

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390004

研究課題名(和文) 合成戦略を革新する高性能触媒の開発と全合成研究

研究課題名(英文) Total synthesis of natural products through synthetic strategy based on innovative catalysis

研究代表者

竹本 佳司 (Takemoto, Yoshiji)

京都大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：20227060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円、(間接経費) 4,350,000円

研究成果の概要(和文)：Perophoramidine と Caprazamycin B の全合成を目指した。前者では予定していた3つの合成戦略を全て検討し、一電子還元型と脱芳香型2種類の新規環化反応を見出し、4級スピロ炭素骨格とアミジン構造の一挙構築を行った。さらに、dehaloperophoramidineの全合成にも成功した。後者では、脂肪酸側鎖とウリジン側鎖の不斉合成とcaprazolの基本骨格ジアゼパノン環の新規構築法を開発した。全合成には至っていないが、脂肪酸側鎖を持たないcaprazol保護体の合成とCaprazamycin類全合成の最難関である脂肪酸側鎖の導入をモデル基質において成功した。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we focused on the total synthesis of perophoramidine and caprazamycin B. Concerning perophoramidine, we have developed the SmI₂-mediated cyclization of unsaturated lactams or amidines bearing a carbodiimide moiety as well as the dearomatizing conjugate addition to quinoline derivatives including a lactam or amidine, to construct a spirocyclic quaternary carbon center and a five-membered amidine ring. By using these original synthetic tools, total synthesis of dehaloperophoramidine was achieved. For the caprazamycin synthesis, we explored the organocatalyzed asymmetric syntheses of fatty acid side chains and hydroxyamino acids bearing a uridine. Furthermore, diazepamone rings were also synthesized by using an Au- or Pt-catalyzed hydroamidation or Mitsunobu reaction. As a result, we succeeded in the introduction of the fatty acid side chain into a model compound bearing a diazepamone ring as well as the transformation into the protected caprazol derivative.

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：複素環化学 全合成 不斉合成 環化反応 アポトーシス 多剤耐性抗結核作用

1. 研究開始当初の背景

2. 研究の目的

社会的に価値のある医薬品や機能性分子あるいはそれらのシーズをグリーンケミストリーの概念に則って安価で安全に供給するため確実性の高い合成反応と革新的な合成戦略を新たに開発することは有機合成化学の重要な使命の1つである。本申請では、天然から入手容易で安価な原料を使用する、保護基を用いないか、あるいは保護基を試薬として有効利用する、反応の連続化・ワンポット化により工程数を短縮しうる新規不斉触媒反応を開発し、その反応を取り入れた独創的な全合成戦略の可能性を検証する。具体的には、化学構造の興味のみならず生物活性の観点からも社会的に注目を集めている2つの天然物 (Perophoramidine caprazamycin B) に焦点を当て、プロセス合成やその誘導体合成に耐えうる新反応の開拓を行いつつ、実践的で融通性に富んだ独創的な全合成戦略を提案し、その有効性を検証することを目的とする。

Perophoramidine については、すでに全合成が報告されているが、全く異なる合成ルートの提案を行う。一方、caprazamycin B についてはその全合成は報告されていないため、新しいフラグメント合成とフラグメント連結手法の開発を独自で行うことで最初の全合成の達成を目指す。

3. 研究の方法

Perophoramidine の全合成研究：本天然物の全合成を目指して、3つの合成ルートを検討する。(1)ダブルシアノアミド化反応を利用したルート：まず、鍵反応のジアステレオ選択性を精査するため、原料となるジエントリプタミン2量体を合成し、Pd触媒シアノアミド化反応の予備検討(環化の位置選択性(5 vs 6)の制御、連続化など)を行う、その後保護基や不斉配位子などを精査することによりピロロインドール化合物の立体選択的な2段階合成法を確立する。(2)SmI₂閉環反応によるルート：カルボジイミドを分子内にもつ環状不飽和アミド体をSmI₂を用いて二電子還元し、アミジン形成を伴ったスピロ環化反応が進行するかどうかを検討する。この時、アミド位に脱離基を導入しておけば、環化のジアステレオ制御とともに脱水反応が同時に進行し、次の分子内Heck反応に必要なエキソオレフィンの構築へと展開する。(3)分子内脱芳香型環化反応によるルート：三環性ヨードラクタムキノリン誘導体のハロゲン-リチウム交換を利用した分子内脱芳香型環化反応によるアミジン構造と五環化合物の構築、それに続くアリル化反応により連続する2つの第四級炭素をワンポットで構築する。

