

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590023

研究課題名(和文) 分子内アルドール反応を基軸とした天然物の効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Development of the synthetic method for natural compound based on the intramolecular aldol reaction

研究代表者

伊藤 久央 (Hisanaka, Ito)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：70287457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：複雑な炭素骨格を有するテルペノイドは、多様な生理活性を有することから、医薬品の開発を目的として、全合成経路の開発と合成中間体を活用した構造活性相関に関して活発に研究がなされている。そのような背景の中、本課題では多環式テルペノイドのalbaflavenoneとaberraroneに着目し、効率的な全合成法の開発について検討を行った。その結果、抗菌活性を有するalbaflavenoneの短工程かつ高立体選択的な不斉全合成法の開発に成功した。さらに、抗マラリア活性を有するaberraroneの四環性骨格の構築にも成功した。また、これらの合成中間体を生理活性検定のための化合物ライブラリに提供した。

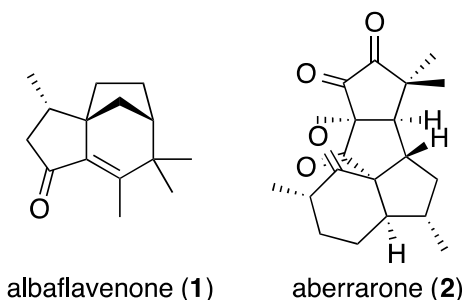
研究成果の概要(英文)：Bioactive polyfunctionalized cyclic terpenoid has much attention on developing of medicine. Synthetic study of terpenoid which having complex carbon skeleton is very important for clarify the structure-activity relationship. Synthetic study of two terpenoids, albaflavenone and aberrarone, which having complex and interesting carbon skeleton, was examined. Total synthesis of albaflavenone, antibiotic sesquiterpene, has been accomplished via the concise construction of skeleton utilizing sequential intramolecular aldol condensation. This synthetic work was completed in nine steps without the use of protecting groups and with high stereocontrol. Highly stereocontrolled synthesis of the tetracyclic core of diterpenoid aberrarone, which possesses antimalarial activity, has also been accomplished. A key feature of the synthesis is the complete stereocontrolled construction of C- and D-ring using stereoselective 1,4-addition followed by intramolecular aldol reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 生理活性物質 天然有機化合物 不斉合成 分子内アルドール反応

### 1. 研究開始当初の背景

多官能基化された多環式テルペノイドは、多様な生理活性を有することから、古くから天然物化学の領域のみならず医薬品の開発を目的とした様々な領域において脚光を浴び続けている。とりわけ複雑な炭素骨格を有するテルペノイドは、タキソールを始め医薬品として用いられている化合物が数多く存在し、その全合成経路の開発と類縁体合成に基づいた構造活性相関に関して活発に研究がなされている。そのような背景の中、以下に示す albaflavenone (1) と aberrarone (2) に着目し、その効率的な全合成法の開発について検討を開始した。



Albaflavenone (1) は、1994年に放線菌より単離された抗菌活性を示すセスキテルペンであり (*J. Antibiot.*, 1994, 47, 434.), 5員環2つと6員環が縮環し、その中心に第四級炭素を有している。類似した構造を有する zizaene は1957年に単離され (*Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1957, 66, 169.), 1972年に Coates らによりラセミ体での全合成が達成されており (*JACS*, 1972, 94, 5386.), 2001年に Meyers らによって光学活性体での合成が報告されている (*JOC*, 2001, 66, 5545.). Albaflavenone (1) の全合成の報告例は未だ無いが、生合成経路の研究が盛んに行われており、近年注目されている化合物である (*JBC*, 2008, 283, 8183. *JACS*, 2009, 131, 6332.).

一方 aberrarone (2) は、2009年に Rodriguez らによって単離構造決定された抗マラリア活性を示すジテルペンであり (*JOC*, 2009, 74, 7581.), 5員環3つと6員環が縮環した興味深い四環性の化合物で、分子内に3カ所の四級炭素と4つのケトン基を有する。

### 2. 研究の目的

生理活性を有する多官能基化された多環式テルペノイドの効率的な不斉全合成経路の開発について研究を行う。複雑な炭素骨格を有し、抗菌活性を有する albaflavenone (1) と抗マラリア活性を有する aberrarone (2) に関し、共通の合成中間体を用い、分子内アルドール反応と1,4-付加反応を駆使して保護基を用いず、短工程での全合成を目指す。保護基の無い合成中間体は生理活性も期待されることから、合成中間体の生理活性測定と構造活性相関についても検討する。

