

高度に縮環したエーテル系天然物の効率的合成法の開発

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	カワモト ユイチロウ 川本 諭一郎
所属等	東京薬科大学 生命化学部 助教
プロフィール	大学院博士課程においては顕著な生理活性を示す複雑な含窒素天然有機化合物の合成研究に従事してきた(東京大学、福山透教授)。また博士号取得後は、アステラス製薬にて低分子創薬化学研究に関わってきた。このような背景に基づき、現在は生理活性が期待される天然物の効率的な経路に基づく全合成法の開発及びアカデミア発医薬品研究を行なっている(東京薬科大学、伊藤久央教授)。

1. 研究の概要

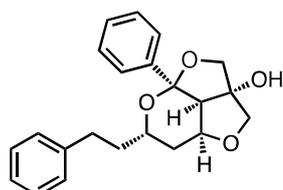
高度に縮環したエーテル系天然物 diocollettines A と gracilioether K の全合成経路を確立する。Diocollettines A は、2016 年にヤマノイモ属植物より単離構造決定された三環性ジアリールヘプタノイド誘導体であり、2つのテトラヒドロフラン環と1つのテトラヒドロピラン環が縮環した特異なヘテロ環構造を有している。合成戦略としては、立体化学を制御したアルドール反応と続くケトンへの分子内アセタール環化、二重結合の立体選択的ジオール化と分子内エーテル環化反応を特徴とし、既知化合物からわずか数工程にて diocollettines A を合成することが可能となった。また gracilioether K は 2013 年に海綿より単離構造決定されたポリケチドであり 8つの不斉中心や 3箇所のエーテル架橋構造を含む複雑な四環性骨格を持つ。合成戦略としては、3箇所のエーテル架橋構造を水酸基によるケトン及び三重結合への分子内エーテル環化により一挙に構築する点を特徴とし、また環化前駆体は 1,4-付加反応等を駆使することにより立体選択的に合成可能と考えている。

2. 研究の動機、目的

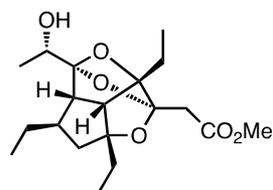
植物や海洋生物由来の天然有機化合物群は合成的関心のみならず、様々な生理活性を有することから医薬品開発を始め多様な領域で注目を浴び続けている。特に複雑な環状エーテル系天然物は、ブレベトキシンを始め特異な構造と顕著な生理活性を有する化合物も多い。このような背景から、複雑な縮環エーテル架橋構造を有する diocollettines A(1)や gracilioether K(2)に興味を持つが、すでに合成方法論が確立されているブレベトキシンのような多環状エーテル系天然物とは異なり、これら高度に縮環したエーテル架橋型天然物は未だ合成法が確立されていない。以上からその効率的な全合成法の開発について検討を開始した。

Diocollettines A は、2016 年にヤマノイモ属植物より単離構造決定された三環性ジアリールヘプタノイド誘導体であり (*Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 3215.), 2つのテトラヒドロフラン環と1つのテトラヒドロピラン環が縮環した特異なヘテロ環構造を有している。一方で diocollettines A はヒト肺癌細胞株 NCL-H460 に対し中程度の細胞毒性作用を持つことが明らかとなっている。

Gracilioether K は、2013 年に海綿より単離構造決定されたポリケチドであり (*Mar. Drugs*, **2013**, 11, 2314.), 8つの不斉中心や 3箇所のエーテル架橋構造を含む四環性骨格を持つ。また gracilioether K は強い PXR agonist 活性も有しており興味深い。



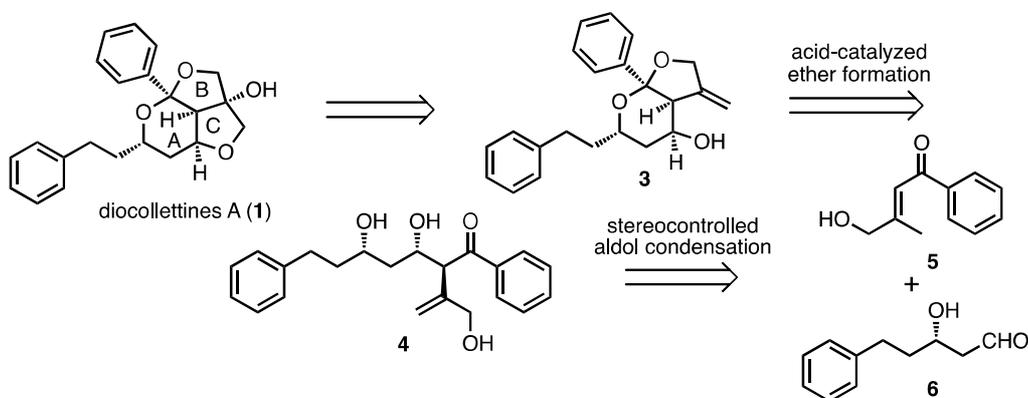
diocollettines A (1)



