

受賞者

高須 清誠

京都大学大学院薬学研究科薬品合成化学分野

研究テーマ

多置換スピロ型シクロプロパンの実践的合成法の開発と創薬研究への応用

### 1. はじめに

シクロプロパン環などの小員環を含む化合物には、その開環反応が契機となり薬理活性を発現する生理活性物質が知られている。例えば、ツキヨダケ (*Clitocybe illudens*) から単離されるセスキテルペン・イルジン類、及び *Strepsmyces* 属の菌が生産するデュオカルミシン類は、部分構造としてシクロプロパンを含むスピロ環構造を有し、強い抗菌活性や抗腫瘍活性を示すことが知られている。イルジンの生合成に着目すると、前駆体であるプロトイルダン骨格に含まれるシクロブタン環が環縮小転位することによりスピロ型シクロプロパンが構築される (Figure 1)。我々は、この生合成機構<sup>1</sup>において四員環からより不安定な三員環へ転位が進行している点に興味を持ち、合成化学的に模倣できれば生理活性化合物の重要部分構造となりうるスピロ型シクロプロパン環形成の新たな方法が開発できるものと考えた。

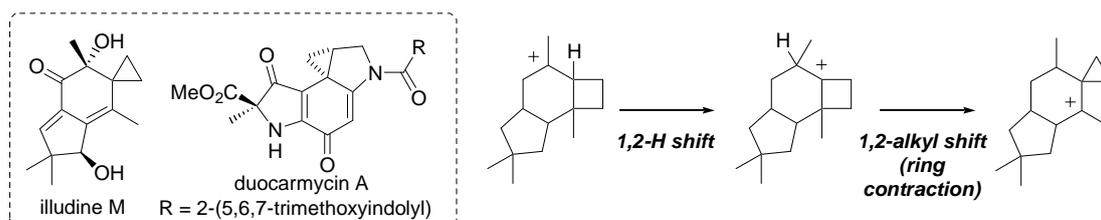


Figure 1. Natural products containing spiro[2,4]octane skeleton and a proposed biosynthetic route to illudines

### 2. 方法

シクロブタンからシクロプロパンに転位させる方策として、基質に縮環構造を導入することでカルボカチオンの不安定性を増し、なおかつ、原料系のひずみエネルギーを与えることができると考えた。即ち、双環性縮環シクロブタノールの核間位の水酸基を脱離させてカチオンを発生させることができれば、環縮小転位反応が進行し目的のスピロ化合物が生成すると考えた。計算化学的手法 (PM3) を用いて予測したところ、その仮定は支持されることを確認した (Figure 2)。原料となる双環性縮環シクロブタノールは、著者がすでに開発したシリルエノールエーテルの触媒的 [2 + 2] 環化付加反応<sup>2</sup>を利用して合成できる。

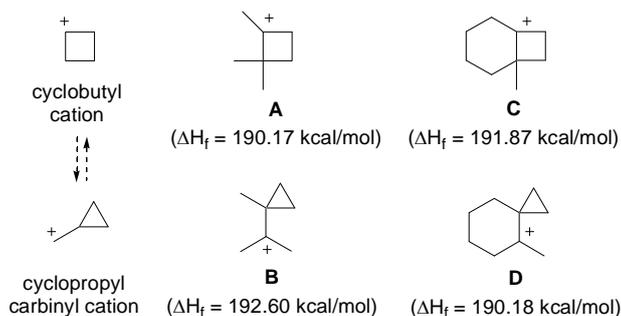
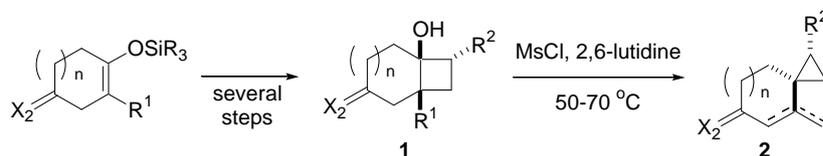