### 3. 研究の方法

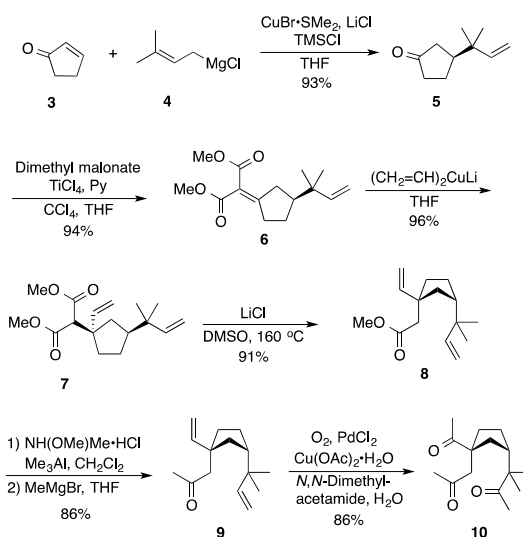
Albaflavenone (1) と aberrarone (2) の不斉全合成を目指し、まずはラセミ体での全合成を目指して検討を行う。双方とも保護基を用いず、1,4-付加反応と分子内アルドール反応を駆使し、効率的かつ独創性のある経路の開発を目指す。次に不斉合成のための共通中間体を、申請者が開発した不斉触媒を用いたエナンチオ選択的1,4-付加反応 (Hosomi-Sakurai 反応) にて構築する。必要に応じて他の既存の不斉触媒のみならず新規不斉触媒の開発も視野に入れ、エナンチオ選択的1,4-付加反応の検討を行う。ここで得た光学活性な共通中間体を用い、両化合物の不斉全合成について検討を行う。さらに、合成中間体の生理活性についても測定を行う。

### 4. 研究成果

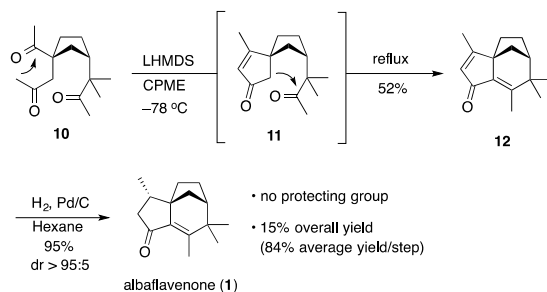
期間3年間の間に、全合成を目指した2種の化合物 albaflavenone (1) と aberrarone (2) について以下の成果を得ることが出来た。

#### Albaflavenone (1) の不斉全合成

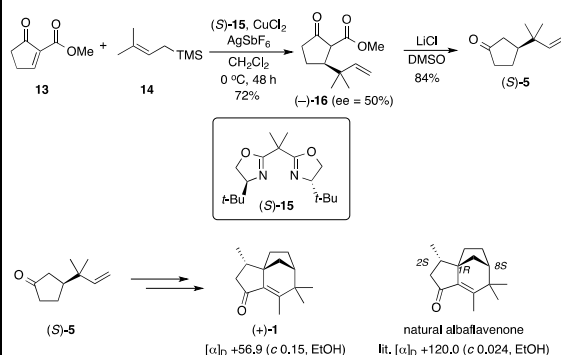
Albaflavenone (1) の全合成を行うにあたり、まずラセミ体での合成を検討した。市販の2-シクロペンテン-1-オン (3) に対し、Grignard 試薬 4 から調製した銅試薬を用いて1,4-付加反応を行い、化合物 5 を得た。次いでマロン酸ジメチルとの Knoevenagel 縮合により  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル 6 とした後、ジビニルプラートの立体選択的な1,4-付加反応により、ジアステレオマー比 10:1 でジエステル 7 を得た。このジエステル 7 に対して脱炭酸を行いエステル 8 とし、Weinreb アミド化と続くメチル化によってケトン 9 へと官能基変換を行った。次にケトン 9 の二つの末端二重結合を Wacker 酸化により同時にケトンへと変換し、分子内アルドール縮合前駆体であるトリケトン 10 の合成に成功した。



続いて、トリケトン **10** を用いた分子内アルドール縮合を検討した。その結果、一段階目のアルドール縮合においては、低温下塩基として LiHMDS を用いることで望むスピロ化合物 **11** が優先的に得られることが判明した。また二段階目の **11** からの分子内アルドール縮合は、塩基存在下加熱することで進行することが明らかとなった。そこでこれらの結果から、低温から高温まで利用可能な溶媒としてシクロペンチルメチルエーテルを使用することとした。すなわち、塩基として LiHMDS を用いて  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で一段階目のアルドール縮合反応を行い、化合物 **11** の生成を TLC 上で確認後、そのまま加熱することで連続的に分子内アルドール縮合が進行し、望む三環性化合物 **12** を一挙に得ることに成功した。最後に化合物 **12** のパラジウム炭素による立体選択的水素化を行ったところ、反応は高立体選択的かつ高官能基選択的に進行し、albaflavenone (**1**) のラセミ体での全合成を達成した。得られた **1** の各種スペクトルデータは文献記載の値と完全に一致した。これにより 2-シクロペンテン-1-オン (**3**) から保護基を用いない albaflavenone (**1**) の効率的かつ高立体選択的な合成経路 (9 工程、総収率 15%) を確立した。



