

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460018

研究課題名(和文)連続的環化反応を基盤としたNF- β 阻害活性を有するent-カウレン類の合成

研究課題名(英文)Synthetic study of ent-kaurene diterpenoids based on tandem cyclization reaction

研究代表者

鈴木 孝洋 (Suzuki, Takahiro)

北海道大学・理学研究院・准教授

研究者番号：80367052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：エンメイスウなどの薬草から単離されるent-カウレン類は有用な生物活性を持つことが知られている。本研究では、特にNF- β 阻害活性を有するent-カウレン-15-オン類に着目し、その全合成を目的とする。ビシクロ[3.2.1]オクタンを含む6/6/6/5員環で構成されるカウレン骨格の効率的構築法として連続的な環化反応を立案した。種々の検討の結果、低原子価チタンを用いた連続的な分子内ラジカル環化反応により一挙に構築する合成法を見出した。

研究成果の概要(英文)：Ent-kaurenes diterpenoids, isolated from isodon herbs such as Rabdosia japonica, are known to have useful biological activities. In this study, we focus on the total synthesis of ent-kauren-15-ones showing NF- β inhibitory activity. A tandem cyclization reaction was designed as an efficient method for construction of the kaurene skeleton composed of 6/6/6/5 membered rings including bicyclo [3.2.1] octane. As a result of various synthetic investigations, we have found a method based on an intramolecular tandem radical cyclization reaction using low valence titanium ion.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 合成化学 天然物合成 ラジカル反応 連続反応 カウレン類

1. 研究開始当初の背景

ヒキオコシ (別名: 延命草) などのシソ科ヤマハッカ属の植物は古来より生薬として用いられており、その有効成分は *ent*-カウレン骨格を基本骨格とするジテルペンだとされている (図1)。ヤマハッカ属の植物に含まれるこれらのジテルペン類は、酸化度や酸素官能基の位置の違いによる多様性のため、400 種以上の天然物の単離が報告されており、抗菌活性、抗腫瘍活性を有することが知られている。また *ent*-カウレン類は植物成長ホルモンであるジベレリンに至る重要な生合成前駆体でもあり、天然物化学分野において非常によく研究されている化合物群である。しかしながら、*ent*-カウレン類の合成研究としては半合成による誘導体化の研究は数多く報告されているが、全合成を行っている研究例はこれまでに 10 例にも満たない。

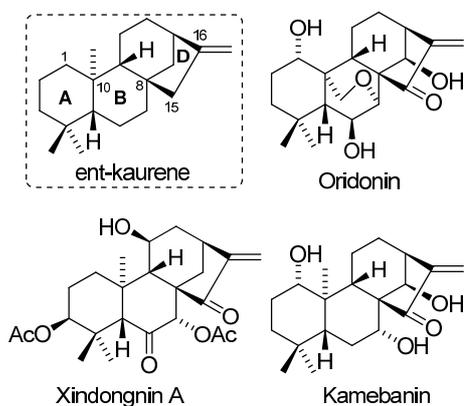


図1 カウレン類

近年、*ent*-カウレン類の NF-κB 阻害活性に関して、その作用機序を含めた研究が数多く報告されている。特に D 環が酸化された *ent*-カウレン-15-オン構造を有する化合物オリドニン、シンドンニン A、カメバニンに関して、COX-2 や誘導型 NO 合成酵素の発現を抑制し、NF-κB の転写活性を抑制することが判明している。そのため、これらの化合物は NF-κB が関係する様々な疾患に対する医薬品のリード化合物として期待されている。

申請者は、これまでに連続的な環化反応を利用して天然物の骨格構築法の開発及びその効率的全合成を達成している (図2)。標的化合物の特徴を捉えて環化反応を選択し、中間体の構造をうまく利用しながら連続的に反応を行うことで、シンプルな反応基質から複雑な多環式構造の化合物を一挙に構築することが出来る。それにより、反応基質の調製が容易になるだけでなく、官能基許容性が高い反応を組み合わせることで、保護や脱保護等の余分な反応工程を回避することができ、効率的な合成が可能になる。そこで、カウレン骨格を連続的な環化反応により効率的に合成できれば、生物活性天然物のみならず新規誘導体の創出など様々な応用が期待できると考えた。

