

平成22年2月15日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18390010

研究課題名（和文）高立体選択的な反応の開発に基づく生物活性天然物の全合成研究

研究課題名（英文）Synthetic Investigation of Biologically Active Natural Products Based on the Development of Highly Stereoselective Reaction

研究代表者

小林 進 (KOBAYASHI SUSUMU)

東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：70101102

研究成果の概要：我々が開発した高立体選択的に進行するビニロガス向山アルドール反応を利用し、カフレフンジン、TMC-151C の全合成を達成することができた。また、この合成研究の過程で、E-選択的8員環閉環メタセシス反応を見出した。不斉三級アルコールを含む1,2-ジオールの不斉合成法の応用展開としてナフレジンγのコア部分の合成を達成した。一方、不斉三級アルコールを含む1,3-ジオールの立体選択的合成法を利用しディバーシフォリンの全合成を達成することができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
2007年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

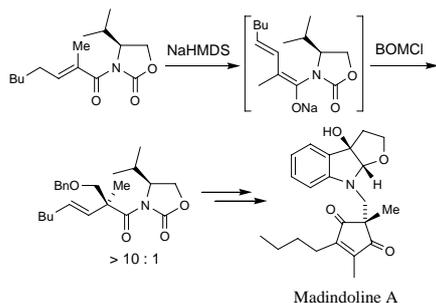
キーワード：全合成、不斉合成、ビニロガス向山アルドール反応、カフレフンジン、TMC-151C、ディバーシフォリン

## 1. 研究開始当初の背景

本研究は、マジンドリンの全合成研究をきっかけとして企画し展開してきた。すなわち、マジンドリンのシクロペンテンジオン部分に存在する不斉四級炭素の制御にあたり、下式に示すような不飽和イミドのアルキル化を着想した。キラルなオキサゾリジン-2-オンは様々な不斉反応に適用されているが、このような不飽和カルボン酸由来の例は報告されておらず、新しい知見が得られるものと考えた。塩基やアルキル化剤の組み合わせを

変えて種々試みたところ、下図のようなケースで10:1以上の立体選択性でアルキル化が進行することを見出し、当初の目的であるマジンドリンの全合成を達成した。高い選択性の発現機構を考察する過程で、シリルジエノールエーテルとアルデヒドのビニロガス向山アルドール反応が高い選択性で進行すると本研究の着想を持つにいたった。さらに、マジンドリンの全合成研究を通して、不斉四級炭素の構築に興味を持ったのが乳酸由来のキラルイミドの反応を検討するきつ

かけとなった。



## 2. 研究の目的

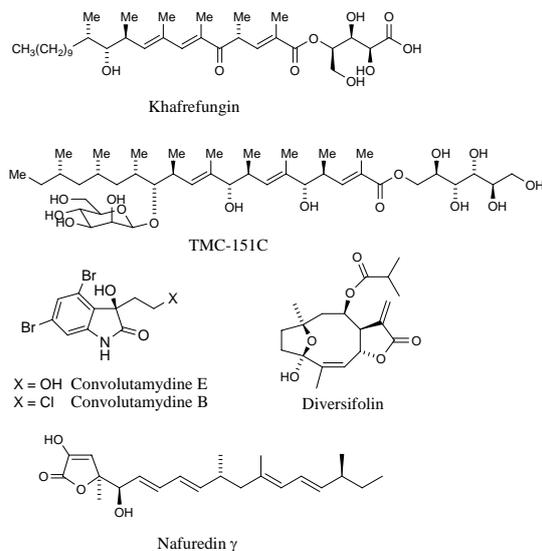
上記の背景をもとに、本研究では以下の項目について検討する。

(1) ビニロガス向山アルドール反応とカブレフンジン、TMC-151C、コンボルタミジン類の全合成: 本申請者らはケテン *N,O*-アセタールがルイス酸存在下アルデヒドと  $\gamma$  位で高立体選択的に反応して対応する付加体を与えることを見出した。この反応は 1,6-位、あるいは 1,6,7-位間での遠隔不斉誘導反応ともみなすことができる興味ある反応である。本反応で得られる  $\delta$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -メチル- $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル構造は多くのポリケチド類に繰り返し見られる部分構造である。ジエノレートから出発する本方法論は一挙にこの部分構造を構築できるので、生物活性ポリケチド類の合成において有力な方法論になりうるものと考えている。本方法論を効果的に活用してカブレフンジン、TMC-151C の全合成を達成する。

