

バイレンシ科アセトゲニン類の合成研究

真壁 秀文

信州大学農学部 応用生命科学科 生物制御化学講座

要約 バイレシ科アセトゲニン類はバイレンシ科植物 *Annonaceae* に含まれており、抗腫瘍、細胞毒性、免疫抑制、殺虫、昆虫摂食阻害、抗寄生虫などの様々な生物活性を示す。筆者は、これらの化合物の優れた生物活性と特異な化学構造に興味を持ち合成研究に着手した。まず、バイレンシ科アセトゲニン類の分解物で簡単な構造を持つ (-)-muricatacin(1)を合成した。続いて、テトラヒドロフラン環を1つ持つ化合物の合成を行い、solamin(2), reticulatacin(3), *cis*-solamin(4), corossoline(5), reticulatacin-1(6)の合成経路を確立した。また、テトラヒドロフラン環を2つ持つ4-deoxygigantecin(7)の合成も達成した。これらの合成ルートの確立により生物活性発現のメカニズムを解明するためのサンプル供給が可能となった。

1. はじめに

熱帯、亜熱帯産のバイレンシ科植物は約130属2300種からなる樹木、灌木、蔓性の植物であり、古来より薬用植物や食用果実として利用されている。化学成分の研究も盛んに行われており、テルペノイド、アルカロイドなど多種、多様な化合物が単離されている¹⁾。1982年に全く新奇な化合物が単離、構造決定されて以来、単離された関連化合物は350を越えており、それらを総称してバイレンシ科アセトゲニン (*Annonaceous acetogenins*) と呼んでいる²⁾。構造的特徴としては、炭素数が35または37であり、そのC-34またはC-36位に絶対配置(S)のメチル基を持つ α , β -不飽和(一部は飽和) γ -ラクトンと、その中間に1~3個のテトラヒドロフラン環を持つ。テトラヒドロフラン環の代わりにテトラヒドロピラン環やエポキシド、二重結合を持つ化合物も単離されている。生物活性は細胞毒性、抗腫瘍、免疫抑制、アポトーシス誘導、殺虫、昆虫摂食阻害、抗マラリアなど広範にわたっており、世界的にも大変注目されている化合物群である。特に抗腫瘍作用に関しては、選択的に癌細胞の生育のみを阻害すること、また、アドリアマイシン耐性の癌細胞にも有効である。さらに、化合物の微細な構造上の相違により癌細胞のタイプに選択性が見られる。生物活性発現のメカニズムは詳細には解明されていないが、細胞内のミトコンドリアの電子伝達系にある

NADH脱水素複合体(NADH dehydrogenase complex)を阻害することが報告されている³⁾。筆者は、バイレンシ科アセトゲニン類のこのような優れた生物活性と特異な化学構造に興味を持ち、合成研究に着手した。今回はテトラヒドロフラン環を持つアセトゲニンの合成を紹介する。筆者らの採用した合成戦略の概要は次の通りである。

- 1) テトラヒドロフラン部分と、 γ -ラクトン部分を別々に合成し、最終段階でカップリングするコンヴァージェント法である。
- 2) 不斉の導入は、Sharplessの不斉エポキシ化、不斉ジヒドロキシル化反応を用いて行った。また γ -ラクトン部分については天然型乳酸の変換によった。
- 3) テトラヒドロフラン骨格の構築法はこれまでに数多く報告されているが、本研究ではエポキシアルコールの閉環法を用いた。

