

平成 29 年 6 月 3 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460011

研究課題名(和文)新規架橋多環式骨格構築法を基盤とするパークレージオン類の合成研究

研究課題名(英文)Studies on the syntheses of berkeleydione family natural products through a construction of the bridged polycyclic system by a polycyclization reaction

研究代表者

中村 精一 (NAKAMURA, Seiichi)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90261320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：様々な生物活性を持つメロテルペノイドとして知られるパークレージオン類の全合成に向け、ポリエン環化反応による架橋多環式骨格構築法の開発を行った。モデル化合物を用いた条件検討の結果、ビニル基を組み込んだエポキシアリルシランに塩化ジエチルアルミニウムを作用させると環化反応が協奏的に進行し、架橋多環式化合物が位置および立体選択的に得られることを見出した。C8位に酸素官能基を組み込んだ基質を用いて得た環化生成物に対し、閉環メタセシス反応等を行うことで、C3位が脱水したパークレトリオン前駆体を合成することができた。

研究成果の概要(英文)：Toward total syntheses of bioactive meroterpenoids berkeleyones, a stereoselective method for the construction of bridged polycyclic systems by a biomimetic polycyclization reaction has been developed. A model study revealed that the desired reaction proceeded in a concerted manner upon treatment of epoxyallylsilanes with diethylaluminum chloride, leading to the regio- and stereoselective formation of bridged polycyclic compounds. The cyclization product having an oxygen functionality at C8 was successfully converted to C3-dehydrated berkeleytrione through a ring-closing metathesis reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パークレージオン類 メロテルペノイド 抗腫瘍性 架橋多環式骨格 ポリエン環化反応 協奏反応 立体選択的 閉環メタセシス反応

## 1. 研究開始当初の背景

パークレージオンは、米国モンタナ州の銅鉱山パークレーピット跡にできた湖で採取された好極限性細菌 *Penicillium rubrum* から Stierle らによって 2004 年に単離・構造決定され、マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (MMP-3) およびカスパーゼ-1 に対する阻害活性ならびに肺がん細胞株 NCI-H460 に対する選択毒性を示すことが報告されている化合物である。構造上の特徴として、橋頭位がいずれも第四級不斉炭素となったピシクロ[3.3.1]ノナン(CD)環を含む、他に例を見ない四環性骨格を持つことが挙げられる。研究開始当初、パークレージオンをはじめとするパークレーオン類に関して、全合成はもちろんのこと、合成研究すら一例も報告されていなかった。

ところで、本化合物群に関しては、プロトオースチノイド A を中間体とする生合成経路が提唱されている。報告によれば、ジメチルオルセリン酸とファルネシルニリン酸から脱芳香環化を経て生じたエポキシドがポリエン環化反応を起こしてプロトオースチノイド A となり、プロトオースチノイド A が酸化されて生じたパークレートリオンからパークレージオンが得られているとされている。ポリエン環化反応といえば、これまでステロイド類など縮合多環式化合物の合成に威力を発揮してきた反応である。しかしながら、合成化学的手法により本環化反応で架橋環構造を構築した例は皆無であり、生合成経路を模倣した合成ルートの開発はきわめて挑戦的な課題と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究では誘導体合成、さらには構造活性相関研究へと展開することで創薬化学研究に寄与することを念頭に置き、第一段階として生合成仮説を念頭に置いた合成計画に基づきパークレーオン類の全合成を目指すことにした。

架橋多環式骨格を生合成と同様にポリエン環化反応で構築する際の問題点として、(1)環構造を持つため基質の立体配座が制約を受けること、(2)望みとする 6-endo 型の環化が 5-endo 型の環化と競合しうること、の 2 点が挙げられる。Corey ら、Myers らは、いずれも可能な場合、6-endo 型より 5-endo 型の環化が優先することを報告している。そこで全合成に先立って、D 環部を単純化した基質を用いてモデル実験を行い、ポリエン環化反応を基盤とする架橋多環式骨格構築法を確立することにした。