(2) 乳酸由来のキラルイミドから調製したチタンエノレートに各種アルデヒドを作用させると対応する付加体が見出された。さらに乳酸の水酸基をシリル基で保護した場合はシン体が、ベンジル基で保護した場合はアンチ体が生成することを明らかにし、炭素-炭素結合生成反応を行いつつ 1,2-ジオールの立体化学を制御する一般合成法を確立した。Sharpless AD が最も一般的に用いられているが、本方法は Sharpless AD の適用が困難なアンチ体を極めて高選択的に与える点も特徴の一つである。本反応を利用して既にシトレオヴィラルの全合成を達成したが、本研究ではナフレジン  $\gamma$  の全合成に適用する。

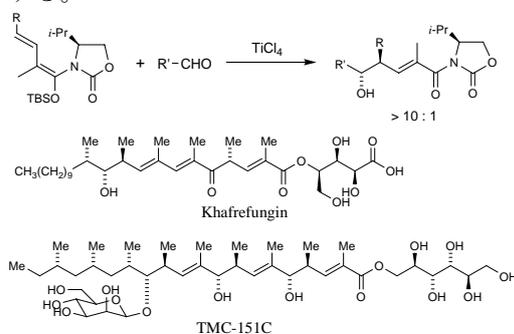
(3) NF $\kappa$ B の活性を阻害する生物活性と炭素 10 員環骨格からなるディバーシフォルンに興味をもち、全合成研究を開始した。1,3-ジオールの制御法には種々の手段があるが、不斉三級水酸基を含む場合の不斉誘導は困難である。本申請者は、エポキシアルデヒドを用いることで 1,3-不斉誘導を 1,2-ジオールの制御に置き換え、位置選択的な還元によって 1,3-ジオールに導くことを考案した。ホウ素エノラートを求核剤とし、得られるエポキシアルコールの還元で高選択的に所望の 1,3-

ジオールを得ることができた。本研究ではジエンのメタセシスによる炭素 10 員環の構築を行い、全合成を達成する。

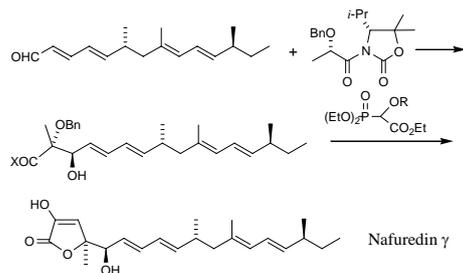


## 3. 研究の方法

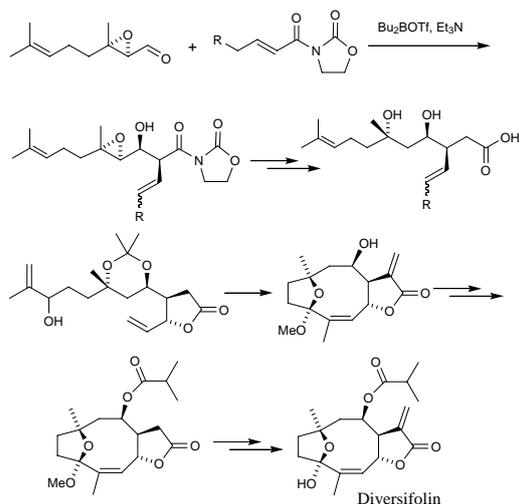
(1) ビニルケテンアセタールとアルデヒドのビニロガス向山アルドール反応は、ポリケチド化合物の骨格によく見られる部分構造を一挙に構築でき、これら一連の化合物合成の有力な手法になる。この方法論を利用し、本部分構造を 2 か所に有するカブレフンジン、3 ケ所に有する TMC-151C の全合成を達成する。



