

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21106010

研究課題名(和文) 新たな集積合成手法に基づく多環性生物活性天然物の短段階全合成

研究課題名(英文) Concise Total Synthesis of Polycyclic Bioactive Natural Products Based on New Integrated Reactions

研究代表者

谷野 圭持(Tanino, Keiji)

北海道大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40217146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 27,000,000円、(間接経費) 8,100,000円

研究成果の概要(和文)：複雑な構造を有する天然物の合成には多工程の変換を要する非効率性が残されており、この問題の解決には単位構造を一挙に連結する「同一時空間反応集積化」が有効である。付加環化反応は環骨格構築における反応集積化であり、[4+2]型反応による6員環構築法は広く用いられてきたものの、中員環を構築する高次付加環化反応の開発は遅れていた。本研究課題では、アセチレンジコバルト錯体の特性を利用した基質設計を行い、[6+2]型や[6+4]型などの新規高次付加環化反応の開発に成功した。さらに、7, 8, 9, および10員環炭素骨格を有する天然物の合成研究においてこれら新反応の実用性を検証した。

研究成果の概要(英文)：In connection with the research directed toward total synthesis of polycyclic natural products, we became intrigued with higher order cycloaddition approach for constructing medium-sized carbocycles. The use of a dicobalt acetylene complex possessing a leaving group and a nucleophile moiety was effective for achieving the [6+2], [6+4], and [5+2] cycloaddition reactions. These cascade reactions proceed through generation of a dicobalt hexacarbonyl propargyl cation, intermolecular addition (Nicholas reaction), followed by intramolecular cyclization. The results led us to explore applications of these new cycloaddition reactions in total synthesis of natural products containing seven, eight, nine, or ten-membered carbocycles.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機化学 集積合成手法 付加環化反応

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 自然界には、様々な員数の炭素環が互いに縮合し、多様な官能基を有する多環性天然物が数多く存在する。それら天然物の全合成研究は、新規分子変換法と合成方法論の開発を促し、有機合成化学に飛躍的な発展をもたらしてきた。その意義は学術面に留まらず、社会的な要請にも応えるものである。すなわち、世界的に競われた抗がん剤タキソールの全合成研究が半合成品の大量供給を可能とし、医薬品としての実用化に道を拓いた例や、海産天然物ハリコンドリノBの構造をモチーフとして抗がん剤エリブリンが開発された例が挙げられる。

(2) しかしながら、複雑な構造を有する生物活性天然物の合成には、多工程の変換を要する非効率性が残されており、その量的供給を阻んできた。この問題を解決するためには、それらに共通して含まれる単位構造を効率的に供給し、それらを目的に応じて相互に連結する「集積合成手法」の開発が必要である。

環状化合物の集積合成法に対応するのが付加環化反応であり、[4+2]付加環化反応のDiels-Alder反応は、最も有力な6員環構築法として天然物合成にも広く用いられてきた。

(3) 一方、より大きな炭素環を構築する高次付加環化反応の開発は遅れており、天然物合成への利用も限られている状況であった。7員環炭素骨格構築法に関しては、共役ジエンとアリルカチオン種との[4+3]付加環化反応と、ペンタジエニルカチオン種とオレフィンとの[5+2]型反応の2通りが知られている。これらはDiels-Alder反応と同様な[4π+2π]型の反応であり、高い選択性の発現も期待される。しかしながら、[4+3]型付加環化反応が天然物合成への応用を含む広範な研究の対象となってきたのと対照的に[5+2]型付加環化反応の報告は従来限定されていた。

(4) これは、ペンタジエニルカチオンの幾何配置をシス型に固定することが困難である上に、分子内環化による5員環生成が避け難いという問題点のためと思われる。この問題に対して筆者らは、ペンタジエニルカチオンの等価体として新たな5炭素ユニットを設計し、エノールシリルエーテルとの[5+2]型付加環化反応を開発した。本反応の成功の鍵は、シスオレフィン類似の折れ曲がり構造をとりながらも、140°前後の大きい結合角を有するアセチレンジコバルト錯体を採用した点にある。これにより、5炭素ユニットの分子内環化による5員環形成が抑制され、7員環が選択的に構築されることになる。