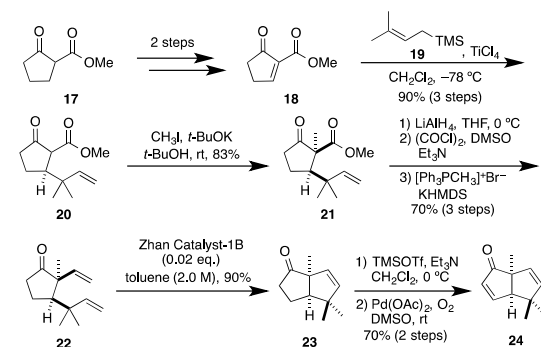
次に、確立したラセミ体の全合成経路に基づき、albaflavenone (**1**) の不斉合成を検討した。光学活性な化合物 **5** は 2-メトキシカルボニル-2-シクロペンテン (13) に対するアリルシラン誘導体 **14** を用いた不斉細見・櫻井反応により得ることとした。まず、著者らが開発した不斉触媒を用いたエナンチオ選択的 1,4-付加反応について検討したが、種々の条件のもと、エナンチオ選択性において満足のいく結果は得られなかった。そこで種々の既存の不斉配位子について検討を行った。その結果、不斉配位子として (*S*)-*t*Bu-Box **15** を用いた場合、収率 72%、鏡像異性体過剰率 50% ee で化合物 **16** を得ることができた。得られた化合物 **16** に対して脱炭酸を行い、化合物 **5** へと導いた。化合物 **5** からはラセミ体での合成経路に従って albaflavenone (**1**) の不斉全合成を達成した。合成品の比旋光度は単離品と正負の符号が一致したため、天然型 albaflavenone (**1**) の絶対立体配置は 1*R*, 2*S*, 8*S* と決定した。



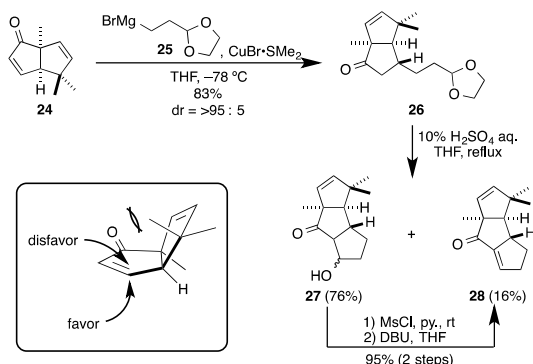
本研究の成果は、*Org. Lett.* 誌にすでに掲載されている (*Org. Lett.* **16**, 6397-6399 (2014))。

### Aberrarone (2)の四環性骨格の構築

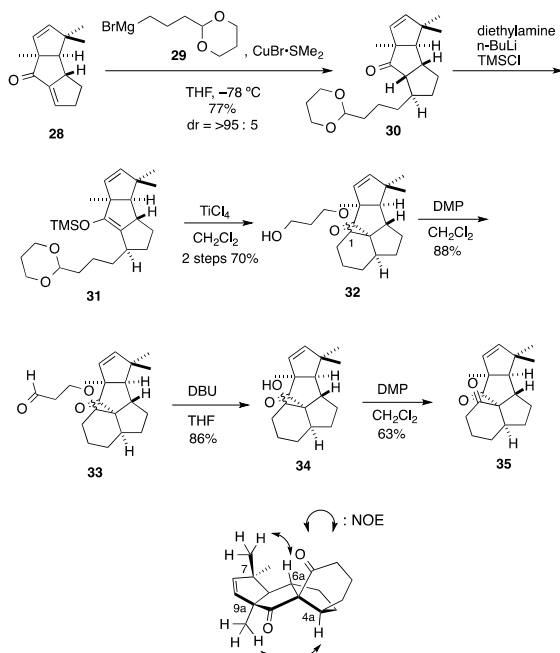
Aberrarone (**2**)の全合成経路の開発を目的とした研究は以下のように行った。まず、市販の 2-methoxycarbonyl-cyclopentanone (**17**) を  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン **18** とし、アリルシラン誘導体 **19** を用いた細見櫻井反応により化合物 (**20**) とした。化合物 (**20**) の活性メチン部にメチル基を導入した後エステル部位をビニル基へと変換し、さらに閉環メタセシス反応を行うことにより二環性化合物 (**23**) を得た。このもののシクロペンテン部位を  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンとし、化合物 **24** を得た。