## 3. 研究の方法

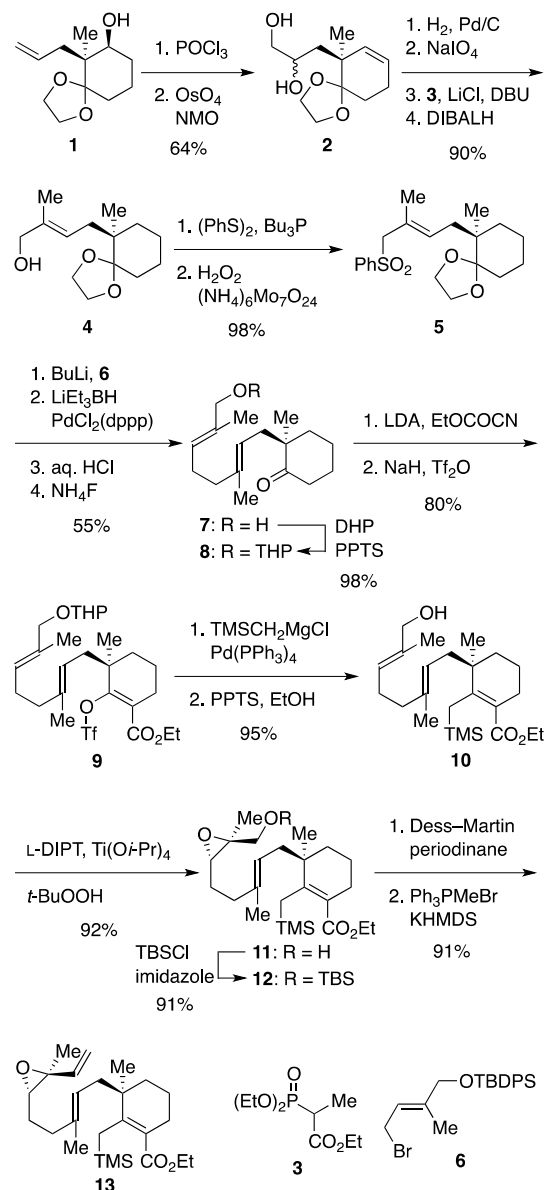
一般に、ポリエン環化反応が効率よく進行するには、カチオンの発生法、環化に関与す

るオレフィン部位の求核性、最終的なカチオンの捕捉法など、様々な要素の調和が必要なが知られている。本研究では、5-endo 環化の抑制および求核性向上の観点から、エポキシアリルシランを基質として用いることにした。基質の修飾ならびに反応条件のスクリーニングを行い、収率よく環化反応が進行する反応系を確立する。続いて D 環部に酸素官能基を導入した基質を用いて環化反応を行い、置換基の影響を明らかにする。環化生成物に対して C15 位への 5 炭素ユニットの導入と A 環の構築、D 環部の官能基化を行うことでパークレートリオンの全合成を達成する計画を立案した。

## 4. 研究成果

はじめに、文献既知化合物 **1** を出発原料として、モデル実験の基質となるエポキシアリルシラン **11-13** の合成を行った(スキーム 1)。

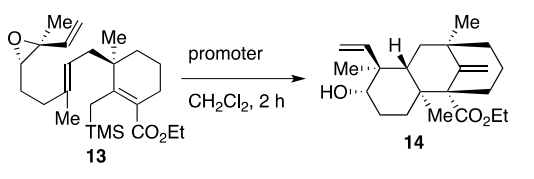
Scheme 1



まず、アルコール **1** をオキシ塩化リンで脱水した後、末端二重結合を選択的にジヒドロキシ化して **2** とした。残った二重結合を接触還元してからジオールを酸化開裂させてアルデヒドとし、正宗法によるホスホナート **3** との Horner–Emmons 反応、DIBALH 還元を行ってアリルアルコール **4** に導いた。フェニルスルフィドへと変換した後、モリブデン触媒存在下過酸化水素により酸化することでスルホン **5** を得た。続いてプチルリチウムによりアニオンを発生させて臭化物 **6** により側鎖を伸長した後、不要となったフェニルスルホン基を還元的に除去し、環状アセタールの加水分解と TBDPS 基から THP 基への保護基のかけ替えを行ってケトン **8** を合成した。アリルシラン部は、Mander 試薬を用いてカルボニル基  $\alpha$  位にエステルを導入してからエノールトリフラート **9** に変換し、熊田–玉尾–Corriu カップリングを行うことで導入した。THP 基を脱保護して得られるアリルアルコール **10** に対し、Sharpless 不斉エポキシ化反応を行うことでエポキシアルコール **11** を、**11** の水酸基を TBS 化することでシリルエーテル **12** を、**11** を Dess–Martin 酸化してから Wittig 反応を行うことでビニルエポキシド **13** を、それぞれポリエン環化反応の基質として合成することができた。

