

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 8 月 2 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790012

研究課題名(和文)多様なヘテロ4員環及び5員環化合物の合成法の開発と生物活性天然物合成への応用

研究課題名(英文)Development of a divergent synthesis of 4- and 5-membered heterocycles and its application to the synthesis of bioactive natural product

研究代表者

前川 智弘 (MAEGAWA, Tomohiro)

近畿大学・薬学部・准教授

研究者番号：40363890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：複素環化合物は医薬品や農薬、または機能性材料として広く利用される化合物です。その中でも含酸素4員環化合物であるオキセタン構造は、医薬品の構造中に導入することで品質動態の向上などが報告されている有用な骨格です。我々は、これまでにリンと酸素からなるO,P-アセタールという化合物を鍵中間体として、オキセタン構造の簡便な合成法の開発に成功しました。この方法の特徴は、化合物中のリン原子を一度の反応で2度利用するエコ重視な点です。また、本法を応用することで抗がん活性を有する天然物を短工程で合成することにも成功しました。

研究成果の概要(英文)：Heterocyclic compounds are utilized in pharmaceuticals, agrochemicals and functional materials. Recently, oxygen-containing 4-membered heterocycles, oxetane, has been reported as a useful skeleton to improve a pharmaceutical quality. We developed a facile oxetane synthesis using O,P-acetal consisted of phosphorous and oxygen as a key intermediate. The feature of this method is eco-conscious double use of phosphorous atom in one reaction. We also succeeded in synthesizing natural product having anticancer activity in short steps using our method.

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：O,P-アセタール オキセタン 複素環合成 天然物合成 創薬化学

1. 研究開始当初の背景

オキセタンやアゼチジンはひずみのかかった4員環化合物であり、タキソールやオキセタノシン等の天然物の部分骨格として見出される。同様にオキソラン-3-オンなども様々な生理活性を有する化合物中に見られる構造である。また、最近では、ケトンのカルボニル基をオキセタンに変えることで代謝拮抗性が向上したり、ジメチル基の等価体として水への溶解性や代謝拮抗性が向上することが報告されているなど、重要な医薬品骨格として創薬化学でも注目を集めている。

オキセタンやアゼチジン誘導体の合成には、オキセタン-3-オンやアゼチジン-3-オンが有用な前駆体(シントン)となる。しかし、これら誘導体の従来合成法はジアゾ化合物を用いたり、分子内での置換反応など、効率性や安全性などに問題が残されていた。

最近、Zhangらは、金触媒を用いる効率的なオキセタン-3-オンならびにオキソラン-3-オン類の合成法を報告したが(L. Zhang *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258 and 8550)、出発原料は置換基が無置換もしくはエステルアルキンに限られているため、ヘテロ環骨格構築後にもさらなる変換が可能な、divergent synthesisを志向した合成法の開発は非常に重要であった。

我々はこれまでにアセタール由来の塩化学種を用いる種々の反応を開発してきた(*Tetrahedron*, **2011**, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *Org. Lett.* **2009**, *Chem. Commun.* **2009**)。その一環として、TESOTf存在下、(*o*-tol)₃Pをアセタールと反応させて生じる*O,P*-アセタールが種々の求核種と反応し、リンを脱離基とするこれまでにない新たな置換反応を起こすことを見出した(*Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3946)。また、ホスフィンの代わりにホスファイトを用いて生成する*O,P*-アセタールは、酸素雰囲気下、塩基処理により一挙にエステルへと変換されることも見出している(*Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5648)。また、ごく最近、*O,P*-アセタールを利用したアルデヒド存在下でのケトン選択的な変換反応の開発にも成功している(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011** *in press*)。

そこで本研究ではこの多様な反応性を示す*O,P*-アセタールを機軸とした、多様な新たな複素環合成法の確立を目指して研究に着手した。

2. 研究の目的

医薬品開発において、構造中の不安定な官能基や代謝を受けやすい官能基を、生物学的に等価で安定な官能基に変換することは、生体内での薬物動態の向上による薬物持続効果の改善を行う上で非常に重要である。近年、

