

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460016

研究課題名(和文) 抗腫瘍活性を有する三環性ジテルペノイドの効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Synthetic study of the antitumor tricyclic diterpenoides

研究代表者

阿部 秀樹 (ABE, Hideki)

東京薬科大学・生命科学部・准教授

研究者番号：00328551

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)：抗腫瘍活性を有する三環性ジテルペノイド curcusone 類の全合成研究を行った。当初の経路において鍵化合物と考えていたラクトン体の合成を検討していたところ、多環性アセタール化合物が得られる結果となった。そのため別経路として環拡大反応を行い、7員環部を構築した。さらに向山 aldol 反応を含む数工程の変換により curcusone 類の三環性骨格の構築を達成することができた。一方、先の多環性アセタールが得られる副反応を別の天然物合成へと展開した結果、afritoxinone A の基本骨格構築、catunaregin の効率的な不全合成を達成することができた。

研究成果の概要(英文)：Synthetic study of tricyclic diterpenoid curcusones possess antitumor activity were demonstrated. For the reason that the polycyclic acetal compound was obtained instead of the desired product at the synthetic study of key intermediate lactone, the ring expansion reaction was performed as a new synthetic pathway to construct a seven-membered ring. Furthermore, the construction of the tricyclic skeleton of target natural compound curcusones was accomplished with several procedures including Mukaiyama aldol reaction. On the other hand, construction of polyoxygenated framework of afritoxinone A and efficient asymmetric total synthesis of catunaregin were achieved based on the side reaction at the synthetic study of lactone moiety.

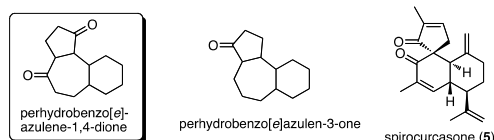
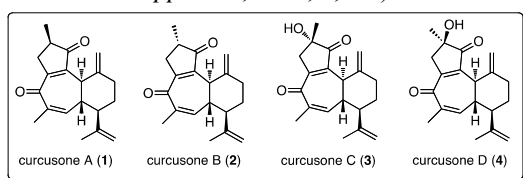
研究分野：有機合成化学

キーワード：curcusone Weinreb アミド化 7員環構築 Dowd-Beckwith環拡大反応 向山 aldol 反応 ケタール化 afritoxinone A catunaregin

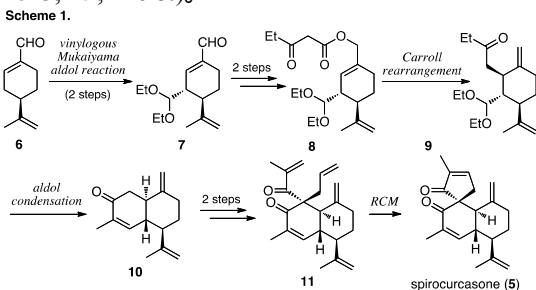
1. 研究開始当初の背景

トウダイグサ科植物からは数多くの生理活性化合物が単離されている。ジャトロファ燃料として注目を集めている *Jatropha* 属植物も例外ではなく、細胞毒性などの生理活性を有する化合物が数多く単離されている。

下記 curcusone A-D (1-4) は、1986 年に *Jatropha curcus* から単離された三環性ジテルペノイドで octahydrobenzo[e]azulene-1,4-dione 骨格を共通骨格としている (*Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2439)。これらジテルペノイドは 1986 年に単離されているにも関わらずこれまで合成例は無く、絶対立体配置も決定されていない。非常に類似した基本骨格である perhydrobenzo[e]azulene-3-dione 骨格を含む天然物は数多く知られているが、意外にも curcusone 類の有する perhydrobenzo[e]azulene-1,4-dione 骨格は、天然には稀な構造であり、骨格構築に関する報告例も未だ見られない。また生理活性に関する報告例も近年までされていなかったが、2011 年に同じ植物から spirocurcasone (5) が単離されると同時に生理活性試験が行われ、curcusone 類はマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) に対し増殖抑制活性を示すことが明らかとなった (*Org. Lett.*, **2011**, 13, 316)。さらに curcusone B (2) は、ヒト腫瘍細胞に対し増殖抑制活性を示すことも報告されている (*Aust. J. Basic and Appl. Sci.*, **2011**, 5, 47.)。