## 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、筆者が見出した高次付加環化反応を7員環より大きな炭素環の構築に発展させること、および開発された新反応を多環性生物活性天然物の全合成に活用し、中員環骨格の集積合成手法として確立することにある。

具体的には、スクロレフィチンA、サナダオール、タクスシン等を標的化合物として設定し、それらの効率的全合成を目指すこととした。これらの天然物は、酸素官能基を含む10員環、7員環および8員環を含んでおり、この中員環部の立体選択的構築に各々[6+4]、[5+2]、および[6+2]型付加環化反応を適用する計画である。

## 3. 研究の方法

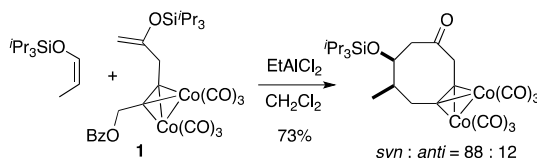
(1) 高次付加環化反応の開発に関しては、5炭素ユニットのホモログを6炭素ユニットとして用いると共に、エノールシリルエーテル以外のカップリングパートナーを検討することとした。具体的には、エノールシリルエーテルと同様に電子豊富な性質を有するフランに着目し、これを4炭素ユニットとして用いる[n+4]型付加環化反応を検討する。

(2) 上記の高次付加環化反応が確立された後、中員環を有する天然物スクロレフィチンA、サナダオール、タクスシン等の全合成研究に着手する。

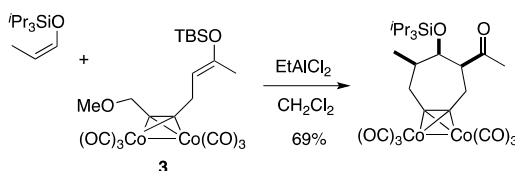
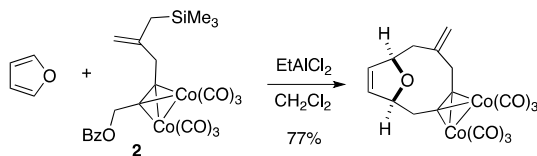
## 4. 研究成果

### (1) 新規[6+2]、[6+4]、および[5+2]型付加環化反応の開発

まず、以下に示す6炭素ユニット1とエノールシリルエーテルの[6+2]型付加環化反応を検討し、反応集積手法による8員環構築法を開発した。

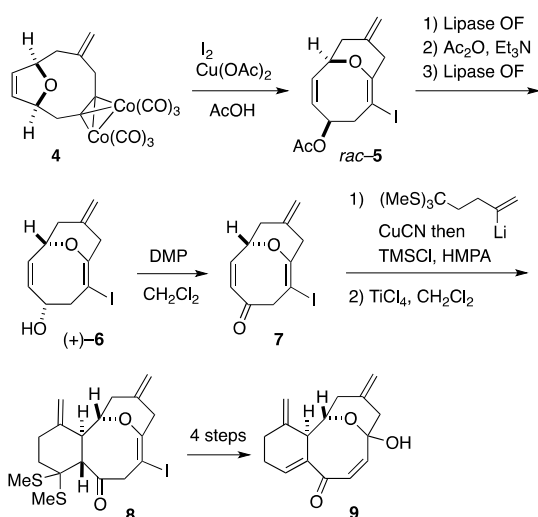


次に1とフランの[6+4]型付加環化反応を検討したところ、目的物の収率は中程度であったが、6炭素ユニット2を用いることで大幅な収率の向上が見られた。さらに、5炭素ユニット3を用いる別モードの[5+2]型付加環化反応を検討し、3つの連続する不斉中心を有する7員環の立体選択的構築法を見出した。