(2) ヒドロキシプロピオン酸とキラルなオキサゾリジノンからなるイミドの不斉アルドール反応によって、不斉三級水酸基を含む 1,2-ジオールの制御法を開発した。この方法論を活用し、下記の不飽和アルデヒドあるいはその前駆体を用いて全合成を試みる。

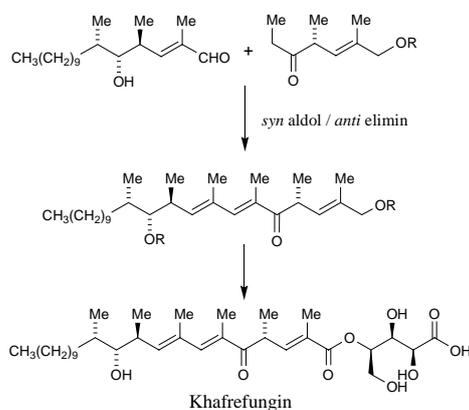


(3) 1,3-ジオールの制御法には種々の手段があるが、不斉三級アルコールを含む場合の不斉誘導は困難である。我々は、エポキシアルデヒドに対するアルドール反応によって不斉三級水酸基を含む1,3-ジオールの立体を制御することができた。本反応を利用し、NFkBの活性阻害物質ディバーシフォリンの立体化学を制御する。さらに、10員環骨格を閉環メタセシスを利用して構築し、ラクトン環の転移を行い、所望の骨格とし、ディバーシフォリンの全合成を達成する。

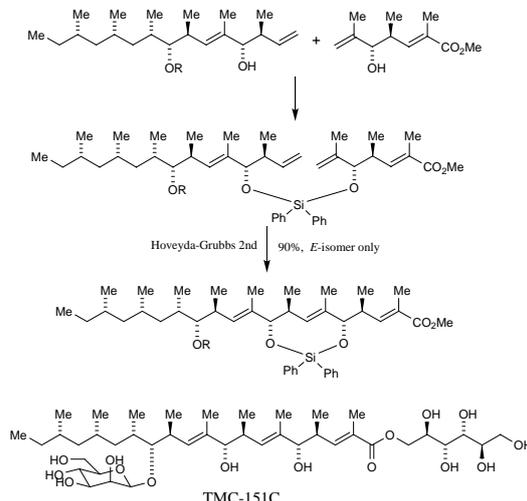


#### 4. 研究成果

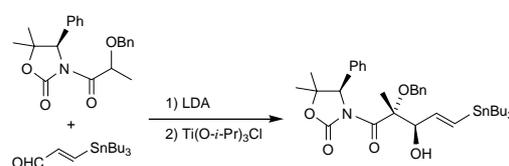
(1) ビニロガス向山アルドール反応とカブレフジン、TMC-151C、コンボルタミジン類の全合成：カブレフジンの全合成は、当初、リニアなアプローチを検討したが、ジエンを基質とするとき、ビニロガス向山アルドール反応が効率的に進行せず、収束的なアプローチに変更した。すなわち、ビニロガス向山アルドール反応によって容易に得られる以下に示したアルデヒドとエチルケトンを選択的アルドール反応に付し、ついで光延条件下によって脱水することで所望のジエン骨格とすることができた。引き続き、糖部分をエステル化によって導入し、全合成を達成した。



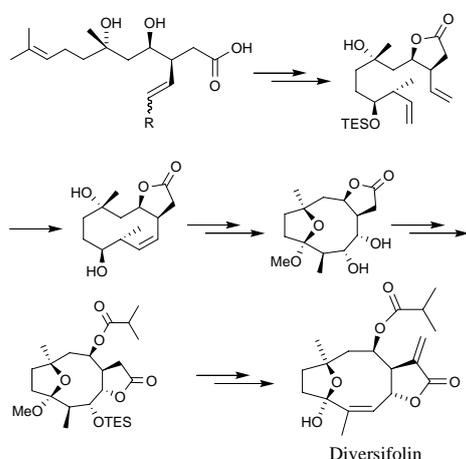
TMC-151Cの全合成についても、当初、リニアなアプローチを計画していたが、不飽和アルデヒドを基質としたときにビニロガス向山アルドール反応が期待通り進行せず、最終的に以下のように戦略を変更して達成することができた。すなわち、ビニロガス向山アルドール反応によって容易に得られる両セグメントをシリコンテザーを介して結合し、このものの閉環メタセシスによってポリケチド骨格を構築する方法を確立した。閉環メタセシスでは8員環を与えるが、幸運にもこの系では所望のE-オレフィンを選択的に与えることがわかった。一般的には、中員環を形成するときはZ-オレフィンを与えるのに対して、本閉環メタセシスは極めて特異な反応といえる。さらに、何故E-オレフィンを与えるかについて、置換基の有無、立体化学を系統的に変えた化合物を調製し、環化体の立体化学を検討した。一方、全合成に関しては、糖を含む二つのフラグメントを調製し、モデルの系で確立した方法論を適用することでTMC-151Cの全合成を達成した。