ところで申請者は、*Jatropha curcus* から単離された新規 spirorhamnofolane 骨格を有するジテルペノイド spirocurcasone (5) の合成研究を行い、perillaldehyde (6) を出発物質とし、vinylogous 向山 aldol 反応、Carroll 転位反応、分子内 aldol 縮合、及び閉環メタセシスを用いることで、全 9 工程 (Scheme 1) での効率的全合成を達成している (*Org. Lett.*, **2013**, 15, 1298.)。

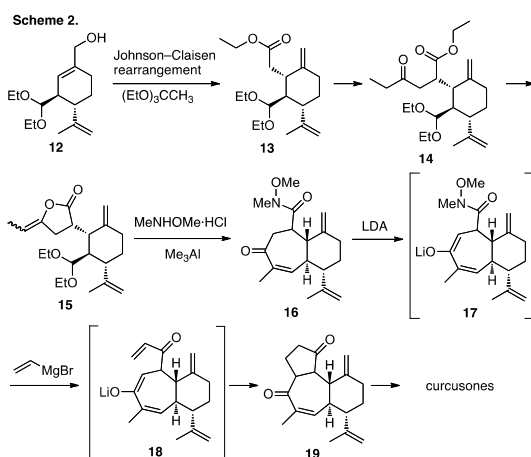


2. 研究の目的

既に確立している *Jatropha curcus* 由来ジテルペノイド spirocurcasone (5) の効率的な合成経路を展開し、近年抗腫瘍活性等で再注目を集めている curcusone 類の網羅的全合成を目的として本研究を行う。さらに合成した curcusone 類の抗腫瘍活性について独自で再検討を行うことを目標とし、合成中間体や合成類縁体を含めた活性相関研究や、新規抗がん剤開発への展開を目指す。

3. 研究の方法

先に述べた spirocurcasone (5) の合成経路を参考に、比較的安価な (*S*)-perillaldehyde (6) を出発物質として検討を開始する (Scheme 2)。すなわち (*S*)-perillaldehyde (6) より導けるアリルアルコール 12 に対し、オルト酢酸トリエチルを用いた Johnson-Claisen 転位反応を行い、酢酸エチルユニットを立体選択的に構築する。さらにエステル α 位に 2-オキソブチル基を導入し化合物 14 へ導く。次いでエノール化を行うことでラクトン環を形成する。さらにラクトン 15 を得た後、ルイス酸を用いた Weinreb アミド化を行い、ラクトンの開環と同時に aldol 縮合を進行させ、二環性 Weinreb アミド 16 を合成する。次いで curcusone 類の基本骨格である perhydrobenzo[e]azulene-1,4-dione 骨格の one-pot 構築法について検討する。すなわち、1 当量の塩基処理によりリチウムエノラート 17 とした後ビニル求核種を作用させ、後処理操作時に 1,4-付加反応を進行させ、三環性化合物 19 を得る経路である。次いで得られる三環性化合物 19 の官能基変換を行うことで curcusone 類の全合成を達成し、天然品の絶対立体配置を確定する。

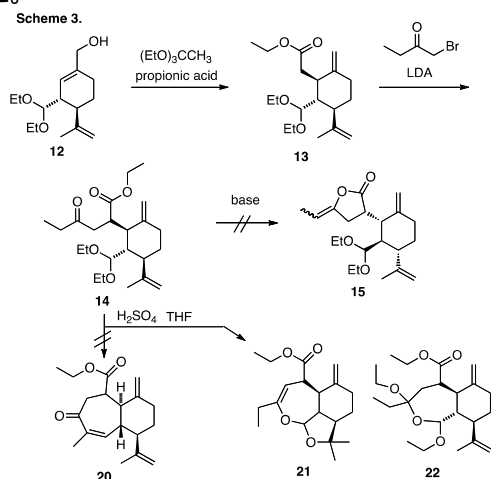


また確立した経路を用い、(*R*)-perillaldehyde を用い、curcusone 類の両鏡像異性体の合成を行い、抗腫瘍活性試験への両エナンチオマーの供給を行う。