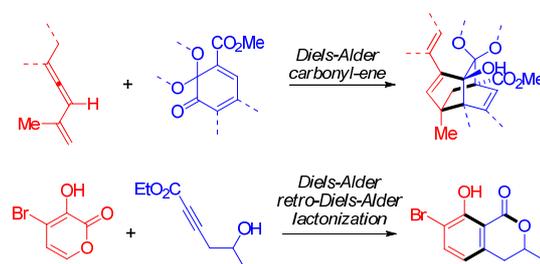


図2 達成した連続的環化反応の例

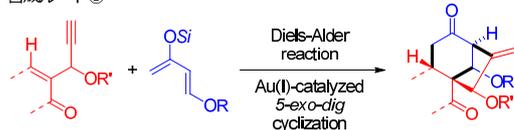
2. 研究の目的

連続的環化反応を用いたピシクロ[3.2.1]オクタン骨格効率的構築法の開発を基にした NF-κB 阻害活性を有する *ent*-カウレン類の全合成および類縁体合成を目的とする。全合成を行う上で、C8 位および C10 位の 4 級不斉炭素の立体選択的な構築が重要な問題となることが予想される。また、*ent*-カウレン-15-オン類が NF-κB 阻害活性を示すことから、その CD 環部分がファーマコフォアと推定されているため、類縁体合成へと展開する上で、CD 環部分構築の効率性も重要な要素であると考えられる。

カウレン骨格構築法として二つの合成法を立案した。すなわち、分子間 Diels-Alder 反応と Au(I)触媒を用いた 5-*exo-dig* 環化反応に

よる CD 環に相当するピシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築を鍵とする合成ルート(図3、合成ルート①)と、低原子価 Ti 試薬を用いる分子内連続的ラジカル環化反応による ABCD 環構築法を鍵とする合成ルート(図3、合成ルート②)である。前者は、下図に示すように、2-シロキシブタジエンと側鎖にアルキン持つエノンとの分子間 Diels-Alder 反応により 8 位の 4 級炭素と C 環の構築を一挙に行った後、生じたシリルエノールエーテルと末端アルキンとの間で Au(I)触媒を用いた環化反応を連続的にを行い、エキソメチレンを有する D 環部分を構築する方法である。また、後者は、A 環ユニットとアルキン側鎖を有する C 環ユニットをカップリングした後、還元的なエポキシドの開環反応をトリガーとするラジカル反応により BD 環の一挙構築を行う方法である。

合成ルート①



合成ルート②

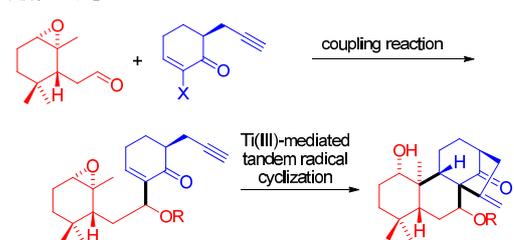


図3 合成計画

3. 研究の方法

(1) 分子間 Diels-Alder 反応と Au(I)触媒を用いた 5-*exo-dig* 環化反応の検討

まずモデル化合物を用いて分子間 Diels-Alder 反応の検討を行った。アルキン側鎖を有するジエノフィルとして、シクロヘキセノンから森田-Baylis-Hillman 反応によって調製した **1a~c** と、ジエンとして北原-Danishefsky ジエン(**2a**)と Rawal ジエン(**2b**)を用い、加熱条件下で Diels-Alder 反応を試みた。(図4)

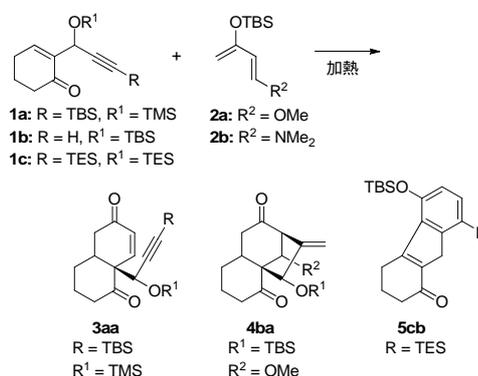
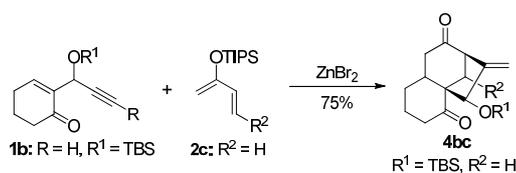