1. モノテトラヒドロフランアセトゲニン類の合成

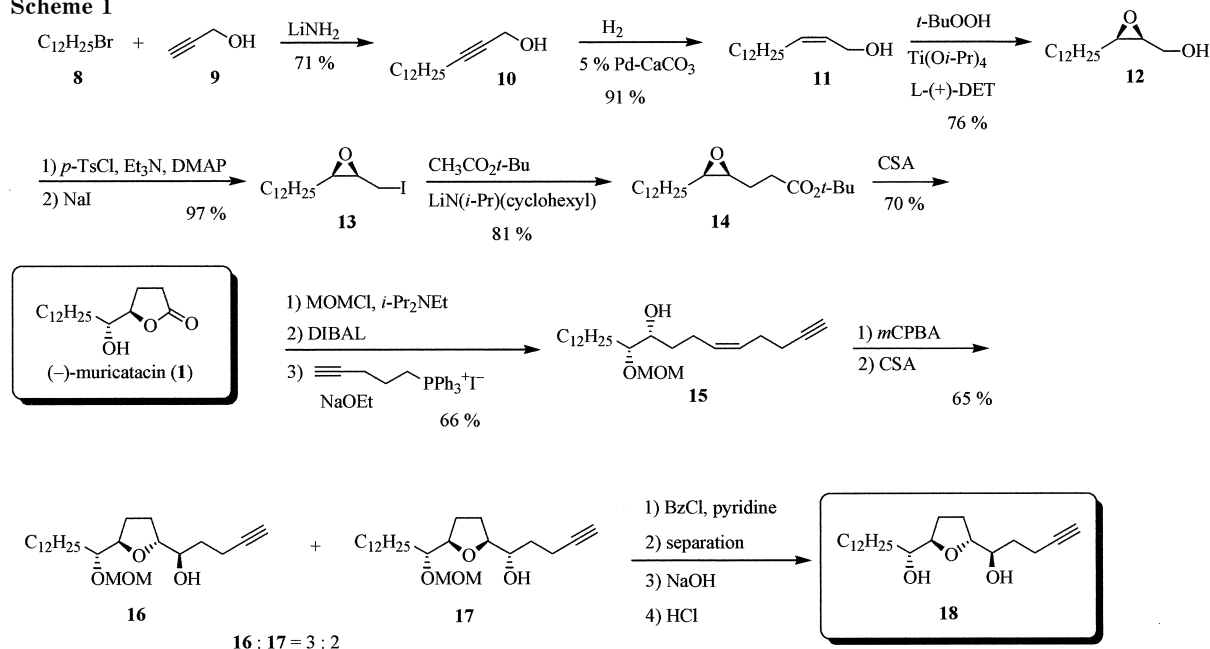
1) solamin(2), reticulatacin(3)の合成

solamin(2)は1991年Cavéらによってトゲバンレイシより⁴⁾、reticulatacin(3)は同年Mclaughlinらによってギョウシンリ(*Annona reticulata*)より単離、構造決定された⁵⁾。それぞれC-35, C-37のモノテトラヒドロフラン型化合物である。これらをバイレンシ科アセトゲニン的一种であり、弱いながらも抗腫瘍活性を持つ(-)-muricatacin(1)を合成中間体として**Scheme 1, 2, 3**の経路で合成した⁶⁾。

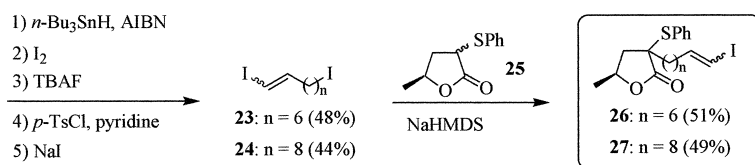
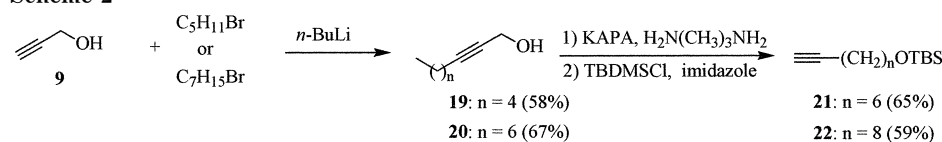
受理日 11月17日

採択日 1月12日

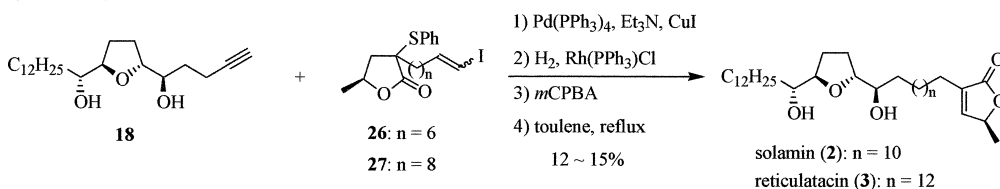
Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3



