

平成30年 6月14日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26713001

研究課題名(和文) 高度縮環構造をもつ多官能性天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies of polyfunctionalized natural products with highly-fused ring systems

研究代表者

横島 聡 (Satoshi, Yokoshima)

名古屋大学・創薬科学研究科・教授

研究者番号：10376593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：高度縮環構造をもつ多官能性天然物としてダフェニリン、リコパルヒンAおよびユズリミンの三化合物を選択し、その合成研究を行った。その結果、アゾメチンイリドの分子内環化付加反応を鍵工程とするダフェニリンの全合成経路を確立した。本合成においては、中員環の配座を利用した遠隔不斉誘起を実現し、不斉中心の構築を効率的に行うことにも成功した。またアミナルおよびアルドール構造を特徴とする6環性リコボジウムアルカロイドであるリコパルヒンAの全合成経路を確立した。さらにユズリミンの合成研究において、四置換二重結合を含むビシクロ[3.3.0]オクタン骨格部位の構築に関する基盤的知見を得た。

研究成果の概要(英文)：Synthetic studies of polyfunctionalized natural products with highly-fused ring systems were conducted, and total syntheses of daphenylline and lycopalhine A were accomplished. The synthesis of daphenylline features intramolecular cycloaddition of an azomethine ylide as well as a Claisen rearrangement. In these reactions, the stereochemistries were remotely controlled by the characteristic conformation of the DEF tricyclic core. The synthesis of lycopalhine A features construction of the tricyclic system via cleavage of a cyclopropane ring and a subsequent intramolecular Michael addition. We also carried out synthetic studies of yuzurimine and obtained a key intermediate for the total synthesis, which has a tetrasubstituted C-C double bond in the [5-5] bicyclic system.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：アルカロイド 天然物 全合成 複素環 環化付加反応

1. 研究開始当初の背景

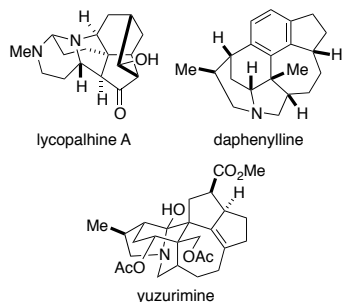
医薬品として用いられている天然物は、 sp^3 炭素を骨格中に豊富に含むこと、複数の環が縮合していること、不斉点を有すること、などの特徴を有する。これらの特徴は、天然物由来の医薬品が、三次元的に広がりをもった非対称な骨格上に様々な官能基を提示し、生体内標的となるタンパク質などの三次元構造と密接な相互作用を可能とする。またそのような直接的な相互作用だけではなく、上記の構造的特徴は、化合物の溶解度を上昇させ、生体内の代謝酵素の阻害の可能性を低くするなど、医薬品開発の成功確率を高める性質につながる。しかしながら、そのような天然物の構造の複雑さは、多くの天然物が十分な医薬化学的評価を受けることを困難なものにしている。

2. 研究の目的

上記の「 sp^3 炭素を骨格中に豊富に含むこと」「複数の環が縮合していること」「不斉点を有すること」という特徴を含む天然物を合成標的と設定し、その合成研究を行うことで、標的天然物およびその類縁化合物群の医薬化学的評価を可能とする物質基盤を確立することを目的とし、研究を行った。

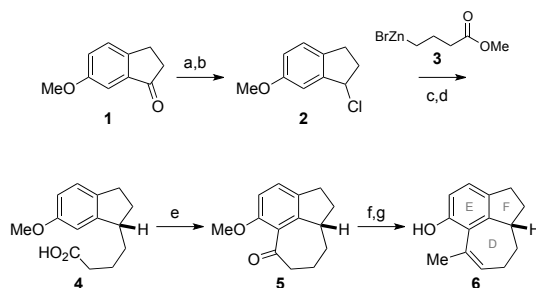
3. 研究の方法

ダフェニリン、リコパルヒン A、ユズリミンを合成標的として設定し、その合成研究を行った。本報告書では、本研究にて確立したダフェニリンおよびリコパルヒン A の合成経路について述べる。