図4 分子間 Diels-Alder 反応

ジエノフィル **1a** とジエン **2a** を用い、180℃ に加熱したところ、付加環化体 **3aa** の生成が確認できた。また、ジエノフィル **1b** とジエン **2a** を用いたところ、低収率ではあるが、5-*exo-dig* 環化が進行した **4ba** が得られた。収率向上のため、より反応性の高いジエン **2b** を用いて反応を行ったところ、アルキン側鎖との Diels-Alder 反応が優先してしまい、インデン **5cb** が得られる結果となった。

また、極最近に深圳大学の研究グループがほぼ同様の基質を用いて Lewis 酸条件下で Diels-Alder 反応と 5-*exo-dig* 環化を行い、ピシクロ[3.2.1]オクタン **4bc** の合成(図5)を報告していたことから、本合成法の更なる検討は取りやめた。



C.-S. Lee, X. Zhang, et al., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7912.

図5 他グループの報告例

(2) 低原子価 Ti 試薬を用いた連続的ラジカル環化反応の検討

連続的なラジカル環化反応に先立ち、モデル基質を用いて B 環構築について検討を行った。(図6) 最も単純な基質 **6a** に対して用時調整した Cp₂TiCl を作用させると、エポキシドの還元の開環により生じた C10 位の 3 級ラジカルがエノンに対して付加反応を起こし、*ent*-カウレンの ABC 環部分を有する生成物

7aを得ることに成功した。X線結晶構造解析により、C1位、C5位、C9位、C10位の相対立体化学は天然物のものと一致していることを確認した。天然物合成への展開を考えるとC7位の酸素官能基の影響を調査する必要がある。また、その際にC7位、C14位のどちらかがカルボニル基である必要があり、そのどちらが適しているかを検証する必要がある。そこで新たに2種の基質**6b**、**6c**を調製した。それぞれに対してCp₂TiClを作用させると、いずれも酸素官能基の脱離が起きたものの3環性化合物**7b**、**7c**が得られた。化合物**7b**は*ent*-カウレン骨格と同様の*trans-anti*縮環構造であるが、化合物**7c**は*ent*-カウレン骨格とは異なる*cis-anti*縮環構造であったことから、連続的ラジカル環化反応の基質としてはC14位のカルボニル基が必要であることが判明した。

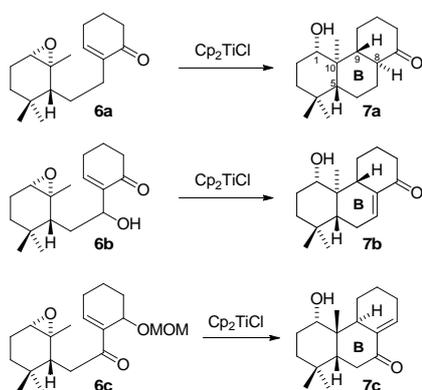


図6 ラジカル環化反応の基質検討

現在、図3に示した合成ルートでのexcisanin Aの不斉全合成を達成すべく、光学活性な両フラグメントの調製を行っている(図7)。

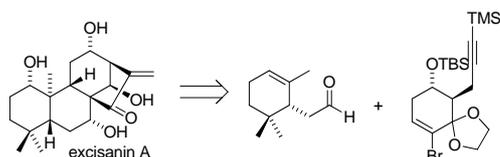


図7 excisanin Aの逆合成解析

4. 研究成果

本研究により、*ent*-カウレン類のABC環の収束的構築法を確立することが出来た。また、カルボニル基の位置により、縮環様式の異なる環化体が得られることが判明した。これらの環化体はステロイドなどのテルペンやアルカロイドの骨格にも共通することから、様々な天然物への応用が期待できる。特にC1位が酸素官能基化された天然物は、既存の合成法では工程数を要するため、本研究の潜在的な利用価値は高いと言える。

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. 菅野 彩夏・鈴木 孝洋・谷野 圭持、
「連続的環化反応を利用した*ent*-カウレン類の合成研究」、第60回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2016年10月30日、東京農業大学オホーツクキャンパス(北海道網走市)

[その他]

ホームページ等

<http://barato.sci.hokudai.ac.jp/~oc2/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 孝洋 (Takahiro Suzuki)

北海道大学・理学研究院・准教授

研究者番号：80367052

(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

()