まず **1** の水酸基を保護し、ラク톤を部分還元後 Wittig 反応によって (Z)-アルコール (**15**) を得た。次に **15** の二重結合を $mCPBA$ で酸化し、酸処理したところ目的の環化生成物 **16** とそのジアステレオマー **17** が 3 : 2 の比で得られた。この両者をベンゾイル化後に分離してから、全ての保護基をアルカリ及び酸で外して目的の化合物 **18** を得た。一方、この化合物とのカップリングの相手であるラクトン **26** 及び **27** を Scheme 2 の経路で合成した。プロパルギルアルコール **9** とプロモペンタンまたはプロモヘプタンから出発して 7 段階で二ヨウ化物 **23** および **24** を得た。最後にこれらを用いて (S)-(-)-乳酸エチルをから

White らの方法⁷⁾ で合成したラクトン **25** のアルキル化を行い、ヨードラクトン **26** 及び **27** を得た。solamin (**2**) 及び reticulatacin (**3**) の全炭素骨格の構築を、先に得たテトラヒドロフランユニット **18** と **26** または **27** との 0 価パラジウムを用いた園頭クロスカップリング反応⁸⁾ に供した後、Scheme 3 に示した方法で solamin (**2**) 及び reticulatacin (**3**) を得た。合成によって得られた solamin (**2**) は天然の標品と比較旋光度を含む全ての点で一致した。また、reticulatacin (**3**) の物理恒数は文献の報告値と良く一致した。なお、これらの化合物の合成例は他にも 2, 3 報告されている⁹⁾。

Scheme 4

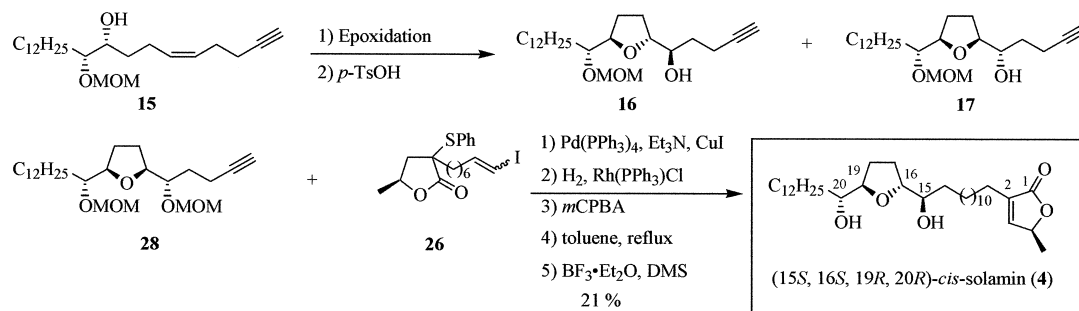
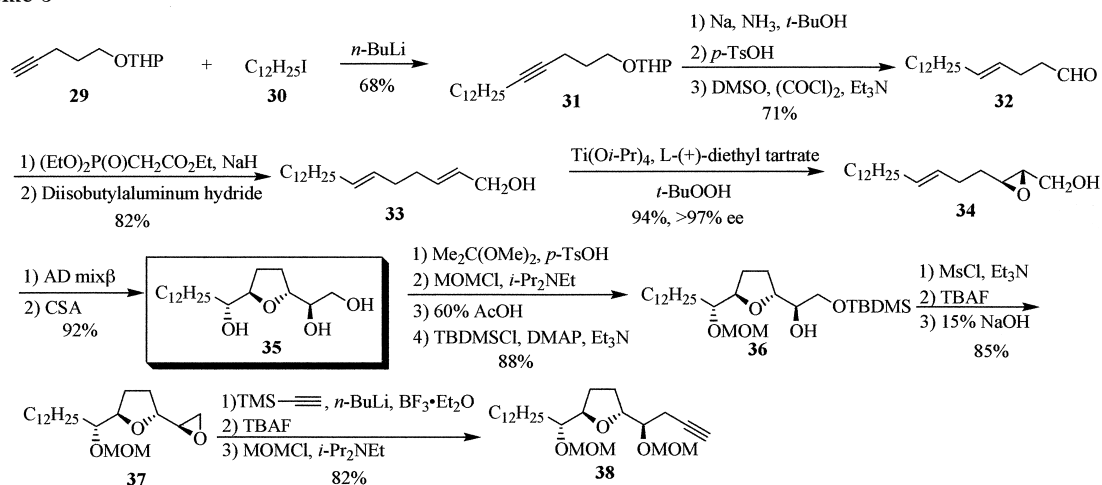