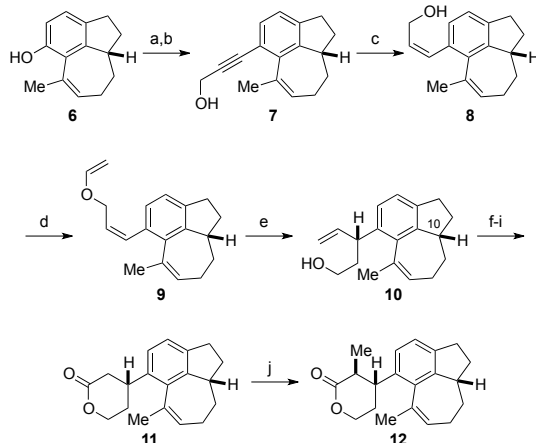
4. 研究成果

[ダフェニリンの合成：主な発表論文等(2)]
6-メトキシインダン-1-オン (**1**) を原料として用い、ケトン部位の還元および生じたアルコールの塩素化を行い、化合物 **2** を得た。化合物 **2** を Fu らにより開発された不斉根岸カップリングの条件に付すことで有機亜鉛反応剤 **3** とカップリングさせ、エステル部位の加水分解の後に化合物 **4** を得た。カルボン酸部位を酸無水物として活性化することで分子内 Friedel-Crafts 反応を行い三環性ケトン **5** を合成し、メチルエーテル部位の開裂およびケトン部位へのメチル基の導入を経て、化合物 **6** へと導いた。



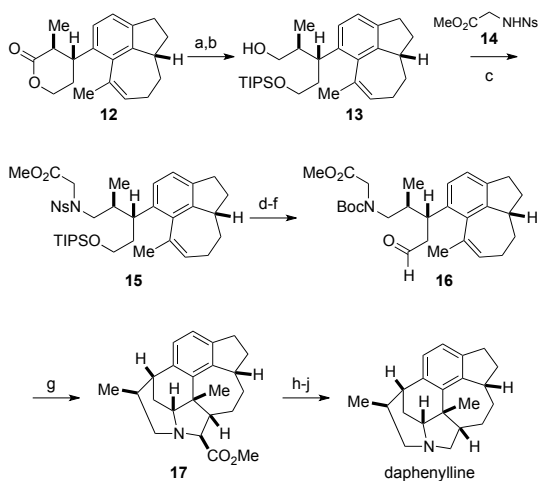
a) NaBH_4 , CH_2Cl_2 , MeOH , rt, 99%; b) PCl_3 , pyridine, CH_2Cl_2 , -10°C ; c) **10**, $\text{NiBr}_2 \cdot \text{diglyme}$, (*S*)-*i*Pr-Pybox, DMA, 0°C ; d) aq NaOH, EtOH, rt, 45% (3 steps); e) TFAA, TFA, CH_2Cl_2 , rt; aq Na_2CO_3 , MeOH , rt, 81%; f) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , quant.; g) MeMgBr , THF, 0°C ; MgBr_2 , TsOH \cdot H_2O , THF, 50°C , 68%.

化合物 **6** とプロパルギルアルコールを菌頭カップリングによりカップリングした後、アルキン部位の部分還元を行い *cis*-オレフィン **8** を得た。ヒドロキシ基にビニル基を導入し、トリイソブチルアルミニウムで処理したところ、Claisen 転位反応が進行し、化合物 **10** が得られた。このとき反応の立体化学は、三環性骨格の特異な立体配座の影響を受け、5.9 : 1 のジアステレオ選択性にて、望みの化合物を主生成物として得た。化合物 **10** より数工程を経てラクトン **11** を合成した後、ラクトン α 位のメチル化を立体選択的に行い、化合物 **12** を得た。



a) Tf_2O , pyridine, CH_2Cl_2 , 0°C , 73%; b) propargyl alcohol, $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, pyrrolidine, TBAI, DMF, 60°C , 86%; c) H_2 , Lindlar catalyst, quinoline, EtOAc, rt, 98%; d) *n*-butyl vinyl ether, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, 60°C , 74%; e) $i\text{Bu}_3\text{Al}$, hexane, 10°C , 90%, dr = 5.9:1; f) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 96%; g) 9-BBN, THF, 0°C ; aq H_2O_2 , aq NaOH, 0°C to rt, quant.; h) AZADOL, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, phosphate buffer (pH 6.8), MeCN, rt; i) TFA, CH_2Cl_2 , rt, 63% (2 steps); j) LDA, THF, -78°C ; MeI, HMPA, 0°C , 67%.

