

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 14 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590034

研究課題名(和文) Pd触媒を用いる連続キラルTHF環の立体制御とその展開；ゴニオシン類の不斉合成

研究課題名(英文) Stereocontrolled synthesis

研究代表者

上西 潤一 (Uenishi, Jun'ichi)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50167285

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)：アセトゲニンとはバンレイシ科植物由来のポリケチド天然化合物であり多様な生理活性を示すが、強力な抗がん活性が最も注目されている。ゴニオシンはタイに産生する樹皮から得られたアセトゲニンであり、ナノモルレベルでがん細胞に対して細胞毒性を有する。この化合物は全天然物中で唯一トランステトラヒドロフラン環が3つ連続したユニークな構造を有している。本研究によりゴニオシンの化学合成を達成することが出来た。

研究成果の概要(英文)：Acetogenin is a class of polyketides of natural product obtained from Annonaceous plants. Although they exhibit diverse bioactivities, potent antitumor activity has particular attracted. Goniocin was isolated from a bark part of *Goniothalamus giganteus* in Thailand and has exhibited potent cytotoxic activity against several tumor cell lines at a level of nano molar. Goniocin is only a natural compound to possess a contiguous all trans-tris-THF ring system that consists of trans-threo-trans-threo-trans stereochemistry. In this research, the chemical total synthesis of this natural product has been accomplished.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ゴニオシン 天然物合成 Pd触媒反応 アセトゲニン 不斉合成 立体化学 薬学 生物活性

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、2価Pdを触媒とし1,3-不斉転写を伴って立体化学が制御された THF および THP 環を任意に造り出す方法を開発してきた(2005, *Tetrahedron:Asymmetry*, 2006, *J. Org. Chem.*, 2007, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, *Chem. Asian. J.*)。そしてこの合成法を用いて天然物である(-)-lulimalide (2005, *Angew Chem. Int. Ed.*), (-)-diospongin (2007, *Tetrahedron*), (-)-asperagillide B (2009, *Tetrahedron Lett.*), (+)-coniine (2009, *J. Org. Chem.*) (-)-apicularen A (2010, *Org. Lett.*)などを全合成して、本法が応用性の高い一般的合成法であることを実証した。また、炭素鎖中央にエポキシドを組み込んだ不斉アリルアルコール基質に2価Pdを作用させ、立体化学が制御された3つ連続するTHF環化合物を合成する事が出来た(2011, *Org. Lett.*)。しかし、これら連続した2,5位置換THF合成の緒端は開けたが、より多様な連続するTHF化合物をシステムティックに合成出来るには至っていない。

Acetogenin類は炭素鎖32および34の脂肪酸の2位にC-3ユニットが結合しγ-ラクトン環を形成した天然有機化合物であり、主にバンレイシ科植物から単離される。これまで構造未決定化合物を含め既に430種以上が知られている植物成分である。その基本構造は脂肪酸(ラクトン)部分と中間に位置する7個の水酸基が様々な様式で脱水したTHFおよびTHP環を含んでいる。それらの化合物は、がん細胞に対する強力な殺細胞毒性を示すほか、殺虫活性、免疫抑制作用等様々な生理活性作用を示し、新しい医薬や農薬のリード化合物として期待されてきている。(Y.-C. Wu, 2010, *Planta Med.*, J. L. McLaughlin, 2008, *J. Nat. Prod.*)この事から多くの合成化学者の標的化合物となり、それらの合成研究が行われて来た。実際には主としてキラルエポキシドの開環や不斉水酸基の置換反応を用いて合成されて来たが、これらの立体化学をシステムティックに合成する方法が欠如している。GoniocinはGoniiothalamus giganteus樹皮から得られたアセトゲニンであり、連続した3つのTHF環を有する唯一一つの天然有機化合物である。強い抗がん活性を有することが示されているが、その合成は、SinhaとKeinan(1998, *J. Am. Chem. Soc.*)によって達成されたが、それ以降まったく合成研究はなされていない。

2. 研究の目的

上記の背景をもとに、数多くのAnnonaceae acetogenin天然化合物の中で、強力な抗がん活性を有する化合物をターゲットとして全合成を行なうこととした。Acetogeninには特に2位と5位で連結されたTHFを有する化合物が多く見受けられるが、2位と5位で連結されたTHF環には、2,5-*cis*,

2,5-*trans*の立体異性体に加えてTHF環どおしが*erythro*, *threo*の関係にある複雑な異性体が存在する。しかし乍らそれらの立体化学を精密に制御して化学効率よく合成する合成法は未だ確立されていない。

(1) 2位と5位で連結されたTHF環には、2,5-*cis*, 2,5-*trans*の立体異性体に加えてTHF環どおしが*erythro*, *threo*の関係にある複雑な異性体が存在する。申請者が開発して来た2価Pdを触媒として用いるTHP環の構築反応を駆使して、これらの立体化学を制御した合成法を確立する。

