

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24780110

研究課題名(和文) 生物活性環状ペルオキシド化合物群の合理的合成法の開発

研究課題名(英文) Development of the rational method for the synthesis of bioactive cyclic peroxides

研究代表者

森 直紀 (MORI, NAOKI)

東京大学・農学生命科学研究科・助教

研究者番号：60463882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：環状ペルオキシド構造を有する化合物群は抗マラリア剤、抗がん剤などの新たな医薬の候補として大きな期待を集めているため、その合理的合成法の開発を目的としてokundoperoxideを標的として合成研究を行った。

シリルジエニルエーテルと一重項酸素とのDiels-Alder反応を用いるペルオキシド部分の立体選択的導入法を開発し、okundoperoxideの初の不斉全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Bioactive cyclic peroxides are expected to be candidates for new drugs such as antimalarial and anticancer agents. I aimed to develop the rational method for the synthesis of these peroxides and studied the synthesis of okundoperoxide.

I developed the stereoselective introduction method of peroxide unit by employing the Diels-Alder reaction between silyl dienyl ether and singlet oxygen. First asymmetric total synthesis of okundoperoxide has also been accomplished by using this method.

研究分野：農芸化学

科研費の分科・細目：生物生産化学・生物有機化学

キーワード：okundoperoxide セスキテルペン 抗マラリア活性

1. 研究開始当初の背景

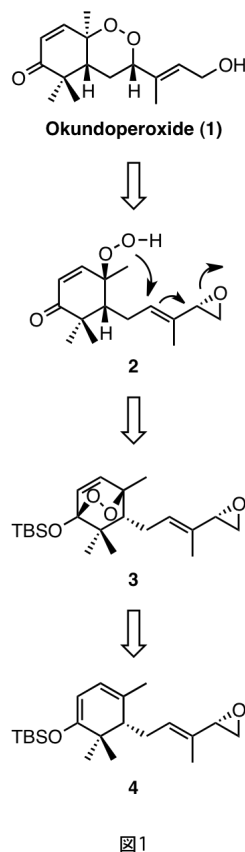
ペルオキシド構造を有する化合物群は抗マラリア剤、抗がん剤などの新たな医薬の候補として大きな期待を集めている。中でも、環状ペルオキシド化合物の構造は多岐にわたる。代表的なものとしては *artemisinin* の 1,2,4-トリオキサン構造、*plakinic acid C* の 1,2-ジオキソラン構造、*peroxyplakoric acid A1 methyl ester* の 1,2-ジオキサン構造などが挙げられる。有機合成化学の分野においても、これまでにこれら環状ペルオキシド構造の合成法の開発は重要な課題とされ、幾つかの有用な方法が報告されている。その中で、現在よく用いられる手法は、ヒドロペルオキシドとエポキシドとの環化反応、ジエンと一重項酸素との環化反応である。しかしながら、これらの方法は立体選択性、収率などの点で問題があることが多く、汎用性が高い方法とは言い難い。そこで、化合物の構造的特徴を利用する環状ペルオキシド構造の合理的合成法の開発を目的として研究を開始することとした。

2. 研究の目的

研究の背景でも述べたように、構造的特徴を利用する環状ペルオキシド構造の合理的合成法の開発を念頭に、標的化合物としては *okundoperoxide* を設定した。*Okundoperoxide* は 2009 年にカメルーンに生息するカヤツリグサ科の植物 *Scleria striatinux* の根より単離、構造決定された抗マラリア原虫活性を有するセスキテルペンである。また、本化合物の生物活性については単離グループによる再調査が行われ、2012 年には黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性を示すことも報告された。このように多彩な生物活性を有する *okundoperoxide* (特に環状ペルオキシド部分) の合成法を確立し、新規薬剤の開発に貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

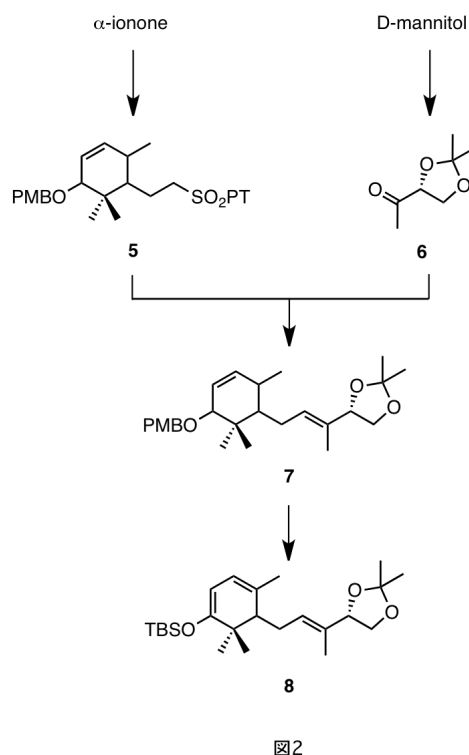
Okundoperoxide(1)の合成計画においては、環状ペルオキシド構造の不安定さを考慮して、本骨格を合成の最終段階で構築することが望ましいと考えた。その方法を図 1 に示す。化合物 4 のシリルジエニルエーテルと一重項酸素との Diels-Alder 反応を経て、3 へと導く。その後、シリル基の除去を行い 2 とし、生じるヒドロペルオキシドがアリルエポキシドに対して S_N2' を起こすことで 1 を合成しようと考えた。シリルジエニルエーテル 4 と一重項酸素との Diels-Alder 反応では、側鎖との立体障害を避けるように酸素分子が近づくと考えられるため、環状ペルオキシド構造の構築の際にしばしば問題となる立体化学を巧みに制御できると考えた。そして 4 は α -イオノンと D-マンニトールからそれぞれ導くことができる左右ユニットから合成することとした。