(2) 不斉三級アルコールを含む1,2-ジオールの合成法の応用展開としてナフレジンγの全合成を検討した。当初、研究の方法にしたすべての炭素骨格を有するアルデヒドとのアルドール反応を計画したが、基質の案的性も考慮し、反応後に側鎖を伸長できる不飽和アルデヒドを基質として試みた。この場合、極めて高い(>30:1)選択性で所望のアンチ体が得られることを見出した。全合成は今後の検討課題として残された。そのほかシン体を与えるアルドール型反応についてもインセンソールアセテートを新たに標的分子として設定し、合成研究を開始した。



(3) ディバーシフォリンの全合成としては、当初、トランスラクトン環の結合したジエンの開環メタセシスによって直接三置換オレフィンを構築する計画であった。しかしながら、このジエンの開環メタセシスは全く進行しなかった。1,1-二置換オレフィンはメタセシスの良い基質でないことが知られており、また、トランスラクトンが結合しているため開環メタセシスに好都合なコンホメーションを取りづらいと考察した。その結果、シスラクトンが結合したジエンを新たに合成中間体として設定し、後の段階でラクトンの転移、オレフィンの導入する戦略を立案した。その結果、開環メタセシスは期待通り進行し、立体選択的ジヒドロキシ化、ラクトン環の転移によってディバーシフォリンの全合成を達成することができた。



## 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49件)

- ① 中村友昭、城川伸一、細川誠二郎、中崎敦夫、小林 進、Enantioselective Total Synthesis of Convolutamydines B and E, *Org. Lett.*, 8 巻, 677-679 (2006). 査読有。
- ② 城川伸一、篠山麻里子、大井 勲、細川誠二郎、中崎敦夫、小林 進、Total Synthesis of Khafrefungin Using Highly Stereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction, *Org. Lett.*, 9 巻, 849-852 (2007). 査読有。
- ③ 中村友昭、押田もと子、野村智子、中崎敦夫、小林 進、Synthetic Study of Diversifolin: The Construction of 11-Oxabicyclo[6.2.1]undec-3-ene Core using Ring Closing Metathesis, *Org. Lett.*, 9 巻, 5533-5536 (2007). 査読有。
- ④ 中村友昭、押田もと子、中崎敦夫、小林 進、A PhSeCl-Mediated Allylic Oxidation of Prenyl Moiety: A Convenient Method for the Construction of 3-Isopenten-2-ol Unit, *Chem. Pharm. Bull.*, 56 巻, 404-406 (2008). 査読有。
- ⑤ 篠山麻里子、城川伸一、中崎敦夫、小林 進、A Switch of Facial Selectivities Using a-Heteroatom-substituted Aldehydes in the Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction, *Org. Lett.*, 11 巻, 1277-1280 (2009). 査読有。
- ⑥ 中村友昭、坪井和馬、押田もと子、野村智子、中崎敦夫、小林 進、Total Synthesis of (-)-Diversifolin, *Tetrahedron Lett.*, 50 巻, 2835-2839 (2009). 査読有。

[学会発表] (計84件)