(2) 合成法を基礎として、連続した3つのトランスTHF環から構成される強い抗がん活性天然物goniocinおよびその異性体であるcyclogoniodenin-Tの全合成を達成する。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、アリルアルコールの不斉中心を手がかりに、2価Pd触媒を用い1,3-不斉転写を伴う段階的環化反応により立体化学を制御した連続THF環の合成法を確立する。

(2) Goniocinの合成にはまずTHF環どうしを*trans-threo*に以下に連結して構築して行くのが大きな問題である。そして、逆合成としては、3つ連続したTHF環の構築、次に脂肪酸鎖の導入とラクトン部分の導入を経由する必要がある。

(3) 合成計画としては水酸基をトリチル保護基で保護された(*S*)-グリシドールからアリルグリニヤール試薬を作用させて最初の原料を合成する。これを出発物質として、既知の光学活性アリルアルコールを交差メタセシス反応により連結させ、アリルアルコール部分を構築する。次に、鍵反応であるPdCl₂による選択的環化を行い5位にビニル基の置換した*trans*-THF環を合成する(段階A)。続いて、ビニル基をオゾン酸化によりアルデヒドとし(段階B)、これにブテニル基を選択的にキレーション効果を利用して導入する(段階C)。次に再度(*R*)-もしくは(*S*)-のアリルアルコールと交差メタセシスを行い(段階D)、それぞれPdCl₂により再度環化(段階A)すれば*trans-threo-trans*構造を有するbis-THF環化合物が選択的に得られる。以下、これを繰り返すことにより連続した*trans-threo-trans*-THF環を構築出来る。

(4) 得られた*tris*-THF化合物に、炭素鎖12ケユニットの脂肪酸鎖部を導入しアルキル鎖を構築した後に、オレフィンメタセシスにより右側のラクトン部分を組み込みgoniocinの全合成を完成させる。一方、cyclogoniodenin-Tについてはトリチル基で保護された(*R*)-グリシドールから様々な化学工程を経由してエナンチオマーの関係にある*tris*-THF環を合成し、これを目的物に導く。

4. 研究成果

(1) 計画どおり (*S*)-グリシドールトリチルエーテルから 17 段階で *goniocin* の全合成を完成することが出来た。即ち、(*S*)-グリシドールトリチルエーテルをアリルマグネシウムブロミドで開環し、グラブスの交差メタセシス反応によりキラルなアリルアルコールユニットを取り付けた。ここで鍵反応である 2 価 Pd 触媒を用い 1,3-不斉転写を伴う環化反応を行なったところ収率 90% で *mono*-THF 体を得ることが出来た。この *mono*-THF 体は 2 位にアルケニル基を有しており、計画どおり、オゾン酸化、ブテニル化、交差メタセシス、そして 2 価 Pd 触媒による環化により、*mono*-THF 体から THF 環がひとつ殖えた *bis*-THF 体が 4 段階 27% で得られた。ブテニル化における反応性と 2 級水酸基の立体選択性には改良の余地があるが、不要な異性体水酸基は光延法により 2 段階で必要な立体化学を有する水酸基に変換することが出来た。次に *bis*-THF 体から同様に *tris*-THF 体にも同じ 4 段階を行なったところ合計収率 28% で増 THF 環を達成することが出来た。続いて、トリチル基を脱保護し、酸化後ドデシル基を Grignard 反応により導入したこの際 $MgBr_2$ を用いたキレーション手法により収率 42% で目的の立体異性体を得た。なお、水酸基の立体化学は Mosher 法により決めることが出来た。続いて、末端にビニル基を配置したラクトン部分と交差メタセシスを行い収率 89% で全炭素鎖を作り出すことが出来た。その後、4 位シリル基の脱保護を HF により行い、アルケン部位をジイミド還元し *goniocin* の全合成を達成した。得られた *goniocin* のスペクトルデータは天然物のそれらと完全に合致したことから確認することが出来た。なお、これまで旋光度に関するデータは全く報告されいないが、今回測定することによりプラスの旋光度を有することが明らかになった。

(2) また、同様に (*R*)-グリシドールトリチルエーテルから 17 段階で *cyclogoniodenin-T* を得ることが出来た。*Cyclogoniodenin-T* は *goniodenin* をエポキシ化、環化することにより得られた化合物であり、*goniocin* と *tris*-THF 環部分だけをとればエナンチオメリックな関係にある。しかし、ラクトン部分は同じ *R* の不斉中心を保持しているため、実際にはジアステレオマーの関係にある。しかし予想どおり不斉中心どおしが遠く離れているためスペクトルデータはほぼ似ている。また、*goniocin* と同じくプラスの旋光度を有することが明らかになった。

(3) *Goniocin* の全合成は、1998 年 Sinha と Keinan 以来の第 2 番目の合成であるが、彼らが 3 2 段階で完成した全合成に比較すると工程数は約半分であり、本研究によりその合成法が大きく進歩したと考えられる。また、ブテニル基の導入における第 2 級ア