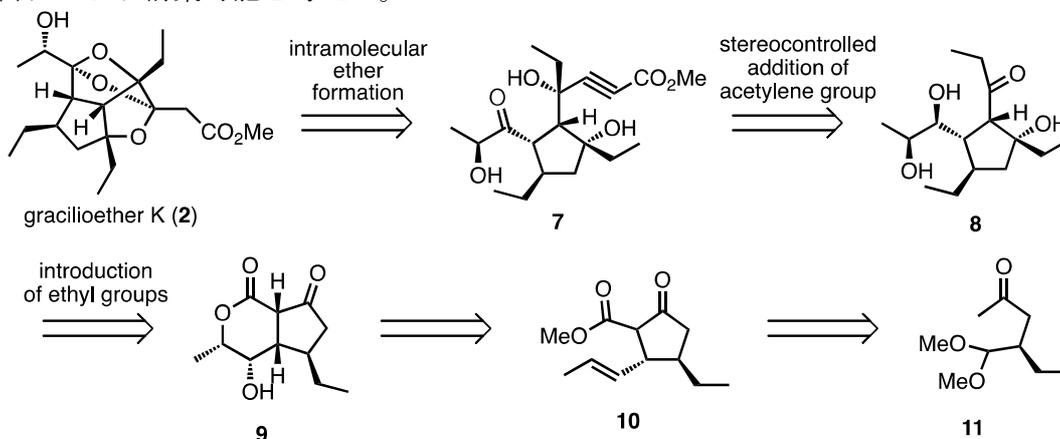
gracilioether K (2)

3. 研究の結果

Diocollettines A(1)の合成戦略を以下に示す。C環部は、化合物**3**より二重結合の立体選択的ジオール化と続く第二級アルコールによる分子内エーテル環化反応により構築可能と考えている。この時ジオール化はコンベックス面から進行することにより、第三級アルコールは望みの立体化学を与えると予想する。化合物**3**のAB環部は、化合物**4**のケトンへの分子内アセタール環化により合成可能と考えている。ベンゼン環は熱力学的に安定な望みのコンベックス面側を向くと予想する。化合物**4**は既知化合物**5**と**6**より、アンチ選択的アルドール反応により合成可能と考えている。この時1,3-ジオールの立体化学はシン配置で制御可能と予想する。