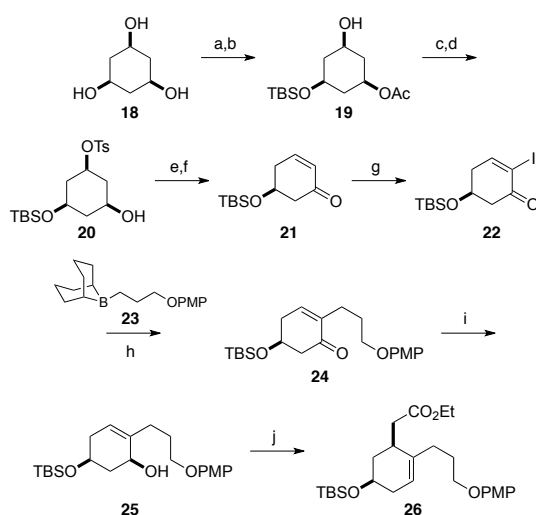
化合物 **12** のラクトン部位を還元的に開裂し、より立体障害の小さいヒドロキシ基をシリルエーテルとして保護した後、光延反応を用いてグリシンユニット **14** を導入した。化合物 **15** の Ns 基（ニトロベンゼンスルホニル基）を Boc 基（*t*-ブトキシカルボニル基）へと変換し、アルコールの脱保護および酸化を行いアルデヒド **16** を得た。**16** をマイクロ波照射下トルエン中 **200** 度にて加熱したところ、Boc 基の除去、遊離した第二級アミン部位とアルデヒド部位との脱水縮合によるアズメチンイリドの生成、分子内環化付加反応が進行することで、一挙に六環性化合物 **17** を得ることに成功した。最後にメチルエステル部位を、ニトリルを経由することで除去し、ダフェニリンを得た。



a) LiAlH_4 , THF, 0°C , 99%; b) TIPSOTf, imidazole, DMF, rt, 64%; c) **21**, DEAD, Ph_3P , toluene, 70°C , 85%; d) PhSH , K_2CO_3 , DMF, 50°C , 92%; e) TBAF, THF, rt; Boc₂O, aq NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , rt, 83%; f) Dess–Martin periodinane, CH_2Cl_2 , rt, 93%; g) NaOAc , BHT, MS4A, toluene, microwave, 200°C , 53%; h) NH_3 , MeOH, 70°C , 79%; i) Burgess reagent, CH_2Cl_2 , rt, 94%; j) NaBH_4 , MeOH, reflux, 36%.

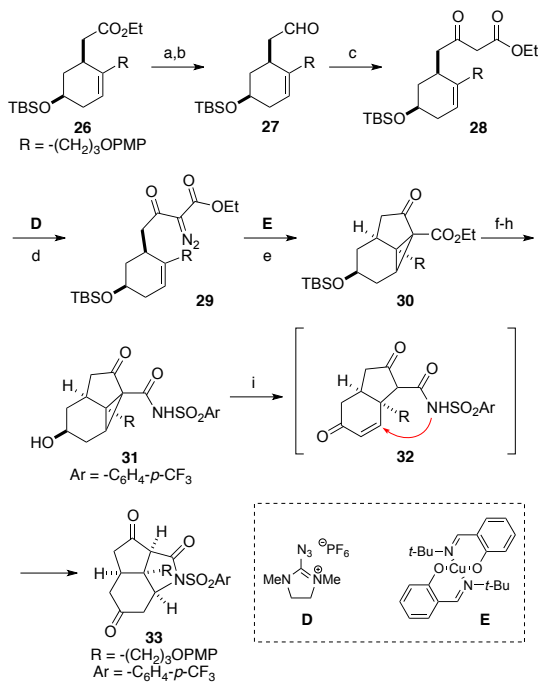
[リコパルヒン A の合成：主な発表論文等 (1)および(4)]

1,3,5-シクロヘキサントリオール (**18**) に対し、モノシリル化、リパーゼを用いた不斉アセチル化を施し、化合物 **19** を得た。残ったヒドロキシ基のトシル化の後、アセチル基の除去、生じたアルコールの酸化、脱離反応を経て、エノン **21** へと導いた。エノン α 位のヨウ素化を行い、**23** との鈴木-宮浦反応を行うことで、側鎖を導入した。得られた **24** のカルボニル基を立体選択的に還元し、Claisen-Johnson 転位反応を行うことで、化合物 **26** を得た。