医薬品の構造中によく見られるカルボニル基やジメチル基などの生物学的等価体として、4員環化合物であるオキセタン-3-オンやアゼチジン-3-オン類が注目を集めている。また、これらの類縁構造を持つ5員環化合物であるオキソラン-3-オン等は天然物中にみられる重要な骨格である。そこで本研究では、これら骨格の網羅的な効率的合成法の開発、ならびに本法を利用した生物活性天然物の合成を目的とする。本研究の特徴は、*O,P*-アセタールとエステルの縮合により環構造を構築すると共に、残ったリン原子を利用したHorner-Wadsworth-Emmons反応を経て、更なる修飾を行える点であり、その特徴を活かし、上記化合物のdivergent synthesis法の確立を図る。すでに我々はアルコールからMOMエーテルを経由する*O,P*-アセタール合成法を見出している(*Chem. Commun.* **2009**)。ので、種々のβ-ヒドロキシエステルを出発原料として、MOMエーテルを経て*O,P*-アセタールを合成し、それを足がかりにオキセタン骨格を構築できると考えた。残ったリン酸エステル部分はHorner-Wadsworth-Emmons(HWE)反応を利用し、オレフィンからの増炭反応や水酸化反応などのさらなる修飾により多様なオキセタン-3-オン誘導体の合成法へと展開する。また、アゼチジンやチエタン誘導体に関して、オキセタン誘導体に比べて合成例は多いが、ジアゾ化合物やジハロ化合物を用いて合成されていることから、本法を*N,P*-アセタールや*S,P*-アセタールへと適用し、同じく創薬化学において注目集めているアゼチジンならびにチエタン-3-オンの新規簡便合成法として確立する。

本研究の学術的な特色・独創的な点および予想される結果と意義として、オキセタンやアゼチジン誘導体の効率的な合成は報告例が少なく、さらに簡便な誘導化が可能な手法は報告されていない。それに対し、我々の手法は*O,P*-アセタールを活用したオキセタン環をはじめとするひずみのかかった複素環の構築と、環化後の残ったリン原子を足がかりとする修飾が可能な手法であり、このように1つの原子を複数回利用する方法は反応性の面からだけでなく、アトムエコノミーの観点からも重要である。また、本手法の一般化により、多様な生物活性化合物中に見られるオキソラン-3-オンをはじめとした5員環を含む複素環全般の新たな合成法を提供することができる。

3. 研究の方法

概要: β-ヒドロキシエステルを出発原料として、MOMエーテルを経由して*O,P*-アセタールを合成し、このものを鍵中間体とするオキセタン-3-オン合成法の基質一般性を検

討する。また、オキセタン環構築に続く one-pot で Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応を検討し、2-アルケニルオキセタン-3-オン骨格の簡便合成法を確立する。また、得られたオレフィン体からの Heck 反応やヒドロホウ素化反応などによるさらなる変換を行い、多様な誘導体合成法へと展開する。さらに *N,P*-アセタールや *S,P*-アセタールを用いたアゼチジンならびにチエタン誘導体合成を検討する。また、 β -ヒドロキシまたは β -アミノエステルを用いた 5 員環複素環の構築法も検討する。これら誘導体には、興味深い生物活性を示す天然物も報告されており、我々の手法を用いた効率的な全合成へと展開する。

詳細な内容： β -ヒドロキシエステルを出発原料として、MOM エーテルを経由して *O,P*-アセタールを合成し、このものを鍵中間体とするオキセタン-3-オン合成法の基質一般性を検討する。予備実験で、MOM エーテルより合成した *O,P*-アセタールを LDA (lithium diisopropylamide) で処理することで環化反応が進行し、オキセタン骨格が構築できることを見出している。さらに続く HWE 反応も収率よく進行することを見出している。また one-pot でのオキセタン合成も進行することを見出しているが、さらに反応条件を最適化し、種々の置換基を有するヒドロキシエステルや種々のアルデヒドを用いてオキセタン-3-オン合成の基質一般性を検討する。また、オキセタン環構築に続く one-pot での Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応を検討し、2-アルケニルオキセタン-3-オン骨格の簡便合成法を確立する。また、得られたオレフィン体からの Heck 反応やヒドロホウ素化反応などによるさらなる変換を行い、多様な誘導体合成法へと展開する。さらに *N,P*-アセタールや *S,P*-アセタールを用いたアゼチジンならびにチエタン誘導体合成を検討する。また、 β -ヒドロキシまたは β -アミノエステルを用いた 5 員環複素環の構築法も検討する。我々の方法を用いて合成できる 2-アルケニルオキサラン-3-オン骨格は、抗腫瘍活性や IL-5 産生抑制作用を示す化合物中に見られる。特に Phiotinide 類は最近、植物内生菌から単離された抗腫瘍活性を示す新規生物活性天然物であり、これまでに全合成の報告例はない。そこで我々の手法を応用して、Phitonide A 及び B の逆合成解析に従い、Phitonide 類や TMC-120B の全合成を行う。