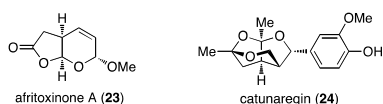
4. 研究成果

先の合成計画に従い、はじめにラクトン化合物 15 への誘導を検討した (Scheme 3)。すなわち (*S*)-perillaldehyde よりアリルアルコ

ール 12 を合成した後 Johnson–Claisen 転位反応を行い、エチルエステル 13 へ導いた。次いで 1-ブromo-2-ブタンおよび LDA を作用させ化合物 14 へと誘導した。さらにエノール化によるラクトン環部の構築を行うべく、種々塩基を作用させたものの、目的とする化合物 15 を得ることはできなかった。そこでラクトン環を構築することなく酸性条件下 aldol 縮合による 7 員環の構築を試みた。その結果、目的とする二環性化合物 20 は得られず、三環性化合物 21 およびジアセタール化合物 22 が得られることが判明した。

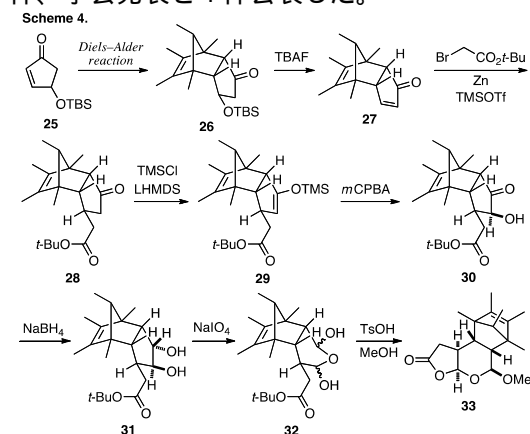


この結果から、適切な位置に酸素官能基を導入しておくことで多酸素化された多環性化合物の効率的な合成が可能になるものと考えられた。そこでこの結果をもとに、フロピラン骨格を有する afritoxinone A (23) および三環性ノルネオリゲナン catunaregin (24) の合成研究を開始した。

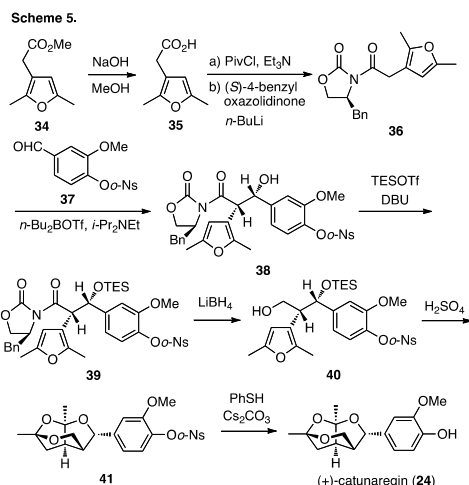


始めに afritoxinone A (23) の合成について検討した。Afrifoxinone A (23) は、糸状菌 *Diplodia africana* の培養液から単離された二環性化合物で、ジアセタール構造を含むフロピラン骨格を有している。そこで 23 の基本骨格を酸性条件下で構築することを試みた。すなわちシクロペンテン 25 に対し 1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadiene を作用させ Diels–Alder 反応を行った後、脱 TBS オキシ化によりエノン 27 へ導いた (Scheme 4)。次いで Lewis 酸存在下 Reformatsky 試薬を用いた 1,4-付加反応を行い *t*-Butyl エステルユニットを導入した後、シリルエノールエテル化、Rubottom 酸化、続くヒドリド還元によりジオール 31 へと導いた。さらに過ヨウ素酸ナトリウムによるグリコール開裂に付しテトラヒドロピランジオール 32 とした後、メタノール中 *p*-トルエンスルホン酸を作用させたと、afrifoxinone A (23) の基本骨格を有する四環性化合物 33 を得ることができた。残念ながらその後の変換反応が困