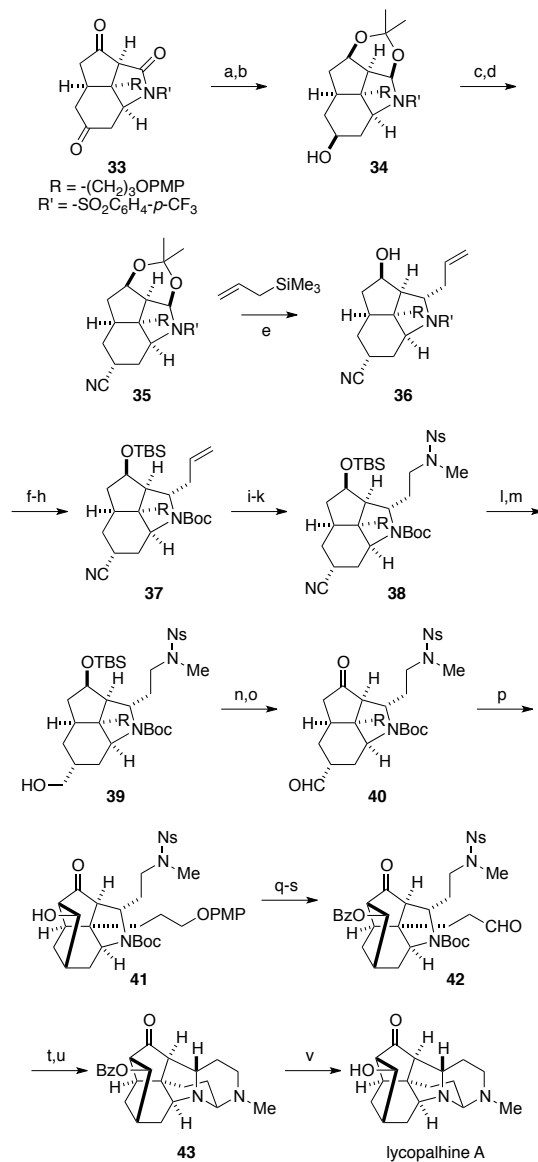
a) NaH , Et_3N , TBSOTf, THF, 40°C , 95%; b) lipase QLM, vinyl acetate, EtOAc, rt, quant; c) TsCl, Et_3N , $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 95%; d) K_2CO_3 , MeOH, rt, 98%; e) AZADO, $\text{Ph}(\text{OAc})_2$, buffer (pH 7.4), MeCN, rt; f) DBU, CH_2Cl_2 , rt, 91% (2 steps); g) I_2 , DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 88%; h) **23**, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, AsPh_3 , K_3PO_4 , THF- H_2O , rt; i) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 0°C ; j) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, *o*-nitrophenol, *m*-xylene, reflux, 58% (3 steps).

化合物 **26** のエステル部位を二段階にてアルデヒドとした後、Roskamp らの方法に従い、ジアゾ酢酸エステルと反応させることで、 β ケトエステル **28** とした。試薬 **D** (ADMP) を用いてジアゾエステルへと変換した後、銅触媒 **E** を作用させることで分子内シクロプロパン化を行い **30** を得た。エステル部位を加水分解し、生じたカルボン酸とスルホンアミドとを縮合した。TBS 基の除去の後、遊離したアルコールを酸化したところ、シクロプロパン環の開裂と、生じたエノンへのイミド窒素原子の付加が進行し、三環性化合物 **33** を得た。



a) $LiAlH_4$, THF, rt, 92%; b) DMP, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , rt, 97%; c) N_2CHCO_2Et , $SnCl_2$, CH_2Cl_2 , rt, 98%; d) **19**, Et_3N , MeCN, THF, rt, 98%; e) **21**, toluene, reflux, 55%; f) aq NaOH, EtOH, 91%; g) CDI, THF; $ArSO_2NH_2$, DBU; h) TBAF, THF, 86% (2 steps); i) DMP, pyridine, CH_2Cl_2 , rt to 40 °C, 80%.