基質となる3種のエポキシアリルシラン **11–13** を合成できたので、 $\text{SnCl}_4$  を反応剤としてポリエン環化反応を試みた。アルコール **11** およびシリルエーテル **12** を用いた場合には複雑な混合物が得られる結果に終わったが、ビニルエポキシド **13** を用いた場合に反応は  $-78^\circ\text{C}$  で進行し、目的の三環性化合物 **14** が完璧な位置および立体選択性で得られることが分かった(表 1, entry 1)。この際、塩化物イオンが  $\text{S}_{\text{N}}2'$  型の反応を起こして生じた化合物も得られたことから、次に反応剤として  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  や  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{TfOH}$  を用いてみたが、収率の改善には至らなかった(entries 2–4)。最終的には、 $\text{Et}_2\text{AlCl}$  を反応剤とした場合に最も高い収率(67%)で **14** が得られることが分かり(entry 6)、反応温度を  $-98^\circ\text{C}$  に下げることによって若干ではあるが収率を改善することが

Table 1. Polycyclization of epoxyallylsilane **13**

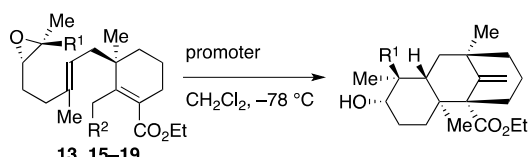


entry	promoter	temp, °C	yield, %
1	$\text{SnCl}_4$	$-78$	56
2	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	$-78$	47
3	$\text{TMSOTf}$	$-78$	27
4	$\text{TfOH}$	$-78$	28
5	$\text{Et}_2\text{AlCl}_2$	$-78$	57
6	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	$-78$	67
7	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	$-98$	72

できた(entry 7)。

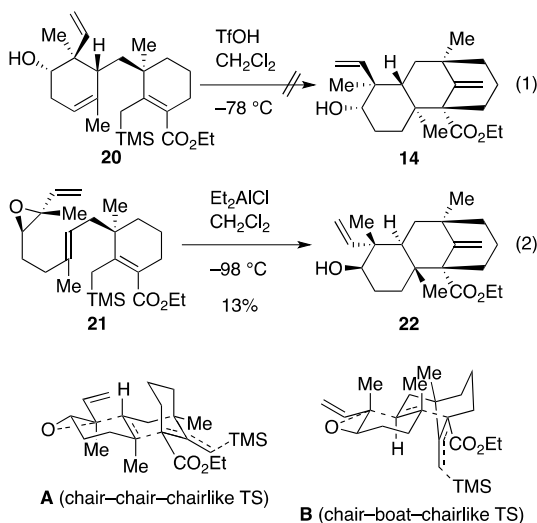
ところで、エポキシドに隣接した  $\pi$  結合の電子密度は反応の成否を左右することが考えられた。そこで、基質 **15–18** を調製してその影響を調べた(表 2)。二重結合末端にフェニル基が置換するとセミピナコール転位が高収率(92%)で進行した(entry 2)。 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **16** の反応は  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  を用いた場合には進行しなかったが、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  では進行し、同程度の収率(65%)が得られた(entries 3, 4)。エノン **17** およびアルキン **18** を用いた場合の最適の反応剤は  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  であったが、2 つめの環構築が進行しづらく、いずれも低収率に終わった(entries 5, 6)。なお、本環化反応では二重結合の求核性を確保するため、アリル位に TMS 基を導入しておく必要があることも明らかとなった(entry 7)。

Table 2. Effect of substituents  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$



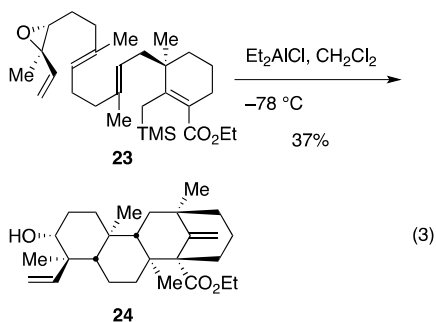
entry	substrate		promoter	yield %
	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$		
1	<b>13</b> $\text{CH}=\text{CH}_2$	TMS	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	67
2	<b>15</b> $Z\text{-CH}=\text{CHPh}$	TMS	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	0
3	<b>16</b> $E\text{-CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	TMS	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	NR
4	<b>16</b> $E\text{-CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	TMS	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	65
5	<b>17</b> $E\text{-CH}=\text{CHCO}_2\text{i-Pr}$	TMS	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	42
6	<b>18</b> $\text{C}\equiv\text{CH}$	TMS	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	33
7	<b>19</b> $\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	0

なお、副生成物として得られるアリルシラン **20** に  $\text{TfOH}$  を作用させても三環性化合物 **14** は得られないことから、環化は段階的ではなく、遷移状態 **A** を経て協奏的に進行していることが示唆された(式 1)。一方、遷移状態 **B** を経て進行することが予想される **21** の反応では目的化合物 **22** が低収率(13%)でしか生成しないことから、基質の立体化学は環化

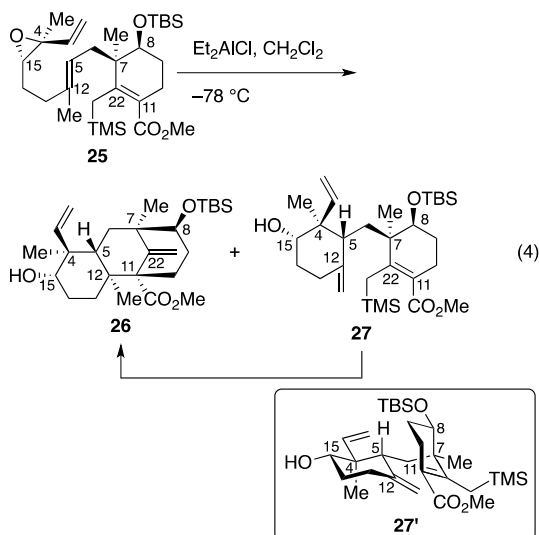


反応の成否に大きな影響を及ぼしていることが分かった(式 2)。

このように、架橋三環性骨格の構築ができたことから、次に四環性化合物の合成を試みた(式 3)。エポキシアリルシラン **23** を合成して  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  を作用させたところ、目的化合物 **24** が収率 37%で単一異性体として得られることが分かった。環 1 つ当たり収率 72%で構築されたことになり、環化効率は縮環化合物を合成する場合と同程度であることが示唆された。