Table 1: Epoxidation Following Acid Catalyzed Cyclization Reaction of 15

Reagent	Solvent	Yield%(16+17)	16 : 17
<i>m</i> CPBA	CH ₂ Cl ₂	83	2 : 3
TBHP-Ti(Oi-Pr) ₄	CH ₂ Cl ₂	24	1 : 1
TBHP-MoO ₂ (<i>acac</i>) ₂	CH ₂ Cl ₂	not detected	-
TBHP-VO(<i>acac</i>) ₂	CH ₂ Cl ₂	72	4 : 1
TBHP-VO(<i>acac</i>) ₂	(CHCl) ₂	64	8 : 1

Scheme 5

2) *cis*-solamin(4)の合成研究

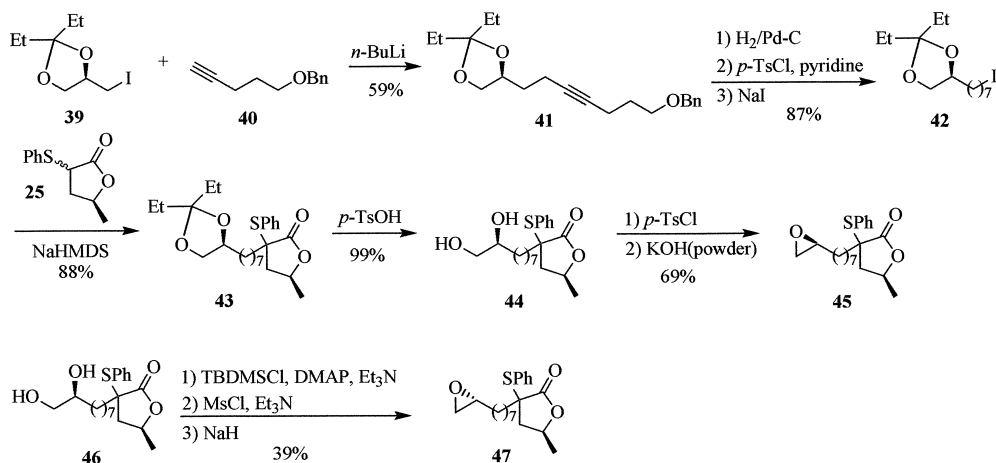
1998年に Cavé らは *cis*-solamin(4)を単離、構造決定した¹⁰⁾。先に述べた化合物17が4の合成に応用可能であるため直ちに合成研究に着手した (Scheme 4)。15の二重結合を立体選択的に酸化し、環化反応に供する必要があるが、種々検討した結果 Table 1 に示すような結果が得られた。酸化剤が TBHP で触媒が VO (*acac*)₂ 溶媒が 1, 2-dichloroethane を用いた場合が最も良い結果を与えた。その後、Scheme 4 に示すような方法で (15*S*, 16*S*, 19*R*, 20*R*)-*cis*-solamin(4)を合成した。各種スペクトルデータは文献の報告値と良く一致したが、比旋光度が+9.5であり、天然体が+22であることより THF 環部分の絶対立体配置が逆の可能性がある。

