

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07408

研究課題名(和文)パラジウム触媒によるCO挿入反応を用いた生物活性物質の合成研究

研究課題名(英文)Synthetic studies on bioactive compounds using palladium catalyzed CO insertion

研究代表者

真壁 秀文(Makabe, Hidefumi)

信州大学・学術研究院農学系・教授

研究者番号：90313840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、パラジウム触媒を用いたカルボニレーションと続く環化反応を用いて天然物合成を行なった。まずイソクマリン化合物の合成法を確立し、legioliulin と 8-hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1H-isochromen-1-one およびfusariumin 類縁体である6,8-dimethylfusariumin の合成を行った。続いて(+)-altholactoneの合成を行い、高収率で合成を達成した。一方、オイデスマン型セスキテルペン類に関しては、反応中間体としてアレン化合物を用いたが、複雑な混合物を与えたため、末端二重結合を用いて反応を検討している。

研究成果の概要(英文)：In this study, syntheses of natural products using palladium catalyzed CO insertion and cyclization were performed. As to the synthesis of isocoumarin compounds, syntheses of legioliulin, 8-hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1H-isochromen-1-one, and 6,8-dimethylfusariumin which is analogue fusariumin were accomplished. During this study, concise synthesis of (+)-altholactone was also accomplished. Next, synthetic study of eupaglabric acid which is eudesmane sesquiterpene compound was tried. Allenic triflate was chosen as a precursor of cyclic acylpalladation, however, the reaction gave complex mixture. Thus, the triflate which possesses terminal double bond was used and it gave desirable compound in 50% yield. The synthesis of eupaglabric acid is currently under way.

研究分野：生物有機化学

キーワード：天然物 生理活性物質 カルボニレーション イソクマリン ラクトン化

## 1. 研究開始当初の背景

Pd触媒を用いたCO挿入反応を経た環状アシルパラデーション反応は1990年代に多くの反応が開発されてきたが、顕著な生物活性を有する天然物合成への応用は研究代表者の報告(Makabe H. et al. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2822, Makabe H. et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 1367.)も含めてアシルパラジウム錯体を分子内の水酸基やアミノ基と反応させてラクトンやラクタムの合成を行う例が多い。しかし、研究代表者の報告(Negishi, E.; Makabe, H. et al. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1095.)にあるように本反応は①CO挿入反応後にO-エノラートによる環化反応を用いたイソクマリン化合物の合成、②環状アシルパラデーションによりデカリン骨格の合成に活用できる。天然物合成へ向けて高いポテンシャルを有する反応であるが、天然物合成への応用が極めて少ないことが課題となっている。有毒なCOを分子資源として活用するために重要な課題である。

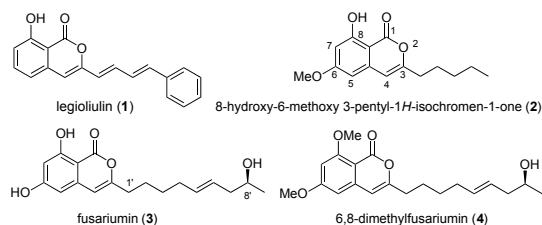
## 2. 研究の目的

研究代表者はパラジウム(Pd)触媒を用いた立体選択的な環化反応に着目して、顕著な生物活性を持つアルカロイドやポリケチドの合成を行ってきた。本研究ではCO挿入反応とそれに続く環化反応(以下環状アシルパラデーションとする)を用いて適用範囲を拡大し、様々な生物活性物質の合成研究に応用することを目的とする。研究項目は、(1)O-エノラートによる環状アシルパラデーションを用いたイソクマリン化合物の合成、(2)環状アシルパラデーションを用いたオイデスマン骨格を有するセスキテルペン化合物の合成、(3)環状アシルパラデーションとカルボパラデーションを用いた複雑な構造を有する天然有機化合物合成への展開と応用、の3つであり、COを炭素資源とした生物活性物質の新しい合成法の開発を行うものである。

## 3. 研究の方法

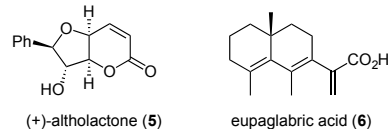
### (1) O-エノラートによる環状アシルパラデーションを用いたイソクマリン化合物の合成

本研究ではPd触媒を用いたCO挿入と環化反応を用いて *Legionella dumoffii* より単離された legioliulin (1)、*Tessmannia densiflora* より単離された 8-hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1*H*-isochromen-1-one (2) および *Fusarium sp* より単離された fusariumin (3) の類縁体である 6,8-dimethylfusariumin (4) の合成を行った。



