

令和元年6月17日現在

機関番号：12101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K05493

研究課題名(和文)新規アリール化の開発を基盤とするマクロ環状天然有機化合物の合成

研究課題名(英文) Synthesis of macrocyclic natural products

研究代表者

佐藤 格 (Sato, Itaru)

茨城大学・理工学研究科(理学野)・教授

研究者番号：80318196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ペプチド鎖共存下でも問題なく行うことが可能な汎用的なアリールエーテル形成法を確立した。この手法を鍵反応として細胞の有糸分裂阻害剤であり、第3級アルコールとアリール基との間にエーテル結合を有するマクロ環状天然物ウスチロキシニンDについてその全合成を達成することができた。一方で環内の芳香環の回転阻害に由来する軸不斉を有する(+)-メチルガレオンについて、外部不斉源を利用してエナンチオ選択的な環化を試み、高い選択性を発現することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬として臨床に用いられているタキソールと同様、有糸分裂阻害剤活性を有する環状ペプチドであるウスチロキシニンの全合成は医薬のリード化合物の合成として社会的意義を有する。またこの合成の過程で明らかにすることができた十分に温和な条件下でのアリールエーテル形成法の確立は、多官能基性の天然物合成を行う上で問題となるアリールエーテル形成を、合成の最初ではなく最終段階に行うことを可能にしたものであり、学術的にも重要な意義を持つ

研究成果の概要(英文)：Convenient and reliable method for aryl ether formation was developed. By using this methodology, a macrocyclic bioactive natural product, ustiloxin D was successfully synthesized.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：天然物合成 有機合成化学 ウスチロキシニン アリールエーテル形成 ガレオン

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 分子内にアリールエーテルもしくはジアリールエーテルを有する環状ペプチドやマクロライドは天然において普遍的に存在する化合物群である。重要な生理活性を示す化合物も多く、例えばバンコマイシンは抗生物質として臨床応用されている。その合成の際には有用なジアリールエーテル形成法¹⁾として電子不足な芳香属ハライドに対する S_NAr 型の手法が見直された。また、遷移金属を用いた芳香環のヘテロ官能基化の発展に伴い、芳香属ハライドに対する改良型Ullmann反応が精力的に研究されてきている。しかし、これらの条件は強塩基の使用や加熱の必要性から限られた基質にのみ有効であり、²⁾特に天然の生理活性物質にみられる電子豊富な芳香環を直接エーテル化する手法として最良の解答ではないと考えられる。

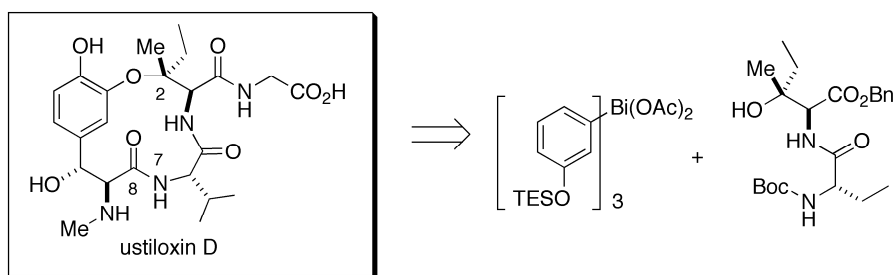
(2) ウスチロキシン類は細胞の有糸分裂阻害活性を示す特異な環状ペプチドであり、アリール基を環内に持つ剛直な13員環部が生理活性発現に重要な役割を果たしていることが知られている。これまでに2グループにより全合成が成されているが、いずれもアリールエーテルは極めて単純な構造を持つ合成の最初期に行っておりアミノ酸残基導入後の第3級アルコールのアリールエーテル化は達成出来ていない。³⁾

2. 研究の目的

本研究ではジアリールエーテルもしくはアリールエーテルによりマクロ環構造を形成している生理活性天然物の新規合成戦略を提案し、その全合成を行う。誘導体合成も視野に入れた一般性の高い合成法として、電子豊富な芳香族の直接的なエーテル化法を確立する。具体的な合成標的としてチュープリンの重合阻害剤であり第3級アルコールのアリールエーテルを持つ環状ペプチドであるウスチロキシン類の合成を行う。ジアリールエーテル型マクロリドの形成手法として、やはり合成後期でのジアリールエーテル形成を実現すべくジアリールエーテル形成によるマクロ環化について実現の可能性を探る。

3. 研究の方法

我々は予備的実験として既にバートン・向山らによって報告された5価フェニルビスマス⁴⁾を有機メタロイド種として用いるフェニルエーテル化⁴⁾に着目して検討を行い、電子豊富な芳香環を有するアリールビスマスを用いた場合でも第3級アルコールのエーテル化が常温で進行することを明らかにしている⁵⁾。これをさらに発展させ、下図に示すようにペプチド鎖を損なうことなく可能なアリールエーテル結合形成を実現、この手法を鍵としたウスチロキシンの全合成を達成する。またジアリールエーテル形成によるマクロ環形成手法⁶⁾の一つの到達点として軸不斉を有する環状天然物の合成手法として外部不斉源を用いた高エナンチオ選択的環化反応を実現する。



4. 研究成果

(1) 温和な条件下で行うことが可能なアリールエーテル形成法の開発

第3級アルコールとトリアリールビスマスの反応によるアリールエーテルの形成反応を検討した結果、この手法を確立することができた。三価ないし五価のビスマス試薬を用いて常温でアリールエーテルを形成することができる。上図ペプチドに対する反応を詳しく検討してもアミノ酸の異性化は全く確認されず、多官能基性天然有機化合物の合成の後期過程に利用することもできる極めて有用な反応であると結論づけることができる。

(2) ウスチロキシン D の全合成

確立したアリールエーテル形成法を適用することによりウスチロキシン D の全合成を実現することができた。有用な生理活性を有するこの化合物の全合成の達成としての意義のみならず、類縁のシクロペプチド型天然物の合成に向けて、合成後期過程でのアリールエーテル形成という新たな方向性を提供できた点も重要な成果である。

(3) 高エナンチオ選択的なジアリールエーテル形成による環化反応

一方でジアリールエーテルを分子内に有する天然物は数多く存在する。ジアリール形成とマクロ環化同時に実現することができれば革新的な合成手法となり得る。そこで芳香環の回転阻害による軸不斉を有する天然物である(+)-メチルガレオンを合成標的としてこの合成戦略の実現を目指した。Evansらのジアリールエーテル形成法を改良し、外部不斉源を加えることでエナンチオ選択的な環化を実現できないかと検討を行った。検討の結果、最高93:7という極めて高い選択性で(+)-メチルガレオンを得ることができた。本手法の汎用性については現在適用範囲を広げながら確認を行っている。

<引用文献>

- 1) Review: S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- 2) 例えば, T. Laib, J. Zhu, *Synlett*, **2000**, 1363.
- 3) a) P. Li, C. D. Evans, Y. Wu, B. Cao, E. Hamel, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2351. b) T. J. Wandless, A. M. Sawayama, H. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6864.
- 4) a) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamisi, C. Pichon, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3619. b) K. Ikegai, K. Fukumoto, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 612.
- 5) S. Harada, D. Hayashi, I. Sato, M. Hirama, *Synlett*, **2012**, *23*, 405.
- 6) T. Yoshino, I. Sato, M. Hirama, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4290