そのため (15*R*, 16*R*, 19*S*, 20*S*) 体の合成も行っている¹¹⁾。

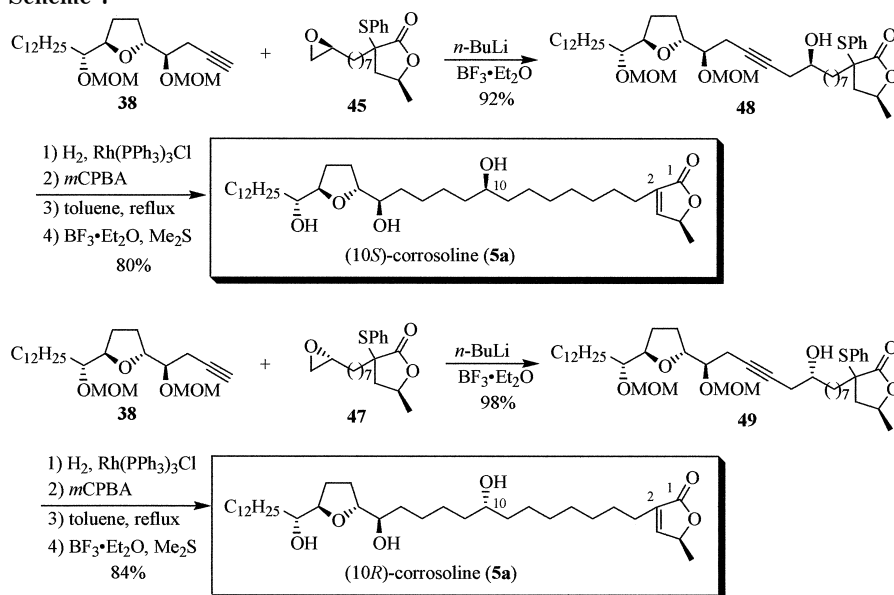
3) corossoline(5)の合成

corossoline(5)は1990年に Cavé らによってトゲバンレイシより単離、構造決定された¹²⁾。しかし、C-10位の立体化学は不明である。solamin(2), reticulatacin(3)の合成経路においてモノテトラヒドロフラン骨格形成反応の立体選択性に問題があったのでこの改善とC-10位の立体化学の決定を目的とした¹³⁾ (Scheme 5~7)。モノテトラヒドロフラン部分の構築はアセチレン誘導体29とヨウ化ラウリル30から出発して、Sharplessの不斉エポキシ化¹⁴⁾、不斉ジヒドロキシル化反応¹⁵⁾を連続的に用いる経路により行った (Scheme 5)。まず、アルキル化物