化合物 **33** の三つのカルボニル基を同時に還元した後、1,3-ジオール部位を選択的にアセトニドとして保護した。保護されずに残ったヒドロキシ基をメシル化し、さらにシアン化物イオンと反応させ、ニトリル **35** を得た。**35** をルイス酸存在下、アリルトリメチルシランと反応させたところ、*N,O*-アセタール部位が活性化され、生じたスルホニルイミニウム塩に対しアリル基が立体選択的に導入され、化合物 **36** を得た。アルコールの保護、窒素原子の保護基の変換を行い、得られた化合物 **37** の末端二重結合を酸化的に開裂しアルデヒドとした。還元の後得られるアルコールに対して、光延反応にてメチルアミンユニットを導入した。ニトリル部位を二段階の工程にてアルコールへと還元し、TBS 基の除去の後、酸化を行いケトアルデヒド **40** を得た。**40** を塩基性条件にて処理したところ、分子内アルドール反応が進行し、**41** を与えた。アルドール部位のヒドロキシ基をベンゾイルエステルとして保護した後、側鎖酸素官能基の脱保護、酸化を経てアルデヒドを得た。2 つの窒素原子の保護基 (Boc 基および Ns 基) を段階的に除去し、酢酸にて処理すると、アミナルの形成が進行し、**43** を与えた。最後にベンゾイル基の除去を行い、リコパルヒン A へと導いた。



a) DIBAL, THF, -78 to 0 °C, 88%; b) PPTS, $CuSO_4$, acetone, rt, 80%; c) $MsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 93%; d) KCN, 18-c-6, DMSO, 80 °C, 97%; e) $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , -78 to 0 °C, 96%; f) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 0 °C, 93%; g) Mg, MeOH, 40 °C, 96%; h) BocOSu, Et_3N , DMF, 40 °C, 93%; i) OsO_4 , $NaIO_4$, 2,6-lutidine, dioxane- H_2O , 89%; j) $NaBH_4$, MeOH, 74%; k) MeNHNS, Ph_3P , DEAD, toluene, 97%; l) DIBAL, toluene, -78 °C, 93%; m) $NaBH_4$, THF, MeOH, 0 °C to rt, 97%; n) TAS-F, DMF, rt, 97%; o) DMP, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , rt, 98%; p) KOH, MeOH, 0 °C to rt, 98%; q) $BzCl$, pyridine, 92%; r) CAN, MeCN- H_2O , 0 °C, 89%; s) DMP, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , 98%; t) TFA, CH_2Cl_2 , -78 °C to rt; u) PhSH, K_3PO_4 , CH_3CN ; AcOH, rt to 50 °C, 89% (2 steps); v) K_2CO_3 , MeOH, rt, 89%.

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 5 件)

(1) “Total Synthesis of Lycopalhine A,” Y. Ochi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, Org. Lett., 18, 1494-1496 (2016)

(2) “Total Synthesis of (-)-Daphenylline,” R. Yamada, Y. Adachi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, Angew. Chem. Int. Ed., 55, 6067-6070 (2016)

(3) “Total Synthesis of (-)-Cardiopetaline,” Y. Nishiyama, S. Yokoshima, T. Fukuyama, Org. Lett., 18, 2359-2362 (2016)

(4) “Total Synthesis of Lycopalhine A,” Y. Ochi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, Synthesis, 48, 96-114 (2016)

(5) “Total Synthesis of Aurachins A and B,” H. Hattori, S. Yokoshima, T. Fukuyama, Angew. Chem. Int. Ed., 56, 6980-6983 (2017)

[学会発表] (計 6 件)

(1) 第 57 回天然有機化合物討論会 (横浜、2015.9.9-11) 「ダフェニリンの全合成」(口頭) ○山田 諒介, 安達 庸平, 横島 聡, 福山 透

(2) 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム (大阪、2015.10.26-27) 「リコパルヒン A の合成研究」(口頭) ○越智 祐司, 横島 聡, 福山 透

(3) 第 13 回国際有機化学京都会議 (京都、2015.11.9-13) 「Total Synthesis of Daphenylline」(poster) ○Ryosuke Yamada, Yohei Adachi, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama

(4) 日本病院薬剤師東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2016 (岐阜、2016.10.30) 「ユズリミン類の合成研究」(口頭) ○北林 祐介・横島 聡・福山 透

(5) 21st International Conference on Organic Synthesis (Bombay, India, 2016.12.11-16) 「Total synthesis of Daphenylline」(ポスター) ○Ryosuke Yamada, Yohei Adachi, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama

(6) 第 35 回メディスナルケミストリーシンポジウム (名古屋、2017.10.25-27) 「ダフェニリンの全合成」(ポスター) ○山田 諒

介・安達 庸平・福山 透・横島 聡

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/natural_products/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

名古屋大学大学院創薬科学研究科・教授
横島 聡 (YOKOSHIMA, Satoshi)

研究者番号 : 10376593

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

北林祐介 (KITABAYASHI, Yusuke)

山田諒介 (YAMADA, Ryosuke)

越智祐司 (OCHI, Yuji)