### (2) 環状アシルパラデーションを用いたポリケチドとテルペン化合物の合成研究

アシルパラデーションを用いた天然物合成の応用例はラクトンやラクタムの合成が多いが、6員環であるδ-ラクトンに関しては必ずしも収率が良いわけでない。そこで本研究では反応条件を精査し、条件の最適化を図るとともにα-ピロン化合物の合成を行った。また、環状アシルパラデーションを用いたセスキテルペンの合成へ向けて条件検討も行った。標的化合物は(+)-altholactone (5)、および eupaglabric acid (6) である。

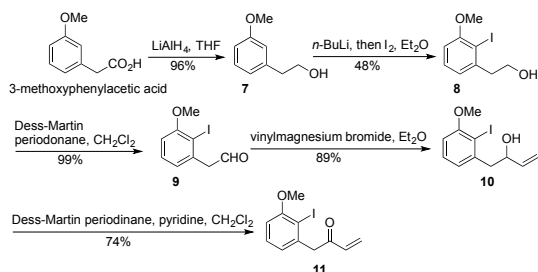


## 4. 研究成果

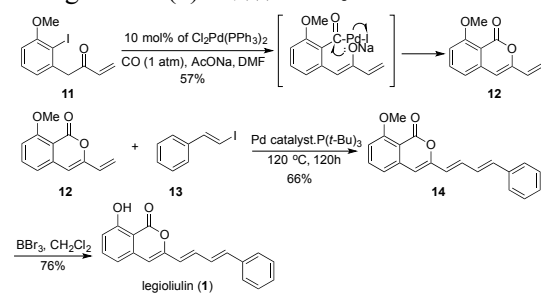
### (1) O-エノラートによる環状アシルパラデーションを用いたイソクマリン化合物の合成

#### ① Legioliulin (1) の合成

Legioliulin (1) は、*Legionera dumoffii* より単離されたイソクマリン化合物である。3-Methoxyphenylacetic acid を出発物質として用い、カルボン酸をアルコールに還元し、続いてオルト位にヨウ素を導入して 8 を得た。化合物 8 の一級水酸基をアルデヒドに酸化した後、ビニルマグネシウムブロミドと反応させ 10 を得た。化合物 10 の2級水酸基を酸化してアシルパラデーション前駆体である 11 を合成した。

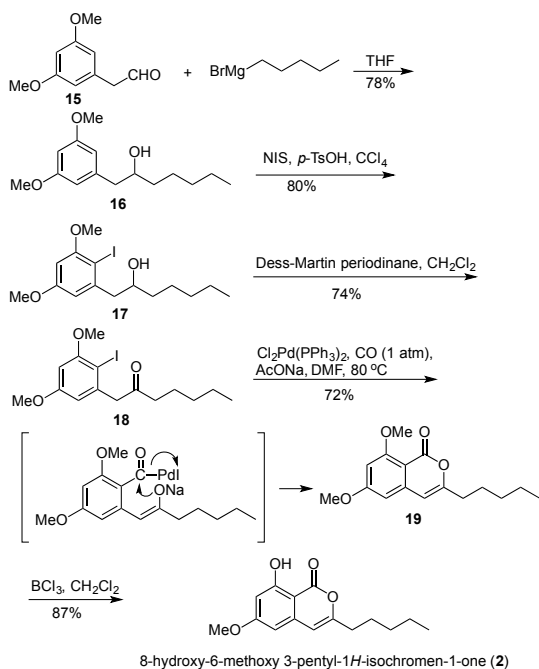


続いて化合物 11 に対してアシルパラデーション反応を行った。種々条件を検討した結果、酢酸ナトリウムを塩基として用い、溶媒を DMF としたところ 57% で目的物が得られた。次に、(1*E*)-1-iodostyrene 13 との Heck 反応を検討した。その結果、リガンドとして  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ 、塩基として炭酸セシウムを用い、収率 66% で目的物 14 が得られた。最後に  $\text{BBr}_3$  によりメチルエーテルを除去し legioliulin (1) を合成した。