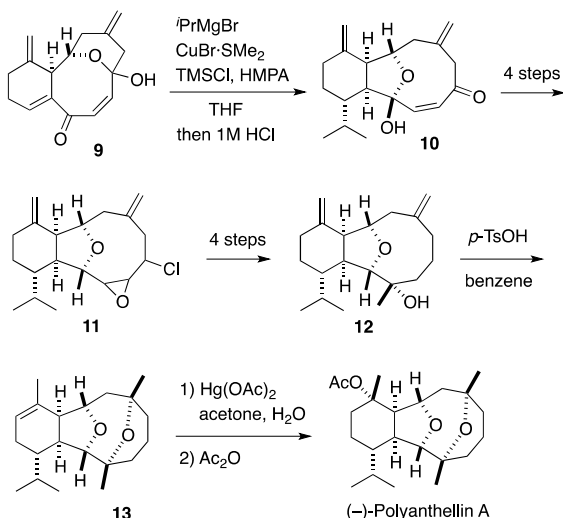


## (2) [6+4] 型付加環化反応を鍵とするポリアンテルインの全合成

抗マラリア原虫活性を示すクラジエリントルペノイドである (-)-ポリアンテルイン A の全合成を行った。まず、[6+4] 型付加環化反応で得たコバルト錯体 4 の脱錯体化を検討し、渡環酸素の転位を伴う特異なヨウ素化反応を見出した。生じた酢酸エステル 5 をリパーゼによる速度論的光学分割を経て光学活性ケトン 7 に変換した。エノン 7 に対する有機銅試薬の立体選択的共役付加反応および分子内環化反応を経て 6 員環を構築し、得られたジチオアセタール 8 を 4 工程でジエノン 9 へ変換した。

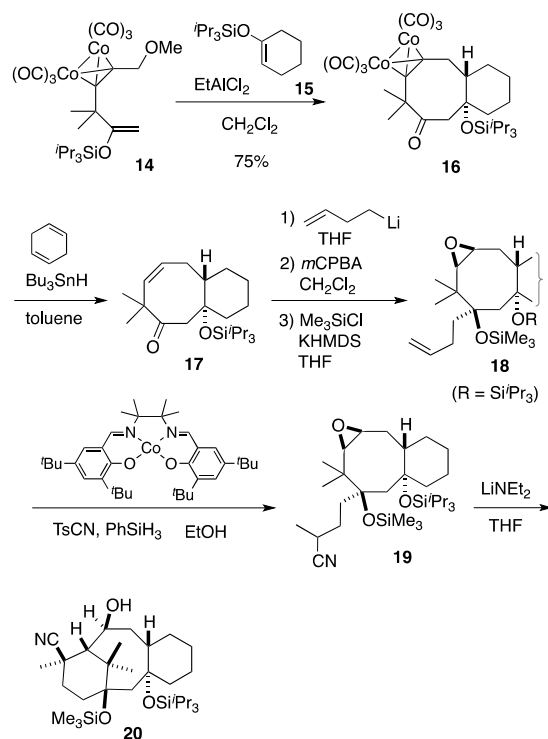


銅触媒存在下、Grignard 試薬を共役付加させて立体選択的にイソプロピル基を導入後、希塩酸で処理するとラクツール部の異性化が進行し、クラジエリン骨格を有する化合物 10 が得られた。エポキシド 11 の開環を経て合成した 3 級アルコール 12 を酸処理し、渡環エーテル部の構築と 6 員環上の二重結合の異性化を行った。最後にアルケン 13 のオキシ水銀化反応を経て (-)-ポリアンテルイン A の不斉全合成に成功した。



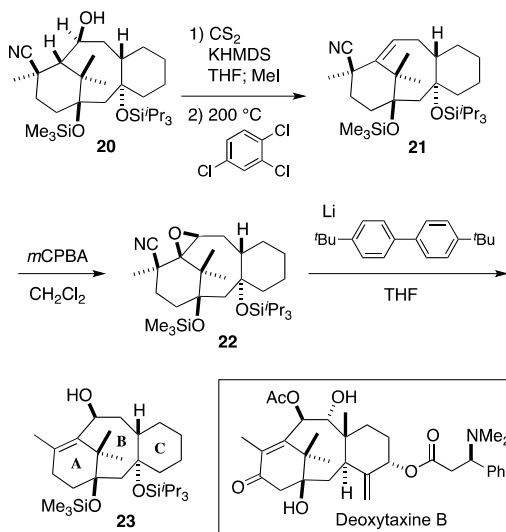
## (3) [6+2] 型付加環化反応を鍵とするタキサン類の全合成研究

アセチレンジコバルト錯体 14 とエノールシリルエーテル 15 の [6+4] 型付加環化反応を基盤として、イチイ科植物に含まれるジテルペノイドであるタキサン類のモデル化合物の集積合成に成功した。環化体 16 の脱錯体化反応により得たアルケン 17 を、ケトンへの立体選択的付加反応とオレフィン部の立体選択的酸化反応を経てエポキシド 18 に変換した。末端アルケンのヒドロシアノ化反応により得たニトリル 19 を塩基処理すると分子内環化が進行し、A 環部が構築された。