ルコールの立体化学の制御と交差メタセシスの段階でアリルアルコールの不斉中心を選択することにより、THF 環の構築方法としてフレキシビリティに富むため立体化学を制御した誘導体の合成が可能である。また、この方法論を確立できることにより、今後数多くの *acetogenin* の合成に価値ある合成法を提供することが出来ると考えている。

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 6 件)

- ① Akiko Ida, Kazuyuki Kitao, Naoyuki Hoshiya, Jun'ichi Uenishi, Hydroxy Group Directed Stereochemistry in Oxypalladation of Chiral Allylic Alcohol *Tetrahedron Lett.*, 査読有、56 巻、2015、pp. 1956-1959
- ② Akiko Ida, Naoyuki Hoshiya, Jun'ichi Uenishi, Investigation of Pd(II)-catalyzed cyclization of chiral θ -hydroxy- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated dienol, *Heterocycles*, 査読有、90 巻、2015、pp. 1082-1093
- ③ Akiko Ida, Naoyuki Hoshiya, Jun'ichi Uenishi, Alkene Migration to the End-terminal Carbon Bearing a Phenyl Group over a Chiral Carbon Center in Heck Reaction, *Tetrahedron*, 査読有、71 巻、2015、印刷中
- ④ Nobuyuki Kawai, Yuhei Fujikura, Jun Takita, Jun'ichi Uenishi, Stereoselective synthesis of contiguous THF-THF and THF-THP units via Pd^{II}-catalyzed tandem reaction with 1,3-chirality transfer, *Tetrahedron* 査読有、69 巻、2013、pp. 11017-11024
- ⑤ 上西潤一、河井伸之、Pd^{II} 触媒を用いる分子内不斉転写反応の立体化学と合成的応用、*有機合成化学協会誌*, 査読有、71 巻、2013、pp. 912-924
- ⑥ Raju Jannapureddy, Nobuyuki Kawai and Jun'ichi Uenishi, Raju Jannapureddy, Nobuyuki Kawai, Jun'ichi Uenishi Synthesis of of the 1-phenethyltetrahydroiso-quinoline alkaloids (+)-dysoxylone, (+)-colchiethanamine and (+)-colchiethine *J. Org. Chem* 査読有、77 巻、2012、pp. 11101-11108

[学会発表] (計 11 件)

- ① 上西潤一、*tris*-THF 環を有する抗がん活性天然物 *Goniocin* の全合成、第 3 回創薬科学フロンティアシンポジウム 2014 年 11 月 22 日、京都
- ② 佐々木舞、鈴木愛、上田毅、加藤夕佳、星谷尚亨、上西潤一、THF 環に隣接したホルミル基への立体選択的求核付加、第 34 回有機合成若手セミナー、2014 年 8 月 5 日、大阪大学

- ③ Nobuyuki Kawai, Yuhei Fujikura, Jun'ichi Uenishi, Pd(II)-catalyzed tandem reaction for a construction of bis-THF rings, The 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2013, 9, 14, Shanghai
- ④ 村田裕基、上西潤一, Pd触媒を用いる2,5-二置換テトラヒドロフラン環形成反応, 第39回反応と合成の進歩シンポジウム 2013年11月5日, 九州大学
- ⑤ 鈴木 愛、仲岸哲也、河井伸之、上西潤一、アルケニル基から2,5-trans THF環への変換プロセスの改良とcyclogoniodenin Tの合成, 日本薬学会第133年会、2013年3月27日, 横浜ベイシティ
- ⑦ 鈴木愛、仲岸哲也、上西潤一、抗がん活性アセトゲニン天然化合物 goniocin の全合成研究、第32回有機合成若手セミナー、2012年11月22日、神戸薬科大学
- ⑧ Kazuyuki Kitao, Yogesh Shanker, Jun'ichi Uenishi, Hydroxy group directed stereochemistry in Pd^{II}-catalyzed cyclization, IKCOC-12, 2012.11.14, Kyoto
- ⑨ 河井伸之、仲岸哲也、藤倉悠平、鈴木愛、Vijaykumar Shivdas More, 上西潤一, 連続する bis および trisTHF 環の立体化学を制御した構築; Cyclogoniodenin-T および goniocin の合成研究, 第38回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012年11月5日, 東京
- ⑩ 井田安紀子、上西潤一, 二価 Pd 触媒を用いるテトラヒドロピラン環への環化反応の立体化学, 第62回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2012年10月20日, 神戸学院大学
- ⑪ 仲岸哲也、河井伸之、上西潤一、連続する bis-THF 環の立体選択的合成、日本薬学会第132年会、2012年3月29日、北海道大学

[その他]

ホームページ等

<http://www.kyoto-phu.ac.jp/labo/yakka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上西 潤一 (UENISHI JUN'ICHI)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50167285