Caprazamycin B の全合成研究：全合成は上部の脂肪酸側鎖と下部の caprazol 部をそれぞれ合成後、全合成終盤で連結する計画である。まず下部 caprazol 部は、(1)当研究室

で開発した遷移金属触媒(Au,Pt,Bi etc.)の特性を利用したアミドアルキンへの7-endo選択的な分子内ヒドロアミド化反応によりジアゼピノンの合成を試みる。また、その前駆体は、それぞれ対応するアンチ-およびシン-β-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体の不斉合成法を確立した後、アミド縮合により合成できると考えた。不斉触媒反応には、水素結合供与型触媒やカルベン触媒を用いて独自で開発する。(2)上部脂肪酸側鎖については、2つのキラルフラグメント(β-ヒドロキシカルボン酸、グルタル酸モノエステル)を不斉水素化(野依法)と独自の有機触媒などを利用したグルタル酸無水物の不斉非対称化により合成する。この時、求核剤として一般的なBnOH以外にも様々な糖鎖、核酸、ステロイド類の直接導入の可能性を調べる。(3)最終段階に予定している7員環第二級水酸基への脂肪酸側鎖の導入は、脱水反応や逆アルドール反応等の副反応が競合するため困難が予想される。分子内アシル基転位や酸条件下のアシル化反応など新規性の高い新反応を検討する予定である。

4. 研究成果

研究期間内に予定していた3つの合成戦略を全て検討し、その中で脱芳香化を伴う分子内環化反応を用いてdehaloperophoramidineの全合成を達成した。

(1)初年度は、当研究室で開発したPd触媒を用いた分子内シアノアミド化反応をダブルシアノアミド化反応に応用し、ビスオキシインドール体の合成を目指したが、必要な原料合成に手間取り、鍵反応の検討とジアステレオ選択性の調査を実施することはできなかった。

(2)そこで2年目は第2の合成戦略を検討した。カルボジイミドを分子内にもつ環状不飽和アミド体への一電子還元を利用した4級スピロ炭素骨格とアミジン構造の挙構築反応について、種々条件検討を行った。その結果、一電子還元試薬としてSmI₂を用いることにより、収率良く所望の閉環反応が進行することを明らかにした。さらに、2位にアリール基を有する不飽和ラクタム類縁体を合成し、同様の条件下SmI₂還元を行うことで、2位にアリール基が置換したスピロ体を高収率かつ単一化合物として合成することにも成功した。その後、パラジウム触媒と塩基を用いてアミジン窒素の分子内アリール化反応に附することにより、五環性化合物まで誘導することができた。残念ながら、連続する4級炭素構築までは達成したものの、アミジン基の保護基(PMP)の脱保護には成功せず、全合成には至らなかった。

(3)これまでに得た数々の知見に基づき、最終年はアミジン窒素上の保護基を種々選択できる第3の合成ルートを試みた。具体的には、カルボジイミドと不飽和ラクタムの分子内電子環化反応を利用して2位にアミノ基を有する3環性キノリンへと変換後、その2位アミノ

基を種々の置換基により保護することで目的の閉環前駆体を効率的に合成するルートを確認した。次に鍵反応である脱芳香化を伴った還元的分子内閉環反応について精査した結果、*tert*-BuLiあるいは*n*-BuLiによるハロゲンリチウム交換反応に附することで、高収率かつ立体選択的に環化体を得た。そこで更なる効率化を目指し、アリールアニオン種のマイケル受容体をラクタムからアミジンに変換してから鍵反応を行った。すなわち、閉環反応後に生じるアザエノラートアニオンに対してヨウ化アリルを添加すると、アリル化が収率良く進行することを見出し、連続する2つの第四級炭素のワンポット構築を達成した。これにより中間体合成ルートの短行程化に成功した。さらに、導入したアリル基の酸化的開裂等を経て、残るもう1つの5員環アミジン部を形成することにより、ハロゲン原子を有さない dehaloperophoramidine の全合成を既知化合物から17工程、通算収率9.5%で達成した。これは前例に比べ短行程かつ収率の良い合成ルートである。残念ながら、基本骨格の構築は完成したが、当初の標的天然物である perophoramidine の全合成には至っていない。現時点では、さらに臭素と塩素原子各1つ導入した誘導体の合成には成功しているが、残る塩素原子1つの導入は困難を極めており、ルート変更を含めて現在検討中である。