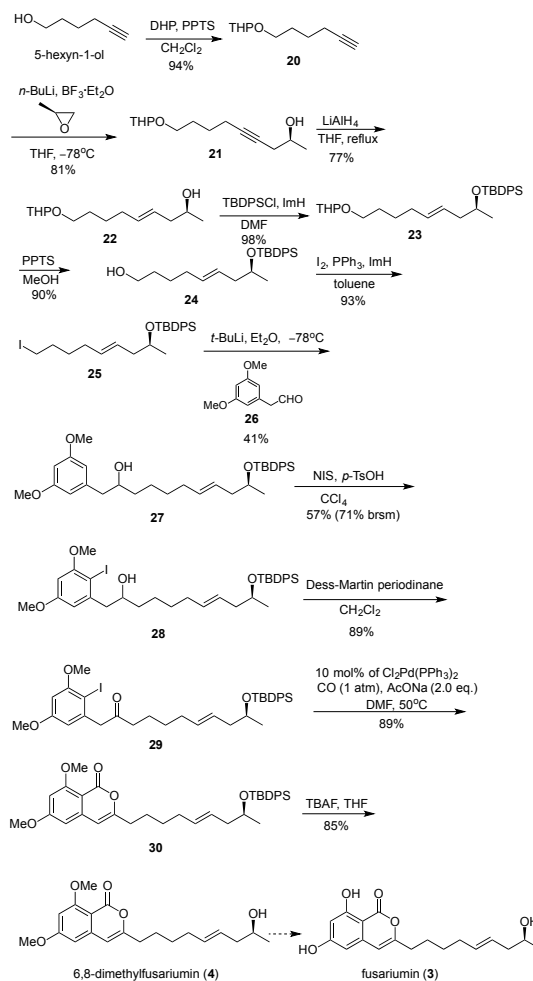
②8-Hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1*H*-isochromen-1-one (**2**)および fusariumin (**3**)の類縁体である 6,8-dimethylfusariumin (**4**)の合成

8-Hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1*H*-isochromen-1-one (**2**)は、2009年に *Tessmannia densiflora* より単離された。一方、fusariumin (**3**)は2011年に *Fusarium* sp. より単離されている。8-Hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1*H*-isochromen-1-one (**2**)の合成は、3,5-dimethoxyphenylacetic acid より数工程で調製したアルデヒド **15** を出発物質として開始した。アルデヒド **15** と pentylmagnesium bromide との Grignard 反応により **16** を合成した。化合物 **16** に対してベンゼン環のオルト位にヨウ素を導入して **17** とした後、2級水酸基を Dess-Martin 試薬で酸化し、**18** を得た。続いてアシルパラデーション反応を行ったところ収率 72%で目的物が得られた。最後に 8 位のメチルエーテルの脱保護を行い、8-hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1*H*-isochromen-1-one (**2**)を合成した。



一方、6,8-dimethylfusariumin (**4**)の合成は 5-hexyn-1-ol を出発物質として開始した。5-Hexyn-1-ol の 1 級水酸基を THP エーテル **20** とし、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 存在下で **20** のリチウムアセチリドと (*S*)-2-methyl oxirane を反応させ **21** を得た。続いて三重結合を二重結合に還元後、2 級水酸基を TBDPS エーテルとして **24** を得た。THP エーテルの脱保護、1 級水酸基をヨウ素化して **25** とした後にリチオ化し、アルデヒド **26** と反応させて **27** を得た。化合物 **27** のベンゼン環のオルト位にヨウ素を導入後、2 級水酸基を酸化して **29** を合成した。化合物 **29** に対してアシルパラデーション反応を行ったところ、89%で目的物を得た。続いて TBDPS エーテルを脱保護し、6,8-dimethylfusariumin (**4**)の合

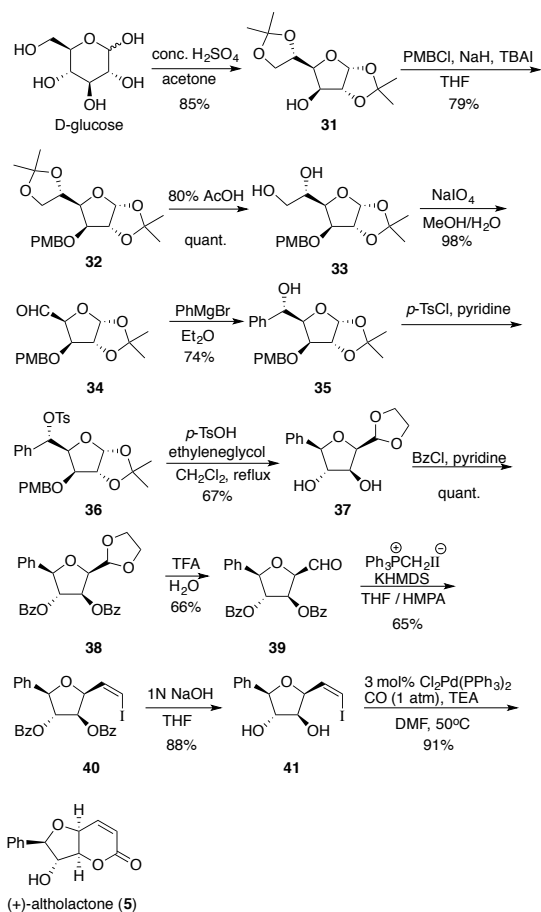
成を行った。現在、この化合物から fusariumin (**3**)への変換を検討している。