次に三環性化合物 **28** の合成について検討した。二環性化合物 **24** に対して 3 炭素ユニットの Grignard 試薬 **25** を銅触媒存在下 1,4-付加反応を行った。その結果、反応は図に示したように化合物 **24** のコンベックス面から進行し、高立体選択的に化合物 **26** を得た。引き続き化合物 **26** に対し、硫酸酸性条件下でエチレンケタール部位の脱保護と引き続き分子内アルドール縮合を連続して行うことにより、三環性化合物 (**28**) の合成に成功した。



次に、三環性化合物(28)に対して4炭素ユニットのGrignard試薬29を、銅触媒存在下高立体選択的に1,4-付加反応を行い、化合物30を得た。このもののケトン部位を、比較的嵩の小さいリチウムジエチルアミドを用いてシリルエーテル化したところ良好な収率で反応は進行し化合物31を得た。化合物31に対し、四塩化チタン存在下分子内向山アルドール反応を行うことにより、四環性骨格を有する化合物32を得た。化合物32の第一級アルコールを酸化してアルデヒド33とした後、塩基で処理することにより脱離反応が進行して化合物34を得た。ここで生じた第二級アルコールを酸化し、四環性骨格と2つのケトンが揃った化合物35の高立体選択的合成法の確立に成功した。また、化合物35の立体化学は図に示したように決定した。



この成果をまとめた論文は *Tetrahedron* 誌に受理されている。以上のように aberrarone (2)の四環性骨格を有する化合物35の、環構造の性質を巧みに利用した高立体選択的合成に成功した。

以上述べたように、まず albaflavenone (1)の不斉全合成法の開発について検討し、短工程(9工程)の高効率な合成法の開発に成功し、さらに albaflavenone (1)の絶対立体配置の決定にも成功した。また、aberrarone (2)の全合成経路の開発にも着手し、全合成達成には至っていないが、高立体選択的な四環性骨格の構築法の開発に成功した。双方のプロジェクトに関し、報文として発表することが出来た。

化合物の生理活性測定に関しては以下の通りである。すなわち、上記2種の化合物の全合成の検討の際に得られた合成中間体の多くは、東京大学化合物ライブラリーに提供しており、生理活性測定を希望する生物系研究者がいつでも生理活性の検定を行えるようになっている。

#### 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 2件)

1) Kobayashi, T., Kon, Y., Abe, H., Ito, H. Concise Total Synthesis of Albaflavenone utilizing Sequential Intramolecular Aldol Condensation: Determination of Absolute Configuration, *Org. Lett.* **16**, 6397-6399 (2014).

2) Kobayashi, T., Tokumoto, K., Tsuchitani, Y., Abe, H., Ito, H. Synthetic study of marine diterpenoid aberrarone: stereocontrolled construction of tetracyclic framework, *Tetrahedron* accepted.

〔学会発表〕(計 6件)

1) Yutaro Kon, Toyoharu Kobayashi, Hideki Abe, and Hisanaka Ito, Total Synthesis of Racemic Albaflavenone, The 11th International Symposium on Advanced Technology, 2012/10/30, Tokyo

2) 今祐太郎, 阿部秀樹, 小林豊晴, 伊藤久央, (±)-Albaflavenoneの全合成, 第38回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012/11/6, 東京

3) 今祐太郎, 阿部秀樹, 小林豊晴, 伊藤久央, Albaflavenoneの全合成, 日本薬学会第133年会, 2013/3/29, 横浜

4) 榎谷悠紀, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, AberraroneのABC環部構築法の開発研究, 日本薬学会第133年会, 2013/3/30, 横浜

5) 伊藤久央, 古典的カルボニル縮合反応を鍵反応とした天然物合成, 第1回創薬等支援

技術基盤プラットフォーム事業制御拠点合  
成領域勉強会（招待講演）2014/2/22，静岡

6) 徳本果純，槌谷悠紀，小林豊晴，阿部秀  
樹，伊藤久央，Aberrarone の ABC 環部の合成  
研究，日本薬学会第 134 年会，2014/3/29，  
熊本

〔その他〕  
ホームページ等

[http://pathos.ls.toyaku.ac.jp/bioorganic\\_chemistry/](http://pathos.ls.toyaku.ac.jp/bioorganic_chemistry/)

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

伊藤 久央 (Hisanaka Ito)  
東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：70287457