難であった (retro-Diels–Alder 反応が進行しなかった) ため全合成を達成することができなかったが、当初の目的通り適切な位置に酸素原子を導入することで酸性条件下での含酸素多環性骨格の構築を達成することができた。これらの結果については論文発表を 1 件、学会発表を 1 件公表した。



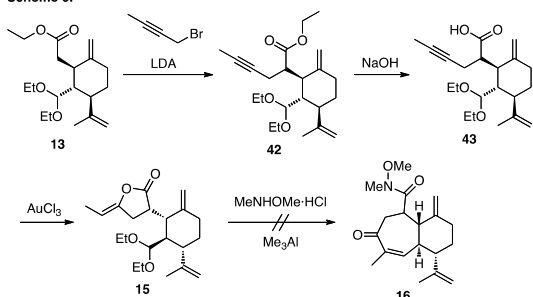
また、中国産マングローブより単離された三環性ノルネオリゲナン catunaregin (24) はフラン環への酸素官能基の付加反応を鍵段階として次のように合成した (Scheme 5)。すなわち、2,5-ジメチルフランを有する化合物 34 に対し、加水分解を行った後オキサゾリジノンを不斉補助基として導入し化合物 36 を合成した。次いでバニリン *o*-ノシル保護体 37 との Evans-aldol 反応を行い Evans-*syn* 付加体 38 を単一化合物として得ることができた。さらに不斉補助基の除去等 2 工程の操作によりアルコール 40 とした後、硫酸を作用させたと、フラン環に対する二つの酸素原子の付加反応が進行し、酸素原子を三原子含む三環性骨格の構築に成功した。最後に *o*-ノシル基を除去することで (+)-catunaregin (24) の最初の不斉合成を達成した。これらの結果についても論文発表を 1 件、学会発表を 1 件公表した。



このように、curcusone 類の合成研究において見られた副反応を、二つの含酸素天然有機化合物の合成研究へと展開した。

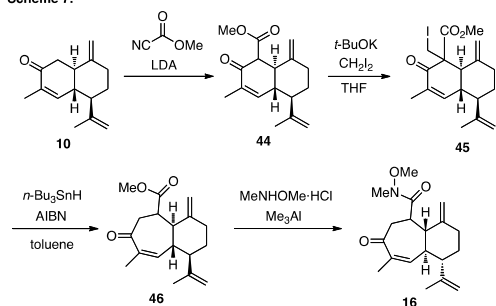
一方 curcusone 類の合成研究は、ラクトン体 15 への経路を変更し、金触媒を用いた検討を行った (Scheme 6)。すなわちエチルエステル 13 に対し 2-ブチニル側鎖を導入した後加水分解を行い、カルボン酸 43 へ誘導した。次いで 43 に対し金触媒を作用させると、所望のラクトン体 15 を得ることに成功した。しかしラクトン体 15 から二環性 Weinreb アミド 16 への変換反応は、種々検討したものの達成することができず、ラクトン環を開環する条件を見出すことができなかった。そのためラクトン体 15 を経由する経路を断念することにした。

Scheme 6.



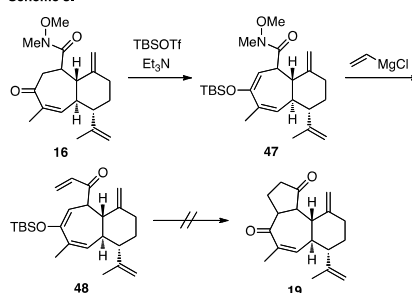
新たな経路として環拡大反応による 7 員環部の構築を検討することにした。ここではじめに前述の spirocurcusone (5) の合成経路に従い二環性化合物 10 を合成した。次いでカルボニル基 α 位に対し Mander 試薬を用いたメチルエステル化を行った後、活性メチン部へヨードメチル基を導入した (Scheme 7)。得られた化合物を水素化トリブチルスズおよび AIBN を用いたラジカル反応に付したところ、Dowd-Beckwith 環拡大反応が進行し、7 員環化合物 46 を得ることができた。さらにメチルエステル部を Weinreb アミド化することで、当初計画していた二環性 Weinreb アミド体 16 の合成を達成することができた。

Scheme 7.