Scheme 6



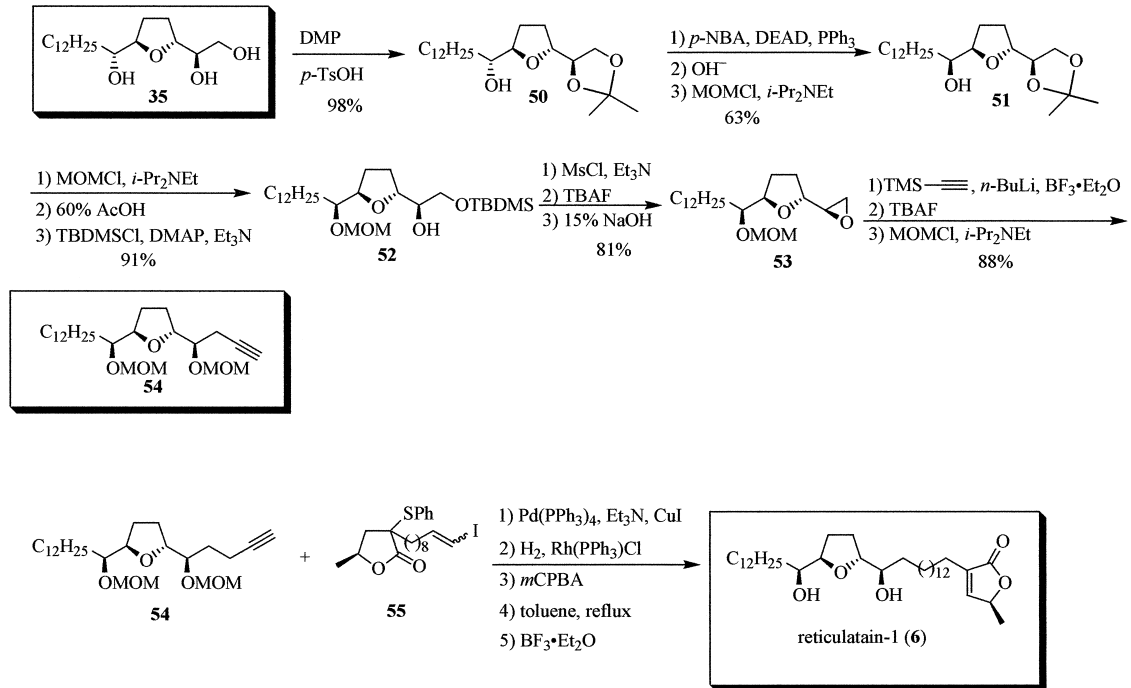
Scheme 7



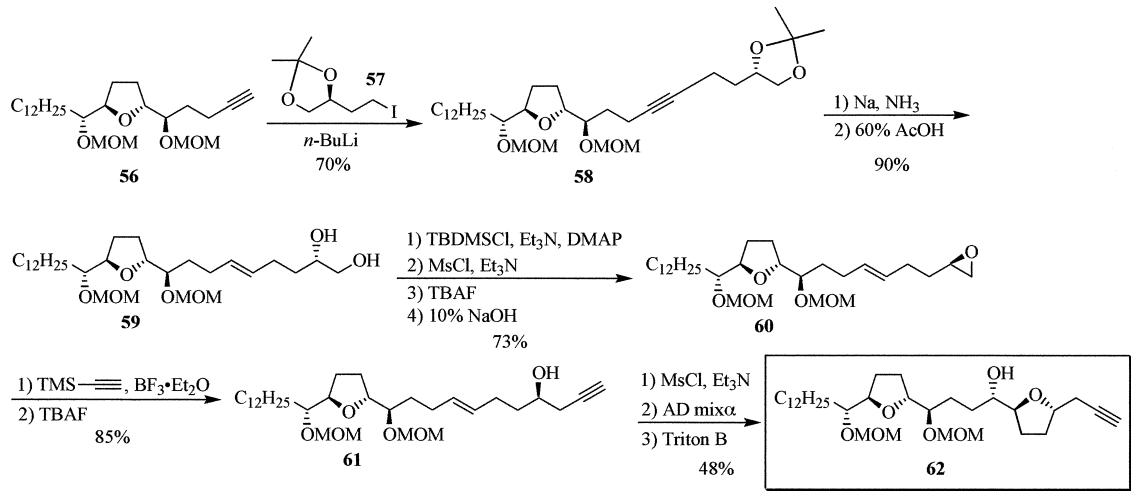
31の還元, 脱保護, 酸化によりアルデヒド32とした。Horner-Emmons法で増炭したした後, 還元してアルコール33を得た。33に対する(+)-酒石酸ジエチルを用いた不斉エポキシ化反応は96% eeのエポキシアルコール34を与えた。再結晶により100% eeとしたサンプルに対してAD-mix β を用いた不斉ジドロキシル化反応を行った後, 酸処理したところ, テトラヒドロフラン環を持ったトリオール35が得られた。この化合物は96% deであった。これを再結晶することにより100% deとすることができた。この化合物は後述するreticulatain-1(6)の中間体にもなり, モノテトラヒドロフラン型アセトゲニン合成における極めて有用な合成中間体である。35のジオール部分をアセトナイドとし, 次にこの化合物の2級水酸基をMOM etherし, アセトナイドの脱保護, 1級水酸基をTBDMS etherとし36を得た。これを脱シリル, アルカリ処理によってエポキシド37と

した。最後に, trimethylsilylacetyleneとのカップリング及び水酸基の保護を行い目的の化合物38を得た。一方, 38とのカップリングの相手であるエポキシラクトン45及び47をScheme 6の経路で合成した。まず, (S)-(-)-malic acidから導かれるヨウ化物39を用いてアセチレン誘導体40のアルキル化を行い, 41を得た。接触水素添加, 脱ベンジル化を同時に行った後ヨウ化物42とした。これをラクトン25のエノラートと反応させて43を得, 脱保護してジオール44とした。これから2段階で45へ導いた。また, 44から3段階で異性体47を得た。これらのエポキシラクトンとテトラヒドロフラン化合物38とのカップリングを*n*-butyl lithiumを用いて行い, 48を得た。3重結合の還元後, スルフォキサイドの脱離, MOM etherの除去を行い(10*S*)-corrossoline(5a)を得た。また, 同様の方法で(10*R*)-corrossoline(5b)を得た(Scheme 7)。比旋光度は(10*S*)体が+