(4) Caprazamycin B の全合成研究は以下の通りである。初年度には、天然物上部に存在する2つのキラルフラグメント(β -ヒドロキシカルボン酸、グルタル酸モノエステル)を、それぞれ α -ケトエステルの不斉水素化(野依法)と双官能基性有機触媒を用いたグルタル酸無水物の不斉非対称化を利用することにより収率良くまた短行程で合成した。さらに、合成した2つのフラグメントの連結にも成功した。

(5) 一方、下部 caprazol については、まずモデル実験として単純なアミドアルキンに対して遷移金属触媒(Au, Pt, Bi etc.)を用いた分子内ヒドロアミド化反応を精査し、6-exo 体と 7-endo 体の作り分けに成功し 4,5-dihydro-1*H*-1,4-diazepin-2(3*H*)-one 体へと誘導した。

(6) 2年目は、天然物の下部 caprazol の不斉合成について検討した。既に確立したモデル化合物の合成ルートに従い、D-グルコースから6工程で合成可能な光学活性アルデヒドを出発原料に用いて、グリシン誘導体とのジアステレオ選択的なアルドール反応を種々検討した結果、2-アミノマロン酸エステル誘導体を求核剤に用いることで、改善の余地はあるものの所望の立体異性体が主生成物(5:1)として得られることを見出した。

(7) また、次のジヒドロジアゼピノン環の構築では、アルキル側鎖を有するアミドアルキンに対して当分野で開発した金属触媒分子内ヒドロアミド化反応を適用したところ、残念ながら位置選択性が低下するため有効

ではないことが判明した。そこで、2つの別ルート(逆合成切断箇所を変更し、末端オレフィンへの分子内アミノヒドロキシ化あるいはキラルなヒドロキシハライドへのアミノ基の分子内求核置換反応)を計画し、その原料合成ルートを確立した。

(8) 最終年度は、中心骨格である1,4-ジアゼパノン部の構築を目指し、脂肪酸側鎖が連結しているアンチ-ヒドロキシ-アミノ酸部は、既知反応を利用して酒石酸より誘導した。そのアミン部と前年度合成した右フラグメントのカルボン酸とを縮合し、得られたアミド体に対する7員環形成反応を検討した。その結果、Nsアミドを求核剤とした光延反応により収率良く1,4-ジアゼパノン化が進行することを明らかにした。その後の官能基変換により caprazol 保護体まで合成を進めた。

(9) 一方、Caprazamycin 類の全合成の最難関である脂肪酸側鎖の導入はセリンから誘導したモデル基質を用いて検討し、保護基の選択と連結の順番を適切に調節することにより可能であることを世界に先駆け突き止めた。

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 9件)

1. Asymmetric Synthesis of (–)-Aurantioclavine via Palladium-Catalyzed Intramolecular Allylic Amination, Suetsugu, S.; Nishiguchi, H.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 996–999. [査読有り]
2. Ishida, T.; Ikota, H.; Kurahashi, K.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. Dearomatizing Conjugate Addition to Quinolinyne Amidines for the Synthesis of Dehaloperophoramidine through Tandem Arylation and Allylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, (39), 10204–10207. [査読有り]
3. Ishida, T.; Takemoto, Y., Synthetic study of perophoramidine: construction of pentacyclic core structure via SmI₂-mediated reductive cyclization. *Tetrahedron* **2013**, *69*, (23), 4517–4523. [査読有り]
4. Nagamoto, Y.; Takemoto, Y.; Takasu, K., Study of Ring-Opening Reaction of Spiro[5.2]octenes with Aqueous Hydrohalic Acid: Substituent Effect on the Regioselectivity. *Synlett* **2013**, *24*, (1), 120–124. [査読有り]
5. Ishida, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y., Synthesis of 2-Iminoindolines via Samarium Diodide Mediated Reductive Cyclization of Carbodiimides. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, (1), 44–46. [査読有り]
6. Tsukano, C.; Oimura, A.; Enkhtaivan, I.; Takemoto, Y., Synthesis of Highly Oxidized Quinolizidine via Reduction of

