 真壁秀文, 「Tetradenolide の 4 つのジアステレオマーの合成と構造訂正」, 日本農芸化学会 2014 年度大会, 2014 年 3 月 28 日, 明治大学
- 黒米雄次, 徳田真樹, 服部恭尚, 真壁秀文, 「Deacetylboronolide の合成研究」, 日本農芸化学会 2014 年度大会, 2014 年 3 月 28 日, 明治大学
- 黒米雄次, 小木曾将也, 雷 国光, 服部恭尚, 今野博行, 廣田 満, 真壁秀文, 「立体選択的なアミノパラデーションを用いたピペリジナルカロイド (-)-cassine および(+)-azimine の合成」, 第 55 回天然有機化合物討論会, 2013 年 9 月 18 日, 同志社大学

[その他]

ホームページアドレス：  
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/agriculture/overview/labo/l-function/post-8.php>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

真壁 秀文 (MAKABE HIDEFUMI)  
信州大学学術研究院農学系・教授  
研究者番号：90313840

##### (2) 連携研究者

廣田 満 (HIROTA MITSURU)  
信州大学学術研究院農学系・教授  
研究者番号：90199133