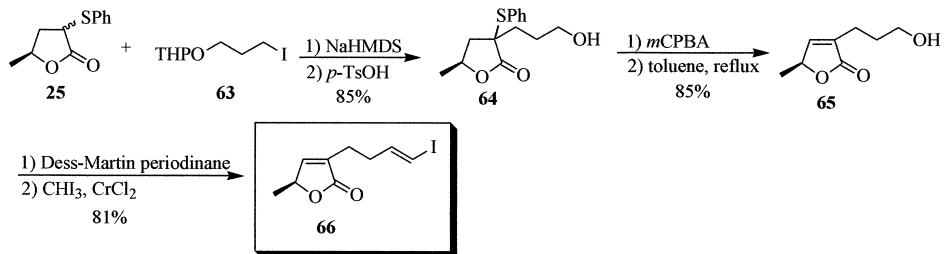
Scheme 8



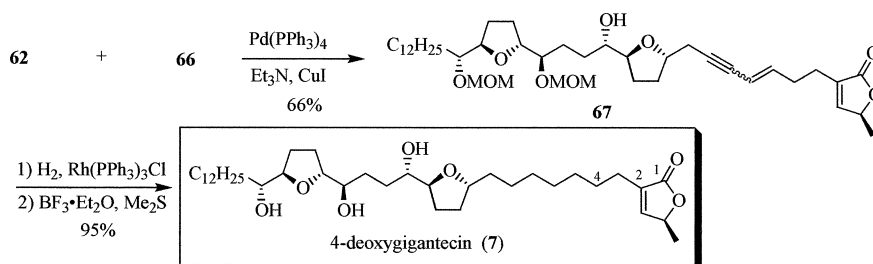
Scheme 9



Scheme 10



Scheme 11



22.2で(10*R*)体が+21.1であり、報告されている天然体のものは+19であるためこの時点でどちらが天然体であるか決定できなかった。そこで筆者らは(10*S*)及び(10*R*)体の全ての水酸基を(*S*)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetateとして¹H-NMRを測定し、両者のC-10位のプロトン間にケミカルシフトの差があることを見いだした。この事実は天然品の上記エステルが入手できれば corossoline(**5**)の立体化学が決定できることを示している。

4) reticulatain-1(**6**)の合成研究

reticulatain-1(**6**)は、1995年にCavéらによりギューシンリより単離、構造決定された¹⁶⁾。相対立体配置は決定されているものの絶対構造は不明である。そこで筆者らは先に述べた corossoline 合成における重要中間体**35**のジオールを保護した**50**の2級水酸基を光延反応で反転させることにより**51**を合成できると考えた(Scheme 8)。光延反転は*p*-nitrobenzoic acidを用いると高収率で目的物が得られた。現在、全合成を達成し比旋光度等を測定することで絶対構造が解明されると考えている¹⁷⁾。

2. 非直結ビステトラヒドロフランアセトゲニンの合成

2個のテトラヒドロフラン環を非直結型に持つアセトゲニン類の合成は筆者の合成がはじめてである。標的化合物として4-deoxygigantecin(**7**)を選んだ(Scheme 9~11)。この化合物は1992年McLaughlinらによって *Goniothalamus giganteus* から単離された¹⁸⁾。自身の絶対立体配置は報告されていないが、同じ植物から得られた gigantecin の絶対配置がX線結晶構造解析によって既に決定されているので、C-4以外すべて同一の立体化学を有するものと仮定してその合成研究を行った¹⁹⁾。既にのべたモノテトラヒドロフラン化合物**56**から Scheme 9の経路でビステトラヒドロフランアルコール**62**を合成した。**56**のリチウム塩を(*S*)-(−)-malic acidから得られるヨウ化物**57**でアルキル化して**58**とし、液体アンモニア中でナトリウムで還元後アセトナイドを脱保護してジオール**59**を得た。続いて、これを4段階の反応を経てエポキシド**60**へ導いた。TMS-acetyleneとのカップリング、脱シリル化によってアルコール**61**とし、メシル化後AD mix α を用いた不斉ジヒドロキシル化、塩基による環化によって目的のアルコール**62**を得た。一方、ヨードラクトン**66**は Scheme 10の方法で合成した。続いて、園頭クロスカップ

リング反応を行い、**62**と**66**を反応させて**67**を得た。最後に不飽和結合の水素添加と脱保護によって目的の4-deoxygigantecin(**7**)を得た(Scheme 11)。合成品の比旋光度(+16.0)は天然物に報告されている値(+15.5)とほぼ一致している。また、両者の¹H-NMRのデータも良く一致している²⁰⁾。

3. おわりに

バンレイシ科アセトゲニン類の合成が世界的にもほとんど報告されていなかった8年前に筆者らはこれらの合成研究に着手したが、この化合物の持つ性質などについての知識が十分でなく、合成研究の初期には様々な苦労があった。しかし、幸いにも数種の化合物の全合成を達成することができた。バンレイシ科アセトゲニン類は現在でも単離、構造決定の報告が続々と出されており、特に活性発現のメカニズムが不明であることから合成化学者や生物有機化学者の好奇心を刺激し続けている。