## (2) 環状アシルパラデーションを用いたポリケチドとテルペン化合物の合成研究

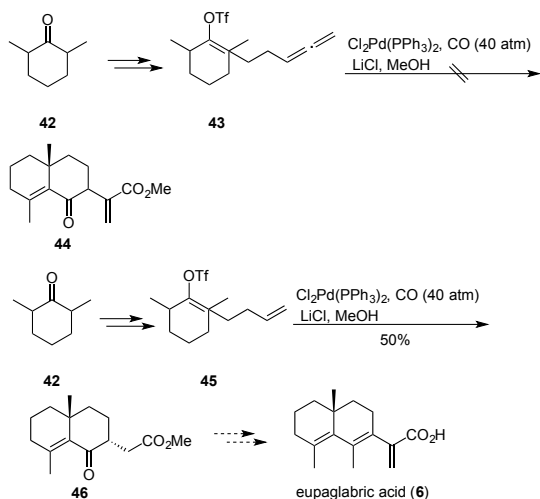
### ①(+)-Altholactone (**5**)の合成

(+)-Altholactone (**5**)は、1997年にバンレイシ科植物 *polyalthea* 種の植物より単離され、 $\gamma$ ,  $\delta$  位が光学活性な  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\delta$ ラクトン環を有している。本研究では環状アシルパラデーションによる  $\delta$ ラクトン環構築を鍵反応として合成を行なった。D-グルコースを出発物質として 1,2-ジオールをアセトニドで保護し、2 級水酸基を PMB 基で保護して **32** を得た。続いて選択的なアセトニド基の脱保護を行い、生じた 1,2-ジオールを過ヨウ素酸により開裂し **34** を得た。続いて Grignard 反応によりフェニル基を導入し、生じた 2 級水酸基をトシラートとした。その後エチレングリコール存在下で酸処理を行い、**37** を合成した。**37** の水酸基をベンゾイル化した後にアセタールの脱保護をし、**39** を得た。アルデヒド **39** に対して Wittig 反応を行い、環化前駆体である **41** を合成した。**41** に対して環状アシルパラデーション反応を行うと高収率で (+)-altholactone (**5**)を得ることができた。本研究の過程で、7 位の立体異性体である (+)-7-*epi*-altholactone も合成することができた。



## ②Eupaglabric acid (6)の合成研究

Eupaglabric acid (6)はブラジル産の植物より単離されたセスキテルペンである。本研究では環状アシルパラデーションを用いて合成研究を行った。2,6-ジメチルシクロヘキサノン **42** を出発物質としてアレンを含むトリフラート **43** に導き、環状アシルパラデーション反応に供した。しかしながら、反応性が高すぎるためか複雑な混合物を与えた。従って、末端二重結合を含む化合物 **45** を用いて約50%で環化体 **46** を得た。現在触媒のリガンドにおける条件検討を行い、収率の向上を図るとともに eupaglabric acid (6)の合成を検討している。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- Asai, M.; Hattori, Y.; Makabe, H.\* "Synthesis of Isocoumarin Compounds, 8-Hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1H-isochroman-1-one and Fusariumin Analog Using Palladium-catalyzed Carbonylation Trapping with *O*-Enolate, *Heterocycles* **2017**, *94*, 1542-1553. DOI: 10.3987/COM-17-13746  
査読あり
- Asai, M.; Hattori, Y.; Makabe, H.\* Synthesis of legioliulin, a fluorescent isocoumarin compound, isolated from *Legionella dumoffii* using cyclic acylpalladation and Heck reaction, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3942-3944.  
DOI: doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.07.064  
査読あり

[学会発表] (計 2 件)

- 浅井 将貴, 武本 夕貴子, 服部 恭尚, 真壁 秀文, 「パラジウム触媒を用いた環化反応によるピペリジンアルカロイドとイソクマリン化合物の合成研究」, 第 59 回天然有機化合物討論会, 2017 年
- 浅井将貴, 服部恭尚, 真壁秀文, 「Pd 触媒による一酸化炭素挿入反応を用いたイソクマリン化合物 legioliulin の合成研究」, 日本農芸化学会中部支部 第 177 回例会, 2016 年

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

真壁 秀文 (MAKABE HIDEFUMI)  
信州大学・学術研究院農学系・教授  
研究者番号: 90313840

(2) 連携研究者

藤井 博 (FUJII HIROSHI)  
信州大学・学術研究院農学系・教授  
研究者番号: 90165340