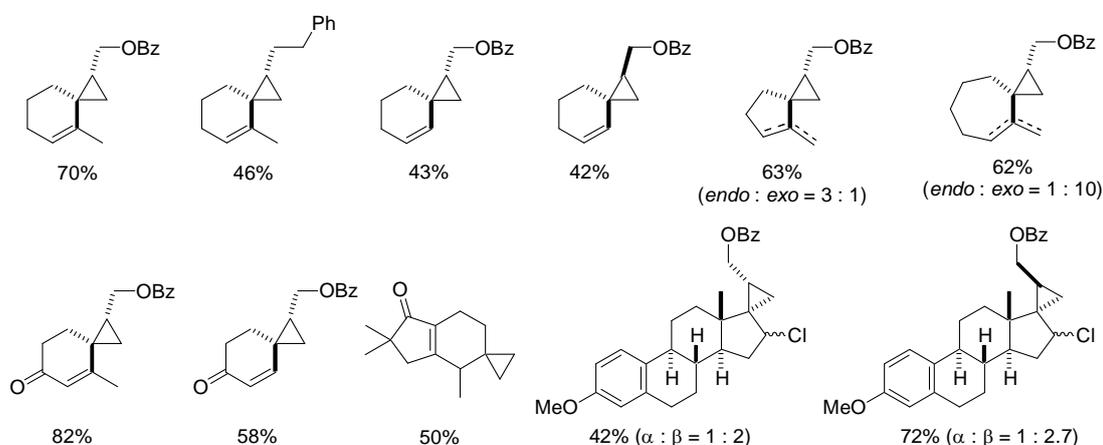
Figure 2. PM3 calculated heat of formation of tertiary cyclobutyl cations A,C and cyclopropylcarbiny cations B,D.

### 3. 結果と考察

基質となる縮環シクロブタノール **1** は、シリルエノールエーテルから4段階にて合成した。反応条件を検討した結果、基質 **1a** に対してアミン存在下塩化メタンシルホニル (MsCl) で処理したところ、目的のスピロ[4.2]オクテン **2a** が単一のジアステレオマーとして得られた。なお、**2a** の構造は NOESY により決定した (Scheme 1)。また、本反応で得られたスピロシクロプロパン化合物を Figure 3 に示す。



**Scheme 1.** Synthesis of spirocyclic compounds by ring contraction reaction of **1**  
(**1a**, **2a**: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>OBz, X = H)

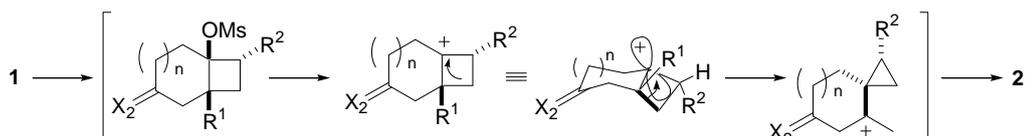


**Figure 3.** Scope of ring contraction rearrangement.

本反応の基質一般性を調べたところ、以下のことが明らかとなった。

- ・ シクロブタンと縮環している環の員数は、転位反応の反応性や収率自体にはあまり影響しない。
- ・ 単環性シクロブタノールでは、同様の条件では全く転位が進行しなかった。
- ・ 核間位にメチル基をもたない基質では、収率が低下した。
- ・ 転位は立体特異的に進行するが、反応速度は基質のコンフォメーションに依存した。
- ・ カルボニル基およびエステル結合が共存しても反応は進行した。

以上の結果をもとに、推定反応機構を考察した (Figure 4)。基質 **1** は水酸基のメシル化後、脱離が起こり核間位にカルボカチオンが生じる。生じたカルボカチオン中間体のひずみを解消するために転位が進行し、シクロプロピルカルベニウムカチオンが生成すると考えられる。最後に、脱プロトン化が起こり二重結合が形成されて目的物 **2** が得られる。鍵となる転位では、カチオンの空の p 軌道と最も重なる  $\sigma$  結合をもつ置換基が転位すると考えられる。基質の X 線結晶構造解析では、シクロブタン環に含まれる C-C 結合が脱離する水酸基のアンチ方向に位置していることから、スピロ型シクロプロパンが選択的に形成されることが説明できる。一方、X 線結晶解析により転位にかかわる C-C 結合が脱離する水酸基と直行するコンフォメーションをもつ基質では、全く転位反応が進行しないことも明らかになった<sup>3</sup>。



**Figure 4.** A proposed reaction mechanism for the ring contraction reaction of **1** into **2**

#### 4. 結論

我々は、天然物の生合成機構をモチーフとして四員環からよりひずみの大きな三員環への環縮小転位反応を開発し、スピロ型シクロプロパンを立体選択的に合成することに成功した。本反応は様々な置換基を有する縮環型シクロブタノールに適用可能であり、種々の基質での検討結果から本反応の詳細な反応機構を明らかにした。得られた化合物の生理活性評価を行ったところ、DNA切断活性を示す化合物が見出された。現在、さらなる検討を継続中である。

#### 5. 発表論文、参考文献

- 1) W. A. Ayer, L. M. Browne, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2199-2248.
- 2) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668-3669.
- 3) K. Takasu, Y. Nagamoto, Y. Takemoto, submitted.

#### 6. 謝辞

本研究遂行にあたりご援助いただきました財団法人病態代謝研究会に厚く御礼申し上げます。本研究は京都大学大学院薬学研究科・薬品分子化学分野で行われたものであり、竹本佳司教授ならびに関係の学生諸氏に深謝いたします。