4. 研究成果

β -ヒドロキシエステルに対し、ルイス酸存在下、MOM エーテルとトリメチルホスファイトから得られる *O,P*-アセタールを鍵中間体として、塩基で処理し、分子内環化反応によってオキセタン骨格が構築できると考え、種々条件検討を行った。その結果、*O,P*-アセタールを LDA、TMEDA で処理することにより分子内で環化した化合物が得られた。続い

て、このものを単離することなく Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応を行うことにより、多置換オキセタン-3-オンを一挙に得ることに成功した。本法は様々な置換基を有する基質に対して適応可能であり、本法の汎用性の広さを示すことができた。また、 β -アミノエステルから合成した *N,P*-アセタールを用いることでアゼチジン-3-オンの合成にも成功した。さらに、得られた生成物は 2 位のオレフィンを足がかりとした変換が可能であり、Heck 反応やエポキシ化反応、接触還元による二重結合の還元など、様々なオキセタン-3-オン誘導体を合成することができた。

次に本法を 5 員環であるジヒドロフラン-3-オンの合成に適用した。特に 2 位にオレフィンを有するジヒドロフラン-3-オン (2-メチレンジヒドロフラン-3-オン) 骨格は、pseudodeflectusin や photinide A のような天然物に見られる構造であるが、従来法では爆発性を有するジアゾ化合物を原料に用いていた、多工程が必要であった。そこで *O,P*-アセタールを利用した手法が 5 員環合成にも適用できれば、2-メチレンジヒドロフラン-3-オン骨格を一挙に合成できると考え、まず初めに *O,P*-アセタールを用いて検討したところ、対応する 2-メチレンジヒドロフラン-3-オンを収率良く得ることができた。また、本手法は窒素類縁体であるピロリジン-3-オン骨格構築にも適用可能である。

さらにこれを応用して、ジヒドロフラン-3-オン骨格を有する天然物 pseudodeflectusin 合成を検討した。その結果、これまでに報告されていた pseudodeflectusin の合成法に比べて、短工程かつ高収率で目的物を得ることができ、今回開発した手法が天然物などの複雑な骨格構築に対しても有効であることを示すことができた。

オキセタンやアゼチジン誘導体のこれまでの合成例では、取り扱いに注意を要する爆発性の化合物や高価な金属試薬を必要としたが、我々は *O,P*-アセタールを活用してオキセタン環をはじめとするひずみのかかった 4 員環複素環をはじめとして、多くの天然物に見られる 5 員環複素環の効率的かつ多様性ある骨格構築に成功した。また、本法は環化の際に足掛かりとしたリン原子を、さらに環化後にも利用して種々の変換反応を行い、原子効率を向上させた環境にも配慮した手法である。これら誘導体には、興味深い生物活性を示す天然物も報告されており、実際、今回合成した天然物 pseudodeflectusin は抗がん活性を有している。本法を応用することにより、これら化合物の誘導体合成も容易になることが期待できる。

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 1 件)

前川智弘、大竹和樹、廣澤溪一、後藤章広、藤岡弘道、Method for the Efficient Synthesis of Highly-Substituted Oxetan- and Azetidin-, Dihydrofuran- and Pyrrolidin-3-ones and Its Application to the Synthesis of (±)- Pseudodeflectusin. Organic Letters, 査読有、14, 2012, 4798-4801、DOI: 10.1021/ol302096j

[学会発表](計 4 件)

前川智弘、大竹和樹、廣澤溪一、後藤章広、藤岡弘道、Intramolecular Cyclization Using Phosphonate-stabilized Anion: Efficient Synthesis of Highly-Substituted Oxetan- and Azetidin-, Dihydrofuran- and Pyrrolidin-3-ones and Its Application、10th International Symposium on Carbanion Chemistry、京都、2013 年 9 月 24 日

前川智弘、大竹和樹、廣澤溪一、後藤章広、藤岡弘道、第 6 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム、大阪、2012 年 9 月 13 日

前川智弘、大竹和樹、廣澤溪一、後藤章広、藤岡弘道、日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム、京都、2012 年 7 月 20 日

前川智弘、大竹和樹、廣澤溪一、後藤章広、藤岡弘道、第10回次世代担う有機化学シンポジウム、大阪、2012年5月11日

6. 研究組織

(1)研究代表者

前川 智弘 (MAEGAWA Tomohiro)

近畿大学・薬学部・准教授

研究者番号：40363890