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

- 1) Two-Pot Synthesis of Chiral 1,3-syn-Diols through Asymmetric Organocatalytic Aldol and Wittig Reactions Followed by Domino Hemiacetal/Oxy-Michael Reactions, Yujiro Hayashi, Takanobu Saitoh, Hiromu Arase, Genki Kawauchi, Yasuharu Shimasaki, Itaru Sato, *Chem. Eur. J.* **24**, 4909-4915 (2018), DOI:10.1002/chem.20170593, 査読有.
- 2) Prolinate Salt as a Catalyst in the *syn*-Selective, Asymmetric Mannich Reaction of Alkynyl Imine, Yujiro Hayashi, Tatsuya Yamazaki, Genki Kawauchi, Itaru Sato, *Org. Lett.* **20**, 2391-2394 (2018), DOI:10.1021/acs.orglett.8b00728, 査読有.
- 3) Point-to-Point Ultra-Remote Asymmetric Control with Flexible Linker, Tsuneomi Kawasaki, Yasuyuki Ishikawa, Yoshihiro Minato, Takashi Otsuka, Shigeru Yonekubo, Itaru Sato, Takanori Shibata, Arimasa Matsumoto, Kenso Soai, *Chem. Eur. J.* **23**, 282-285 (2017), DOI:10.1002/chem.20160507, 査読有.
- 4) Thermodynamics of Complexation between Thiourea-based Receptor and Acetate in Water/Acetonitrile Mixture, Takaya Suzuki, Yuuta Shibuya, Takaya Sato, Seiichi Nishizawa, Itaru Sato, Akira Yamaguchi, *Anal. Sci.* **32**, 741-744 (2016), DOI:10.2116/analsci.32.74, 査読有.
- 5) Oxidative Amidation of Nitroalkanes with Amine Nucleophiles using Molecular Oxygen and Iodine, Jing Li, Martin J. Lear, Yuya Kawamoto, Shigenobu Umemiya, Alice R. Wong, Eunsang Kwon, Itaru Sato, Yujiro Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 12986-12990 (2015), DOI:10.1002/anie.20150519, 査読有.
- 6) Asymmetric Aldol Reaction of α,α -Disubstituted Acetaldehydes Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether for the Construction of Quaternary Stereogenic Centers, Yujiro Hayashi, Hiroki Shomura, Qianqian Xu, Martin J. Lear, Itaru Sato, *Eur. J. Org. Chem.* 4316-4319 (2015), DOI:10.1002/ejoc.201500585, 査読有.

〔学会発表〕(計8件)

- 1) 安部侑央・前沢優人・佐藤格, フェノール類の汎用的0-ビニル化反応, 第115回有機合成シンポジウム, 2019年6月3日-4日, 東北大学青葉山commons, 宮城
- 2) 羽入 加奈子・佐藤格, 新規シクロペプチドアルカロイドhymenocardinolの全合成研究, 第29回日本化学会関東支部茨城支部研究交流会, 2018年12月2日, 勝田シビックプラザ, 茨城
- 3) 安部侑央・前沢優人・佐藤格, トリビニルビスマスをビニル化剤とするフェノール類の汎用的0-ビニル化反応, 第29回日本化学会関東支部茨城支部研究交流会, 2018年12月2日, 勝田シビックプラザ, 茨城
- 4) 鈴木華子・藤田圭一郎・佐藤格, 環状ジアリールエーテルヘプタノイド(+)-メチルガレオンのエナンチオ選択的全合成, 日本化学会第98春季年会, 2018年3月20日-23日, 日本大学理工学部船橋キャンパス, 千葉
- 5) 安部侑央・岩上由姫・佐藤格, トリビニルビスマスをビニル化剤とするフェノール類の0-ビニル化反応, 日本化学会第98春季年会, 2018年3月20日-23日, 日本大学理工学部船橋キャンパス, 千葉
- 6) 五頭史泰・佐藤格, Ustiloxin Dの全合成研究, 第28回日本化学会関東支部茨城支部研究交流会, 2017年12月1日, 茨城大学水戸キャンパス, 茨城

- 7) 鈴木華子・藤田圭一郎・佐藤格, 光学活性な環状ジアリールエーテルヘプタノイド(+)-methylgaleonの合成研究, 第28回日本化学会関東支部茨城支部研究交流会, 2017年12月1日, 茨城大学水戸キャンパス, 茨城
- 8) 安部侑央・岩上由姫・佐藤格, トリピニルピスマスをビニル化剤とするフェノール類の*O*-ビニル化反応, 第28回日本化学会関東支部茨城支部研究交流会, 2017年12月1日, 茨城大学水戸キャンパス, 茨城

〔図書〕(計1件)

- 1) Tsuneomi Kawasaki, Arimasa Matsumoto, Itaru Sato, Kenso Soai, Synthesis of Pyrimidine-Terminated Chiral Large Molecular Architectures with Functions of Self-Replication and Self-Improvement by Asymmetric Autocatalysis, *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topics*, Elsevier, 2017, pp 149-165.