- ① 中崎敦夫、城川伸一、篠山麻里子、中村友昭、細川誠二郎、小林 進、「Highly Stereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction and Application to Natural Product Synthesis」、19th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry、2007年5月13日～5月16日、(富山)。
- ② 中村友昭、押田もと子、中崎敦夫、小林 進、「NF-κB活性阻害物質Diversifolinの合成研究」第91回有機合成シンポジウム、2007年6月12日～6月13日、(東京)。
- ③ 松井亮介、佐藤優奈、中崎敦夫、小林 進、「Synthetic Study of TMC-151C: The Construction of Aglycon Part Utilizing Remote Asymmetric Induction」、3rd Symposium on Chemical Approach to Chirality、2007年11月15日、東京。
- ④ 松井亮介、佐藤優奈、中崎敦夫、小林 進、「遠隔不斉誘導を鍵反応としたポリケチド構造を有する抗腫瘍性物質TMC-151Cの全合成研究」、第54回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2007年12月1日、新潟。
- ⑤ 小林 進、「Development of Highly Stereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction and Application to Natural Product Synthesis」、International Symposium on Catalyst and Fine Chemicals 2007、2007年12月18日、シンガポール。
- ⑥ 中村友昭、押田もと子、坪井和馬、中崎敦夫、小林 進、「ディバーシフォリンの合成研究: 11-オキサビシクロ[6.2.1]ウンデセン骨格の構築」、日本薬学会 128 年会、2008年3月27日、横浜。
- ⑦ 松井亮介、佐藤優奈、中崎敦夫、小林 進、「遠隔不斉誘導とケイ素テザーによる開環メタセシスを鍵反応とした抗腫瘍活性物質TMC-151Cの合成研究」、日本薬学会 128 年会、2008年3月27日、横浜。
- ⑧ 松井亮介、佐藤優奈、中崎敦夫、小林 進、

- 「TMC-151Cのアグリコンの収束的合成」、第43回 天然物化学談話会、2008年7月10日～7月12日、大阪。
- ⑨ 城川伸一、松井亮介、細川誠二郎、中崎敦夫、小林 進、「Synthesis of Polyketide Antibiotics, Khafrefungin and TMC-151C, By Highly Diastereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction」、XXth French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry、2008年9月7日～9月10日、フランス。
- ⑩ 中村友昭、押田もと子、坪井和馬、中崎敦夫、小林 進、「NF- $\kappa$ B阻害物質ディバースイフォリンの全合成」、第34回反応と合成の進歩シンポジウム、2008年11月4日～11月5日、京都。
- ⑪ 松井亮介、佐藤優奈、瀬戸健太郎、中崎敦夫、小林 進、「遠隔不斉誘導と閉環メタセシスを鍵反応として抗腫瘍性物質TMC-151Cの全合成研究」、第94回有機合成シンポジウム、2008年11月7日～11月8日、東京。
- ⑫ 坪井和馬、中村友昭、押田もと子、中崎敦夫、小林 進、「Total Synthesis of Diversifolin」、5th Symposium on Chemical Approaches to Chirality、2008年12月1日、東京。
- ⑬ 中村友昭、坪井和馬、押田もと子、中崎敦夫、小林 進、「Total Synthesis of Diversifolin, Inhibitor of NF- $\kappa$ B-DNA Binding」、10th Tetrahedron Symposium、2009年6月23日～6月26日、フランス。
- ⑭ 坪井和馬、中村友昭、押田もと子、野村智子、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、「不斉クロチル化反応を用いたDiversifolinの全合成」、第44回天然物談話会、2009年7月8日～7月10日、つくば。
- ⑮ 松井亮介、瀬戸健太郎、藤田和弘、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、「TMC-151Cの全合成を目指したE選択的8員環形成RCM反応の開発」、第44回天然物談話会、2009年7月8日～7月10日、つくば。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 進 (KOBAYASHI SUSUMU)  
東京理科大学・薬学部・教授  
研究者番号：70101102

### (2) 研究分担者

平成18年度～19年度  
中崎 敦夫 (NAKAZAKI ATSUO)  
東京理科大学・薬学部・助教  
研究者番号：00366428

### (3) 連携研究者

平成20年度  
中崎 敦夫 (NAKAZAKI ATSUO)  
東京理科大学・薬学部・助教