- Acylpyridinium Cation, and Total Syntheses of Quinolizidines 207I and 1-epi-207I. *Org. Lett.* **2012**, 14, (7), 1902-1905. [査読有り]
- Tsukano, C.; Yokouchi, S.; Girard, A.-L.; Kuribayashi, T.; Sakamoto, S.; Enomoto, T.; Takemoto, Y., Platinum Catalyzed 7-endo Cyclization of Internal Alkynyl Amides and its Application to Synthesis of the Caprazamycin Core. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, (30), 6074-6086. [査読有り]
 - Girard, A.-L.; Enomoto, T.; Yokouchi, S.; Tsukano, C.; Takemoto, Y., Control of 6-Exo and 7-Endo Cyclization of Alkynylamides using Platinum and Bismuth Catalysts. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, (6), 1321 – 1324. [査読有り]
 - Hande, S. M.; Nakajima, M.; Kamisaki, H.; Tsukano, C.; Takemoto, Y., Flexible Strategy for Syntheses of Spirooxindoles using Palladium-Catalyzed Carbosilylation and Sakurai-Type Cyclization. *Org. Lett.* **2011**, 13, (7), 1828-1831. [査読有り]
- [学会発表](計 28 件)
- 中村斐有、塚野千尋、安井基博、竹本佳司、"カプラザマイシン類の全合成研究"、日本薬学会第134年会、(熊本大学黒髪キャンパス、熊本県熊本市) 平成26年3月27-30日
 - 末次聖、塚野千尋、竹本佳司、"(-)-Aurantioclavineの不斉全合成"、日本薬学会第134年会、(熊本大学黒髪キャンパス、熊本県熊本市) 平成26年3月27-30日
 - 塚野千尋、安井基博、中村斐有、数見直哉、竹本佳司、"カプラザマイシン類の合成研究"、日本薬学会第 134 年会、(熊本大学黒髪キャンパス、熊本県熊本市) 平成 26 年 3 月 27-30 日
 - 石田貴之、伊古田秀夫、倉橋慧、塚野千尋、竹本佳司、"脱芳香族共役付加を鍵反応とする dehaloperophoramidine の合成"、第 43 回複素環化学討論会(長良川国際会議場、岐阜県岐阜市) 平成 25 年 10 月 17-19 日
 - 伊古田秀夫、石田貴之、竹本佳司、"NHC触媒によるインドリン-2-チオン合成法の開発 3位に全炭素四級炭素を持つインドリン骨格の構築"、第63回日本薬学会近畿支部総会・大会(同志社女子大京田辺キャンパス、京都府京田辺市) 平成25年10月12日
 - 石田貴之、竹本佳司、"ジアゾアニリドを原料としたパラジウム触媒によるオキシインドール合成法研究"、第63回日本薬学会近畿支部総会・大会(同志社女子大京田辺キャンパス、京都府京田辺市) 平成25年10月12日
 - 石田貴之、伊古田秀夫、倉橋慧、塚野千尋、竹本佳司、"perophoramidine の全合成研究"、第 55 回天然有機化合物討論会(同志社大学寒梅館、京都府京都市) 平成 25 年 9 月 18-20 日
 - 竹本佳司、"一味ちがう共役付加反応にこだわった有機合成"、有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」(大阪科学技術センター大ホール、大阪府) 平成25年9月2日(招待講演)
 - 石田貴之、○伊古田秀夫、竹本佳司、"Dehaloperophoramidine の合成研究: ビスアミジンのリチオ化-脱芳香族アリール化反応による五環性骨格構築"、日本薬学会第 133 年会、2013/3/27-30、(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)
 - 塚野千尋、○中村斐有、坂本翔太、竹本佳司、"Caprazamycin A の合成研究"、日本薬学会第 133 年会、2013/3/27-30、(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)
 - 塚野千尋、中島基之、末次聖、竹本佳司、"Communesin 類の合成研究"、日本薬学会第 133 年会 2013/3/27-30、(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)
 - 石田貴之、倉橋慧、竹本佳司、"分子内脱芳香族アリール化反応による perophoramidine の合成研究"、日本薬学会第 133 年会、2013/3/27-30、(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)
 - 塚野千尋、中島基之、竹本佳司、"パラジウム触媒によるポリルアミジン化を用いた 2-イミノインドリン骨格の構築および天然物合成への応用"、第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、2012/11/5-6、(タワーホール船堀、東京都江戸川区)
 - 塚野千尋、中島基之、竹本佳司、"パラジウム触媒によるポリルアミジン化を用いた 2-イミノインドリン骨格の構築および多環性アルカロイド合成への応用"、第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2012/10/20(武庫川女子大学薬学部浜甲子園キャンパス、兵庫県西宮市)
 - 塚野千尋、中村斐有、坂本翔太、横内新介、栗林俊文、竹本佳司、"Caprazamycin 類の合成研究(七員環ジアゼパノン骨格の構築)"、第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2012/10/20(武庫川女子大学薬学部浜甲子園キャンパス、兵庫県西宮市)
 - 塚野千尋、中村斐有、坂本翔太、横内新介、栗林俊文、竹本佳司、"Caprazamycin 類の合成研究"、第 29 回有機合成化学セミナー、2012/9/5-7、(グランシップ、静岡県)
 - 塚野千尋、Girard Anne-Lise、栗林俊文、榎本太郎、竹本佳司、"白金触媒を用いたアルキニルアミドの位置選択的 7-endo 環化反応"、日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム、2012/7/19-20(京都テルサ、京都府)
 - 石田貴之、伊古田秀夫、倉橋慧、塚野千尋、竹本佳司、"Perophoramidine の全合成研究"、第 47 回天然物化学談話会、2012/7/4-6(阿蘇プラザホテル、熊本県)
 - 石田貴之、倉橋 慧、塚野千尋、竹本佳司、"Perophoramidine の全合成研究"、第 10 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2012/5/11-12(大阪大学銀杏会館、大阪府)
 - 塚野千尋、○栗林俊文、Anne-Lisa GIRARD、榎本太郎、竹本佳司、"白金触媒を用いたアルキニルアミドの位置選択的 7-endo 環化反応"、日本薬学会第 132 年会、2012/3/28-31、(北海道大学、北海道札幌市)