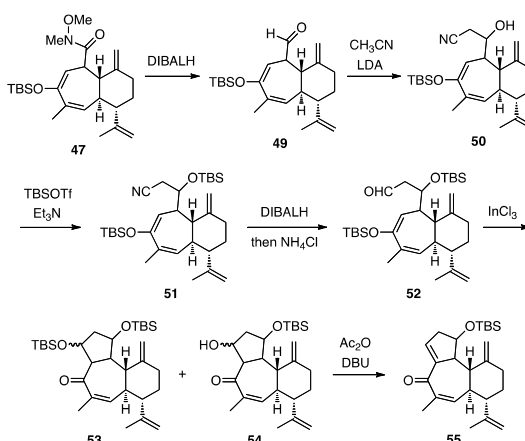
次いで得られた化合物 16 より三環性骨格構築を目指し検討を行った。はじめに 7 員環部カルボニル基をシリルエノールエーテルとして保護しシリルエノールエーテル 47 とした後、ビニル基を導入しビニルケトン 48 へ導いた (Scheme 8)。次いでビニルケトン 48 を用いて種々環化反応を検討したものの、目的とする三環性化合物 19 を得ることはできなかった。

Scheme 8.



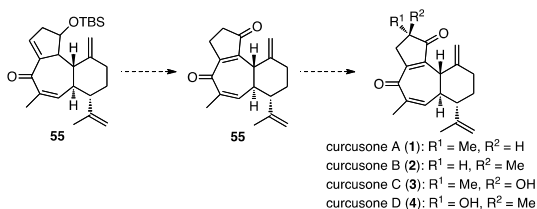
そこでシリルエノールエーテル 47 の Weinreb アミド部を DIBALH により還元しアルデヒド 49 へ誘導した (Scheme 9)。得られたアルデヒドに対し、アルデヒド等価体の導入を種々検討したところ、アセトニトリルと LDA から調製したアニオンを作用させることで、 β -ヒドロキシニトリル体 50 を得ることに成功した。次いで生じた水酸基を TBS 基で保護した後、ニトリル基のヒドリド還元と続くイミンの加水分解を行い、アルデヒド 52 へ導いた。得られたアルデヒド 52 を用い、向山 aldol 反応を試みたところ、 InCl_3 をルイス酸として用いることで三環性ジ TBS 化合物 53 およびモノ TBS 体 54 を得ることができ、curcusone 類の三環性骨格の構築を達成することができた。さらに β -ヒドロキシ体 54 は、アセチル化と続く脱アセトキシ化を行うことでエノン 55 への誘導を達成した。

Scheme 9.



今後、化合物 55 までのより効率的な合成経路の確立へ向けた検討を続けるとともに、二重結合の異性化やカルボニル α 位へのメチル基およびヒドロキシ基の導入を行い、curcusone A-D (1-4) の合成を達成したい (Scheme 10)。

Scheme 10.



(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

東京薬科大学・生命科学部・准教授
研究者番号：00328551

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Hideki Abe, Toshihiro Yoshie, Takumi Wagatsuma, Toyoharu Kobayashi, Hisanaka Ito, Synthetic study of afritoxinone A: Stereoselective construction of furopyranone moiety, *Heterocycles*, **90**, 706–714, (2015), 査読有り.

Hideki Abe, Takuma Hikichi, Kosuke Emori, Toyoharu Kobayashi, Hisanaka Ito, Concise asymmetric total synthesis of catunaregin, *Org. Chem. Front.*, **3**, 1084–1086, (2016), 査読有り.

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()

〔学会発表〕(計 3 件)

阿部秀樹、吉江敏洋、我妻巧、小林豊晴、伊藤久央、アフリトキシノン A の合成研究、第 44 回複素環化学討論会、2014 年 9 月 10 日～12 日、札幌。

曳地琢摩、阿部秀樹、江森皓亮、小林豊晴、伊藤久央、マングローブ由来ノルネオリグナン catunaregin の全合成、第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、2015 年 10 月 26 日、大阪。

阿部秀樹、井出義磨、小林豊晴、伊藤久央、カルカゾン類の合成研究、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25 日、仙台。

〔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

阿部 秀樹 (ABE, Hideki)