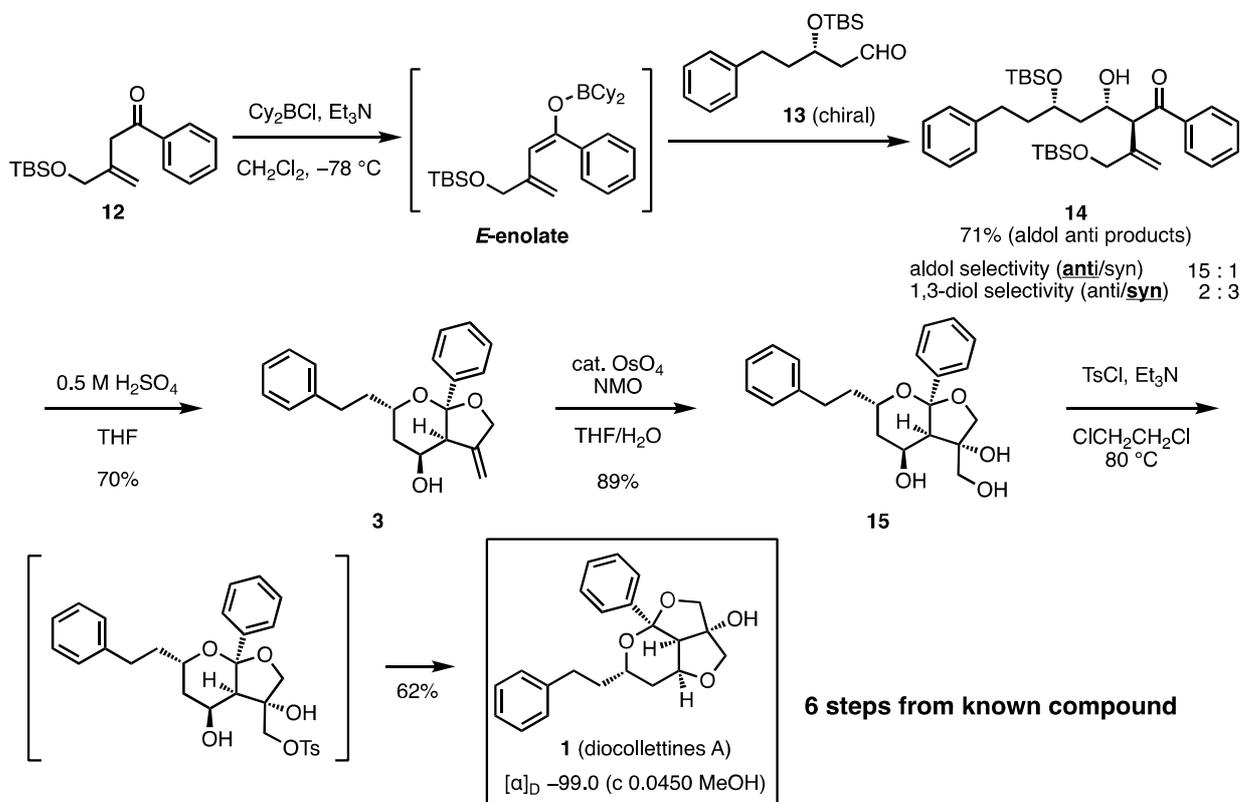


次に gracilioether K(2)の合成戦略を以下に示す。三つのエーテル架橋構造は水酸基によるケトン及び三重結合への分子内エーテル環化により、化合物**7**から一挙に構築可能と考えている。化合物**7**のアセチレンユニットは、化合物**8**からケトンへの付加反応により立体化学を制御しつつ導入可能と予想している。また化合物**9**の二環性骨格を利用した、エチル基のケトンへの立体選択的付加及びラク톤のエチルケトンへの変換により化合物**8**は合成可能と考えている。化合物**9**は化合物**10**の二重結合ジオール化と続く分子内ラクトン化により、化合物**10**は化合物**11**より構築可能と考えた。

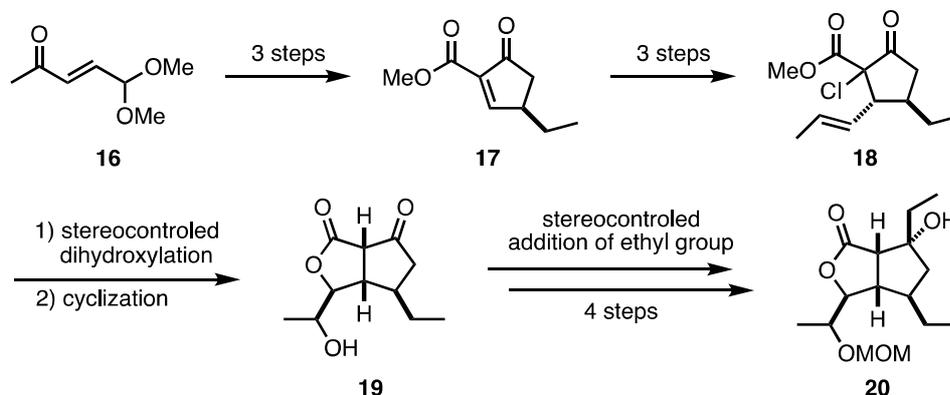


まず Diocollettines A(1)の合成検討結果について説明する。3-フェニルプロピオンアルデヒドを出発物質として、不斉アリル化等により合成したキラルなアルデヒド**13**に対し、**12**より調整したホウ素エノラートを作用させたと、望みのアルドール反応が進行し、付加体

14 を得ることに成功した。ホウ素エノラートの幾何異性を反映してアルドール反応はアンチ選択的に進行しているものの、1,3-ジオール部分に関しては2:3の選択性に留まっている。望みのジアステレオマーを分離精製し、酸処理により環化体 **3** とした後、ジオール化と続く分子内エーテル環化により光学活性 diocollettines A (**1**) へと導いた。(H. Itoh et al. *Org. Lett.*, **2019**, *in press*)



続いて gracilioether K (**2**) の合成検討結果について説明する。既知化合物 **16** より Knoevenagel縮合等により3工程にて合成した化合物**17**に対し、Hosomi-Sakurai アリル化反応、異性化、クロロ化により化合物**18**へと導いた。ここで立体選択的ジオール化、続く脱クロロ化を伴う分子内環化により二環性ラクトン**19**を合成した。さらに4工程にてケトンへエチル基が導入された化合物**20**を得た。



4. これからの展望

gracilioether K に関しては、ラクトン環へのエチル基の導入、生じるケトンへのアセチレン付加等により環化前駆体 **7** を合成し、エーテル環構築を検討する予定である。

5. 社会に対するメッセージ

現在では、時間、労力を費やせば天然有機化合物で合成不可能な化合物は無いと言われている。そのため興味深い反応を全合成経路に組み込みつつ、いかに効率的に分子を作り上げるかが重要であると考えます。さらに、その標的化合物が特異で複雑な骨格を持つ場合、効率的かつ独創的な全合成経路の開発における学術的意義は非常に高いと考えています。また標的化合物が興味深い生理活性を有する場合、構造活性相関研究を目的とした類縁体合成はメディシナルケミストリーの観点からも重要である。従って類縁体合成も考慮した柔軟な合成ルートの開拓も必要であると考えています。上記の点について高いレベルで達成できれば、インパクトは非常に高いものとなる。