21. ○Takayuki Ishida, Chihiro Tsukano, Yoshiji Takemoto, "Synthetic Studies on Perophoramidine; Quaternary Carbon Construction via Intramolecular SmI₂-Mediated Reductive Cyclization", 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011/11/29-12/2, (京王プラザホテル、東京都)
22. ○石田貴之、塚野千尋、竹本佳司, "ヨウ化サマリウム(II)による還元的環化反応を用いた perophoramidine の合成研究", 第41回複素環化学討論会, 2011/10/20-22, (熊本市市民会館、熊本県)
23. 塚野千尋、○中島基之、竹本佳司, "パラジウム触媒によるカルボボリル化を用いた 2-イミノインドリン骨格の合成", 第61回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2011/10/22, (神戸学院大学ポートアイランドキャンパス、兵庫県神戸市)
24. ○石田貴之、塚野千尋、竹本佳司, "Perophoramidine の合成研究-ヨウ化サマリウム()による還元的環化反応の開発と応用-", 第61回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2011/10/22, (神戸学院大学ポートアイランドキャンパス、兵庫県神戸市)
25. ○塚野千尋、ジラルド アン リズ、榎本太郎、横内新介、栗林俊文、竹本佳司, "白金およびビスマス触媒を用いたアルキンの分子内ヒドロアミド化:6および7員環エナミドの選択的合成", 第58回有機金属討論会, 2011/9/7-9, (名古屋大学東山キャンパス、愛知県)
26. 塚野千尋、○中島基之、ハンデ スティール M、上崎春陽、竹本佳司, "パラジウム触媒によるシリルアミド化を鍵反応としたスピロオキシインドール骨格合成法", 第58回有機金属討論会, 2011/9/7-9, (名古屋大学東山キャンパス、愛知県)
27. ○Takayuki Ishida, Chihiro Tsukano, Yoshiji Takemoto, "2-Iminoindoline Syntheses via SmI₂-Mediated Reductive Cyclization: Synthetic Studies on Perophoramidine Skeleton", OMCOS16, 2011/7/24-29, (Shanghai, China)
28. ○Takayuki Ishida, Chihiro Tsukano, and Yoshiji Takemoto, "Studies on Synthesis of 2-Iminoindoline Skeleton via Samarium Diodide-Mediated Reductive Cyclization", ChemComm International Symposium, 2011/05/16(京都大学吉田キャンパス、京都府)

〔図書〕(計 1 件)

1. 「遺伝子医学 MOOK 20, ナノバイオ技術と最新創薬応用研究」橋田充・佐治英郎(編集), 多環性アルカロイドからの新規抗癌剤シード化合物創製, 塚野千尋・竹本佳司(共著), メディカル ドウ: 大阪, 2012.1.31; pp 66-71. [査読なし]

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

〔その他〕
 ホームページ等
<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹本 佳司 (TAKEMOTO YOSHIJI)
 京都大学・薬学研究科・教授
 研究者番号: 20227060

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし