

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18841

研究課題名(和文)理論計算が拓く触媒的環化反応の制御と連続する新規クロスカップリング反応の開発

研究課題名(英文)Development of catalytic cyclization and sequential cross-coupling reaction by utilizing the feature of chemical elements

研究代表者

斉藤 竜男 (Saito, Tatsuo)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教

研究者番号：40612065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：金の特異な反応性に着目し、金触媒を用いた位置選択的なエーテル環合成法を確立した。またポリエーテル系天然物の合成へ本反応の適用を検討し、モデル化合物において環化、クロスカップリング連続的な収束的合成法を開発した。さらにマイトトキシンの合成研究を行い、最難関部位である8員環のB'環を収束的に合成する手法を開発し、マイトトキシンの疎水性部分全ての合成法を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have developed an efficient regioselective formation of six-/seven-membered cyclic ethers based on gold-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation. We demonstrated sequential cyclization/cross-coupling reactions to afford polycyclic ethers. Furthermore, stereoselective synthesis of the ent-ZA B C D -ring system of maitotoxin has been accomplished through a convergent strategy utilizing Suzuki -Miyaura cross coupling reaction.

研究分野：有機化学

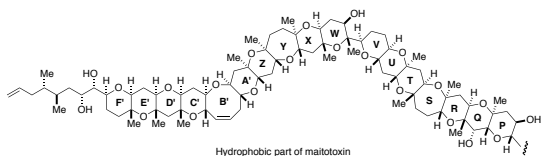
キーワード：ポリエーテル 環化反応 マイトトキシン 天然物合成 DFT計算

1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物には様々な有用な生物活性を示すことから医薬品や農薬として応用されている。その中でも中員環を母骨格として持つ天然物も少なくなく、単工程効率的な構築法の開発は有機合成化学上非常に重要な課題です。一般に中員環化合物はエントロピー負荷や渡環相互作用によりその合成は著しく制限される。Au 錯体はその特異な反応性(強い π 電子親和性、金カチオン中間体の安定性、低い求核性)から最近注目を集めており、 π 電子豊富なアルキンに対して触媒的環化反応について研究が盛んに行われている。

メキシコ湾で多発する赤潮毒の原因種である渦鞭毛藻 *Karenia brevis* (*Gymnodinium breve*) が生産する毒ブレバトキシン B が 1981 年、中西・Clardy 等によって海洋産ポリエーテル系天然物として初めて単離、構造決定されて以来、多くの類縁天然物が単離、構造決定されている。

これら天然物は、5~9 員環エーテルが梯子状に *trans*-縮環した他に類を見ない特異な化学構造を有しており、また生体内のイオンチャンネルに結合し、強い神経毒性を示すなど、顕著な生物活性を示す。中でも、1993 年、村田、安元らによって渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* からシガテラ中毒の原因物質として単離された マイトトキシンは、蛋白質、核酸及び多糖類などの生体高分子を除けば、天然物では最大の分子量 (3422) を有している。更に、カルシウムイオンの細胞内への異常流入からなる非蛋白質としては最強のマウス致死毒性 ($LD_{50} = 50 \text{ ng/kg}$) を示し、その毒性はフグ毒テトロドキシンの 200 倍に相当する。マイトトキシンの構造はエーテル環の核間位にメチル基を多く有する疎水性部位と側鎖及びエーテル環上に水酸基、スルホン酸塩が集中する親水性部位に大きくわけることができる。両親媒性の化合物であるマイトトキシンは、それぞれの部位で活性発現への役割は大きく異なることが予想され、各部位の化学合成による供給は作用機序解明に極めて重要である。



2. 研究の目的

金錯体の特異な反応性(強い π 電子親和性、金カチオン中間体の安定性、低い求核性)に着目し、ポリエーテル系天然物合成を志向したエンド、エキソ選択的なエーテル環合成法の開発を目的とした。さらに複雑な構造を有する含中員環天然物の合成を志向した、触媒的環化反応の開発を目的とした。

マイトトキシンの疎水性部位は細胞膜に

埋まる“アンカー”の働きをしていると考えられている。しかし、ナトリウムイオンチャンネルに特異的に結合し、異常流入を亢進するブレバトキシン B と非常によく似た構造を有していることから、疎水性部位も活性発現への関与が疑われている。そのような背景からマイトトキシン疎水性部位の作用機序を明らかにするため、化学合成を計画した。

3. 研究の方法

アルキンを有するアルコールを基質として、広範なエーテル環構築法へと応用すべく、1. 金触媒エーテル環化反応の触媒サイクルに関する反応機構の理論解析、2. 環状ポリエーテル合成を志向した金触媒による位置選択的なエーテル環構築法について研究を行った。

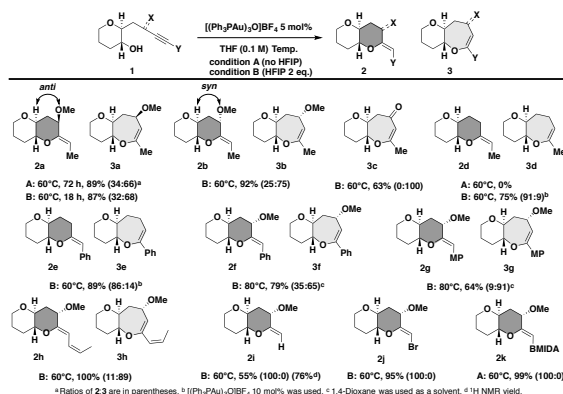
マイトトキシンの疎水性部位の合成において、これまでに WXYZA'環部及び C'D'E'F'環部の合成を報告しており (*OL*, 2009; *ibid.*)、残る環は 8 員環エーテルである B'環のみである。我々は金触媒による直截的な合成と並行して、B'環上での収束的合成を計画した。

4. 研究成果

(1) 環状ポリエーテル合成を志向した金触媒による位置選択的なエーテル環構築法の開発

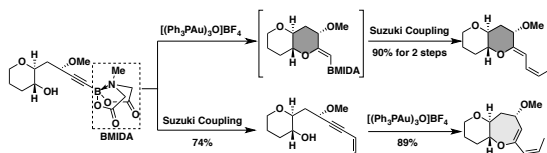
1 の基質を設定し、詳細な条件検討を行ったところ、THF 中、触媒として $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_3\text{O}]\text{BF}_4$ 、添加剤として HFIP (1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoro-2-propanol) を用いた場合、目的の環化体が収率よく得られることを見出した。本条件をもとに、基質のプロパルギル位の官能基 X と、アルキン末端の置換基 Y の環化選択性に対する影響を精査し、環化反応の詳細について解析した。

X が MeO 基 (1a, 1b) の場合、7-*endo* 環化が優先した。一方、1c (X = O) では、電子的な影響により Michael 型付加が優先し、7 員環のみが選択的に得られた。また CH_2 に変換すると (1d, 1e) 選択性が逆転し 6-*exo* 環化が優先した。次に、ポリエーテル環合成を志向して、X = OMe に固定し、置換基 Y の効果を調べた。Y = H, Br, BMIDA (*N*-methyliminodiacetic acid boronate) (1i-k) の場合では 6 員環が、MP



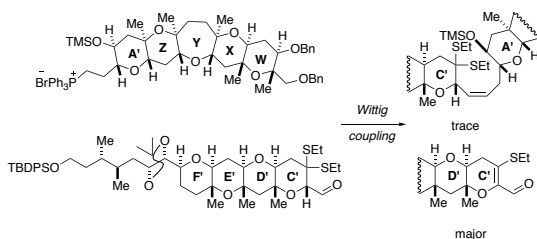
(*p*-methoxyphenyl) 基や *cis*-propenyl 基を有する基質 (**1g**, **1h**) では 7-*endo* 環化が優先した。DFT 計算により、環化段階における活性化エネルギーが選択性の起源となることが判明した。

さらに本環化反応とクロスカップリングとの連続反応を設計することで、6-6 縮環構造と 6-7 縮環構造を選択的に作り分けることにも成功した。

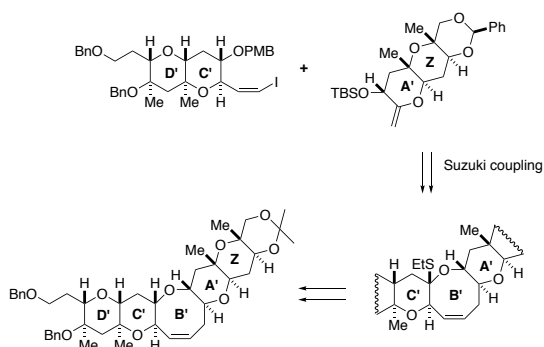


(2) マイトトキシシン疎水性部の合成研究

B' 環はマイトトキシシン合成において最難関部位の一つである。両セグメントの合成の基盤となったヨウ化サマリウムを用いた還元的環化反応では 8 員環を立体選択的に構築困難であることから、筆者らは直線的な合成戦略ではなく、Wittig カップリングを鍵とする収束的合成戦略による構築を目指した。しかしながらイリド調製の際に用いる強塩基により、望むカップリング体はごく少量しか得られず、アルデヒド基から望まない逆マイケル反応が進行した化合物を与える結果となった。



そこで本結果を踏まえ、収束部位を変更し、ビニルハライドとエキソメチレン体より誘導したアルキルボランとの温和な条件で行う鈴木-宮浦クロスカップリングにより結合し、*O,S*-アセタール経由で合成を達成した。



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 2 件)

(1) Tatsuo Saito, Masayuki Morita, Hiroyuki Koshino, Mikiko Sodeoka, Tadashi Nakata “Convergent Synthesis of the *ent*-ZA'B'C'D'-Ring System of Maitotoxin” *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3203–3206. 査読あり

(2) Mio Kubota, Tatsuo Saito, Kazunori Miyamoto, Keiichi Hirano, Chao Wang, Masanobu Uchiyama “Gold-Catalyzed Cyclization of Alkyne Alcohols: Regioselective Construction of Functionalized 6,6- and 6,7-Bicyclic Ethers” *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 845–855. 査読あり

[学会発表] (計 8 件)

(1) 心筋細胞増殖を誘導する新規化合物の創製
近藤 正樹、原弘典、武田 憲文、斉藤 竜男、畑 裕、小室 一成、内山 真伸、第 98 回日本化学会、2018 年、千葉

(2) 心筋細胞増殖を誘導する新規化合物の創製
近藤 正樹、原弘典、武田 憲文、斉藤 竜男、畑 裕、小室 一成、内山 真伸、日本薬学会第 138 年会、2018 年、金沢

(3) 元素の特性を活かした環化反応の開発とポリエーテル系天然物の合成研究
斉藤 竜男、第 61 回日本薬学会関東支部大会、2017 年、東京

(4) 心筋細胞増殖と心筋再生を促進する低分子化合物の創出
近藤 正樹、原 弘典、武田憲文、斉藤 竜男、畑 裕、小室 一成、内山 真伸、第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2017 年、名古屋

(5) 心筋細胞増殖と心筋再生を促進する低分子化合物の創出
近藤 正樹、原弘典、武田憲文、斉藤 竜男、畑裕、小室 一成、内山 真伸、第 7 回 CSJ 化学フェスタ、2017 年、東京

(6) マイトトキシシン疎水性部の合成研究
斉藤 竜男、羽毛田匡、竹内利晴、前本 道寛、森田 雅之、越野 広雪、袖岡 幹子、内山 真伸、中田忠、第 59 回天然有機化合物討論会、2017 年、北海道

(7) 金触媒を用いた位置選択的環化反応を鍵とする中員環エーテル合成法の開発
久保田 美央、斉藤 竜男、内山 真伸、日本薬学会第 136 年会、2017 年、横浜

(8) 金触媒による環化方向性制御を鍵とする

サイズ選択的エーテル環合成法の開発
久保田 美央、斉藤 竜男、内山 真伸、第 42
回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年、
静岡

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kisoyuki/>

6. 研究組織

研究代表者

斉藤 竜男 (SAITO Tatsuo)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：40612065