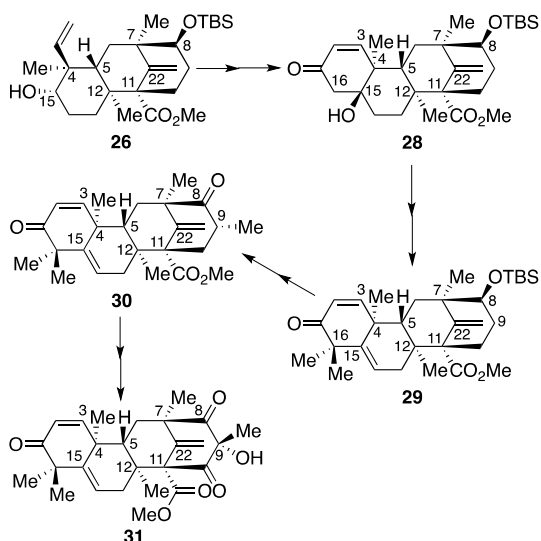


以上の結果を踏まえ、パークレーオン類の合成に着手した。C8 位に TBS オキシ基を持つエポキシアリルシラン **25** をモデル基質 **13** 同様に調製し、最適化した条件下で環化反応を行ってみたところ、期待どおり三環性化合物 **26** は得られたものの、環が 1 つだけ形成された **27** が主生成物となることが明らかとなった(式 4)。そこで種々反応条件を検討した結果、アリルシラン **27** から三環性化合物 **26** への変換が可能であることを見出した。同様の変換は TBS オキシ基が置換していない場合には困難だったことから、TBS オキシ基の効果で C7 位置換基が擬アキシャル位を占めた配座 **27'** をとりやすくなったことに起因するものと考えられた。



三環性化合物 **26** が得られたので、全合成に向けた変換を行った(スキーム 2)。C15 位を酸化してケトンとし、立体選択的な有機ス

Scheme 2



ズ反応剤の付加、閉環メタセシスを経てエノン **28** を得た。C15 位の水酸基を脱離させた後、C16 位にメチル基 2 つを導入することでケトン **29** に導いた。D 環に関しては、まず C8 位の TBS 基を除去してから酸化してケトンとし、メチル化を行ってジケトン **30** に変換した。Newhouse らの報告を参考に、段階的に酸化することで D 環の官能基化を達成し、パークレートリオンの脱水体 **31** を合成することができた。現在 C3 位への水酸基導入法を検討している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Keisuke Suzuki, Hiroyuki Yamakoshi, Seichi Nakamura, Construction of Bridged Polycyclic Systems by Polyene Cyclization, *Chemistry – A European Journal*, 査読有、21 巻、2015 年、17605–17609.  
DOI: 10.1002/chem.201503969

〔学会発表〕(計 9 件)

鈴木恵介、長野秀嗣、山越博幸、中村精二、カスパーゼ 1 阻害物質パークレートリオンの合成研究、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 26 日、東北大学川内北キャンパス C 棟(宮城・仙台)

鈴木恵介、山越博幸、中村精二、架橋多環式メロテルペノイド・パークレーオン類の合成研究、第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2016 年 11 月 6 日、豊橋技術科学大学 A1 棟(愛知・豊橋)

Keisuke Suzuki, Hiroyuki Yamakoshi, Seichi Nakamura, Stereoselective Construction of Bridged Polycyclic Systems via a Polyene Cyclization Reaction, 第 7 回名古屋・南京・瀋陽薬学術シンポジウム、2016 年 9 月 24 日、

名城大学薬学部（愛知・名古屋）

Keisuke Suzuki, Hiroyuki Yamakoshi, Seiichi Nakamura, Stereoselective Construction of Bridged Polycyclic Systems via a Polyene Cyclization Reaction, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), 2015年12月16日、ホノルル（アメリカ合衆国）

鈴木恵介，山越博幸，中村精一、架橋多環式骨格の一段階構築を基盤とするパークレーオン類の合成研究、第108回有機合成シンポジウム、2015年11月5日、早稲田大学国際会議場（東京・新宿）

鈴木恵介，山越博幸，中村精一、ポリエン環化反応を基盤とする架橋多環式骨格構築法の開発、第5回CSJ化学フェスタ2015、2015年10月14日、タワーホール船堀（東京・江戸川）

鈴木恵介，山越博幸，中村精一、ポリエン環化反応を機軸とする新規架橋多環式骨格構築法の開発、日本薬学会第135年会、2015年3月28日、神戸学院大学B号館（兵庫・神戸）

鈴木恵介，山越博幸，中村精一、ポリエン環化反応による架橋環構築を基盤とするパークレージオンの合成研究、第40回反応と合成の進歩シンポジウム、2014年11月10日、東北大学川内萩ホール（宮城・仙台）

鈴木恵介，山越博幸，中村精一、抗腫瘍性メロテルペノイド・パークレーオン類の合成研究、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2014、2014年11月9日、静岡県立大学（静岡・静岡）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 精一（NAKAMURA, Seiichi）

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号：90261320