4. 研究成果

(1)平成 24 年度

H24 年度は Diels-Alder 反応前駆体の合成ルートの確立を目指し、ラセミ体での合成研究を行った (図 2)。1 を左右ユニットに分けて合成を開始した。



左側ユニットは α -イオンを出発原料とし、シリルエノールエーテルへと変換後、オゾン分解、水素化ホウ素ナトリウム還元、TBS保護により2炭素減炭した化合物を得た。続いて内部オレフィンに対して水ホウ素化反応と Dess-Martin 酸化を行うことでケトンを得た。このケトンに Shapiro 反応に付すことで二重結合の異性化を行った。得られたオレフィンのアリル酸化はジオキサン中二酸化セレンを用いることで達成することができた。生じた水酸基を PMB 基で保護し、TBS オキシ基を3工程で PT スルホンへと変換し、左側ユニット **5** の合成を完了した。

一方、右側ユニット **6** は D-マンニトールを原料とし、アセトニド保護の後、グリコール開裂とメチル基の導入、TPAP 酸化により調製した。

以上のようにして得られた左右ユニットに対して、LHMDS を用いて Julia カップリングを行ったところ、E/Z 比 9:1 で付加体 **7** を得ることができた。これにより okundoperoxide (**1**) の全炭素骨格を揃えることができた。その後の変換としては、PMB 基を除去し、アリルアルコールを二酸化マンガンを酸化することでエノンへと導いた。最後に TBS トリフラートを用いてシリルジエニルエーテルへと変換し、Diels-Alder 反応前駆体となる **8** を得ることができた。

(2)平成 25 年度

初年度のラセミ体合成で得られた知見をもとに、光学活性体合成に着手した (図 3)。より簡便で立体選択的な合成ルートを確認するため、左側ユニットの出発原料を α -イオンから市販のゲラニルアセテートへと変更した。

ゲラニルアセテートに対してシャープレスの不斉ジドロキシ化を行い、不斉を導入した。得られたジオールのその後の変換は文献記載の方法に従い、既知化合物であるアルコールへと導いた。光延反応を用いてアルコールをスルフィドへと変換し、さらに PT スルホンへと酸化した。次に三臭化ホウ素を用いてエーテル環を開環しアルコールを得た。これはラセミ体合成時の PMB 脱保護体かつ二重結合の位置異性体に相当する。したがって水酸基を PMB 基で保護した後、Julia カップリングを行うのが常套手段と言えるが、工程数の削減のため、先にシリルジエニルエーテルを構築してから Julia カップリングを行うこととした。水酸基をケトンへと酸化し、TBS トリフラートを用いてシリルジエニルエーテル **9** へと変換した。

Julia カップリングを用いて **9** と **5** を結合させると、生成物の E/Z 比は約 1:1 であったが、アセトニドを除去すると両者は分離可能となった。そこで両者を用いて鍵反応である一重項酸素との Diels-Alder 反応を行ったところ反応は進行し、さらにエポキシ化を経て、**10** と **11** を得ることができた。最後に酸処理を行うことで、okundoperoxide (**1**) の不斉全

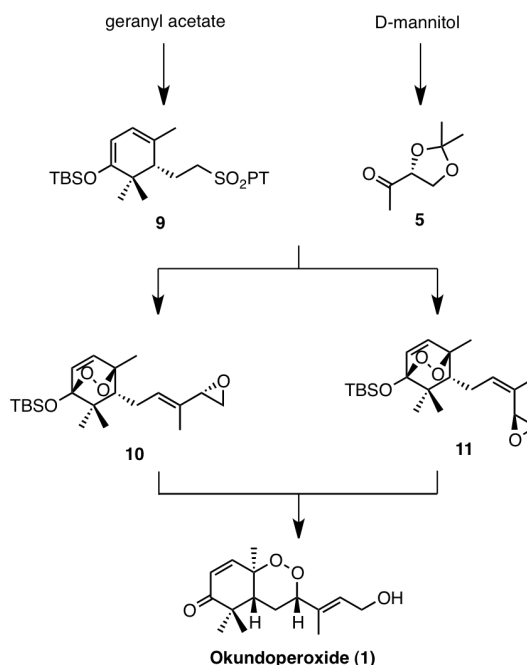


図3

合成を達成することができた。この際、**10** と **11** の両異性体から目的物が得られたことから、アリルエポキシドの開環は S_N2' 反応ではなく、アリルカチオン経由であろうという知見も得られた。今後は、機器分析に必要な十分量の試料を合成し、絶対立体配置の決定も行いたいと考えている。

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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

- ① 迫田大地、森直紀、石神健、渡邊秀典
Okundoperoxide の合成研究
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 26 日、東北大学 (宮城県)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 直紀 (MORI NAOKI)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教
研究者番号：60463882

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：