タキサン骨格に特有な A 環部の歪んだ橋頭位二重結合は、一般に導入困難とされているが、本研究ではシアノ基の特性に着目して、以下の新たな変換法を開発した。

すなわち、Chugaev 法を用いてアルコール 20 をアルケン 21 に変換後、エポキシド 22 に酸化して lithium 4,4'-di(*t*-butyl)biphenylide で処理することにより、シアノ基の還元除去とエポキシドの開環が一挙に進行し、タキサン骨格を有するモデル化合物 23 の合成が達成された。この化合物は、タキサンテルペノイドの一種である Deoxytaxine B と共通の構造を有しており、全合成への応用に必要な知見を得ることができた。



## 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 29 件)

Synthetic Studies on Taxanes: Construction of the Tricyclic Skeleton on the Basis of a [6+2] Cycloaddition Reaction, R. Hanada, K. Mitachi, and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **55** (5), 1097-1099 (2014). 査読有

DOI: [10.1016/j.tetlet.2013.12.096](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.12.096)

Total Synthesis of Zoanthamine Alkaloids, F. Yoshimura, K. Tanino, and M. Miyashita, *Acc. Chem. Res.*, **45** (5), 746-755 (2012). 査読有

DOI: [10.1021/ar200267a](https://doi.org/10.1021/ar200267a)

Direct Synthesis of Fluorescent 1,3a,6a-Triazapentalene Derivatives via Click-Cyclization-Aromatization Cascade Reaction, K. Namba, A. Osawa, S. Ishizaka, N. Kitamura, and K. Tanino, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, (8), 11466-11469 (2011). 査読有

DOI: [10.1021/ja203917r](https://doi.org/10.1021/ja203917r)

Total Synthesis of Solanoelepin A, K. Tanino, M. Takahashi, Y. Tomata, H. Tokura, T. Uehara, T. Narabu, and M. Miyashita, *Nature Chem.*, **3**, (6), 484-488 (2011). 査読有

DOI: [10.1038/nchem.1044](https://doi.org/10.1038/nchem.1044)

Formal [6+4] Cycloaddition of a Dicobalt Acetylene Complex with Furan Derivatives, K. Dota, T. Shimizu, S. Hasegawa, M. Miyashita, and K. Tanino, *Tetrahedron Lett.*, **52**, (8), 910-912 (2011). 査読有

DOI: [10.1016/j.tetlet.2010.12.063](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.12.063)

### 〔学会発表〕(計 22 件)

新しい高次付加環化反応を基盤とする天然物合成, 谷野圭持, 理研セミナー「未来に繋ぐ天然物合成化学」, 2013.5.13, 豊中.

新しい縮環骨格構築法を基盤とする高次構造天然物の全合成, 谷野圭持, 日本化学会第 93 春季年会, 2013.3.22-25, 草津.

Design, Tactics, and Findings in Natural Product Synthesis, K. Tanino, The Nagoya Medal of Organic Chemistry 2011, 2011.11.14, Nagoya.

Total Synthesis of Solanoelepin A, K. Tanino, 22nd French-Japanese Symposium of Medicinal and Fine Chemistry, 2011.9.14, Rouen.

Asymmetric Total Synthesis of Solanoelepin A, K. Tanino, NTU-JSPS Joint Symposium "Recent Advances in Organic Syntheses", 2011.8.1, Singapore.

### 〔図書〕(計 1 件)

ゾアンタミン系アルカロイドの全合成, 宮下正昭; 谷野圭持; 吉村文彦. 天然物全合成の最新動向; 北泰行 監修. シーエムシー出版, 東京, 2009; 第 13 章, pp 191-212.

### 〔その他〕

ホームページ等

<http://barato.sci.hokudai.ac.jp/~oc2/>

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

谷野 圭持 (TANINO KEIJI)

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号: 40217146