4. 参考文献

- 1) Leboeuf M., Cavé A., Bhaumik P. K., Mukherjee B., and Mukherjee R., *Phytochemistry*, **21**, 2783 (1982).
- 2) (a) Rupperecht J. K., Hui Y. -H., and McLaughlin J. L., *J. Nat. Prod.*, **53**, 237 (1990). (b) Fang X. -P, Rieser M. J., Gu Z. M., Zhao G. -X., McLaughlin J. L., *Phytochem. Anal.*, **4**, 27, 49 (1993). (c) Zafra-Polo, M. C., Figadère B., Gallardo T., Tormo J. R., Cortes D., *Phytochemistry*, **48**, 1087 (1998). (d) Alali F. Q., Liu X. -X., McLaughlin J. L., *J. Nat. Prod.*, **62**, 504 (1999).
- 3) Miyoshi H., Ohshima M., Shimada H., Akagi T., Iwamura H., and McLaughlin J. L., *Biochim. Biophys. Acta.*, **1365**, 443 (1998).
- 4) Mynt S. H., Cortes D., Laurens A., Hocquemiller R., Leboeuf M., and Cavé A., *Phytochemistry*, **30**, 3335 (1990).
- 5) Saad J. M., Hui Y. -H., Rupperecht J. K., Anderson J. E., Kowlowski J. F., Zhao G. -X., Wood K. V., and McLaughlin J. L., *Tetrahedron*, **47**, 2751 (1991).
- 6) (a) Makabe H., Tanaka A., and Oritani T., *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1028 (1993). (b) Makabe H., Tanaka A., and Oritani T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 1975.
- 7) White J. D., Sommers T. C., Reddy G. N., *J. Org.*

- Chem.*, **57**, 4991 (1991).
- 8) Sonogashira, K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467.
- 9) (a) Sinha S. C., Keinan E., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9369, (1993). (b) Trost B. M., Shi Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7459 (1994).
- 10) Gleye C., Duret P., Laurens A., Hocquemiller R., and Cavé A., *J. Nat. Prod.*, **61**, 576 (1998).
- 11) Hattori Y. and Makabe H., manuscript in preparation.
- 12) Cortes D., Mynt S. H., Laurens A., Hocquemiller R., Lebouef M., and Cavé A., *Can. J. Chem.*, **69**, 8 (1991).
- 13) Makabe H., Tanimoto H., Tanaka A., and Oritani T., *Heterocycles*, **43**, 2229 (1996).
- 14) Katsuki T., and Sharpless K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980).
- 15) Kolb H. C., VanNieuwenhze M. S., and Sharpless K. B., *Chem. Rev.*, **94**, 2483 (1994).
- 16) Tam V. T., Hieu P. Q. C., Chappe B., Robolt F., Figadere B., and Cavé A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **132**, 324 (1995).
- 17) Takahashi R. and Makabe H., manuscript in preparation.
- 18) Makabe H., Tanaka A., and Oritani T., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4247 (1997).
- 19) Fang X. -P., Anderson J. E., Smith D. L., Wood K. V., and McLaughlin J. L., *Heterocycles*, **34**, 1075 (1992).
- 20) Yu J. -G., Hu X. E., Ho D. K., Bean M. F., Stephens R. E., Cassady J. M., *J. Org. Chem.*, **59**, 1598 (1994).
-

Synthetic Studies on Annonaceous Acetogenins

H MAKABE

Dept. of Bioscience and Biotechnology,
Faculty of Agriculture, Shinshu University

Synthetic studies on annonaceous acetogenins, that are endemic to certain plants of *Annonaceae* and exhibit a number of interesting biological activities including cytotoxic, antitumor, pesticidal, antiinfective properties are described. I synthesized the following types of compounds: 1) monotetrahydrofuranic acetogenins (solamin, *cis*-solamin, reticulatacin, corossolin, reticulatain-1), 2) nonadjacent-bis-tetrahydrofuranic acetogenins (4-deoxygigantecin).

Key word: Annonaceous acetogenins, *Annonaceae*, Total Synthesis, Antitumor