

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550060

研究課題名(和文)シクロブテンカルボン酸エステルを基質とする連続メタセシス反応の開発とその応用

研究課題名(英文)Development of Sequential Metathesis of Cyclobutenecarboxylates and Its Application

研究代表者

高尾 賢一 (Takao, Ken-ichi)

慶應義塾大学・理工学部・准教授

研究者番号：70287481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：オレフィンメタセシス反応は、現代有機化学において最も有用な合成法のひとつである。最近では、いくつかのメタセシスを組み合わせて連続反応とする新しい方法も開発されている。本研究では、今までに積極的に利用されることが少なかったシクロブテンカルボン酸エステルを基質に用いた新規な連続メタセシス反応(開環/閉環メタセシス)の開発に主眼を置いて研究を行い、効率良く、 γ -ブテノリド骨格を構築する方法を見出すことができた。さらに、本合成法を用いて、生物活性天然物であるクラビラクトン類の不斉全合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：Olefin metathesis is a powerful synthetic tool in modern organic chemistry. Recently, new methods have been developed by combining several metathesis steps into a domino process. In this study, we developed the ring-opening/ring-closing metathesis of cyclobutenecarboxylate derivatives as a novel method for concise access to γ -butenolides. Furthermore, we achieved the asymmetric total synthesis of the bioactive natural products clavilactones by use of this method.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：メタセシス 生物活性天然物 不斉全合成 シクロブテンカルボン酸 ブテノリド

1. 研究開始当初の背景

メタセシス反応の発展は、天然物合成における逆合成解析に画期的な革新をもたらし、その高い有用性は、数々の全合成の報告により実証されている。なかでも連続メタセシス反応は、一度の反応操作で複数の炭素-炭素結合の形成もしくは切断がおこり、より直截的に骨格変換を達成できる特長を有していることから、その開発研究は重要度を増している。本研究でも、これまでに連続メタセシス反応による天然物の全合成に深く興味を持ってきた。例えば、連続メタセシス反応を利用した(+)-マイコエポキシジエンの全合成を達成している。まず、閉環メタセシスを鍵反応に用いて合成経路を確立し、(±)-マイコエポキシジエンの初の全合成に成功した (K. Takao et al. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2941)。さらなる検討の結果、7-オキサノルボルネン誘導体と1,3-ブタジエンを基質に用いたワンポット開環/交差/閉環メタセシス反応を開発し、本天然物の第二世代合成をより短工程で(8工程の短縮)かつ効率的に達成することができた (K. Takao et al. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8789)。この研究成果を踏まえ、連続メタセシス反応のさらなる開発を目指し、本研究の着想に至った次第である。

2. 研究の目的

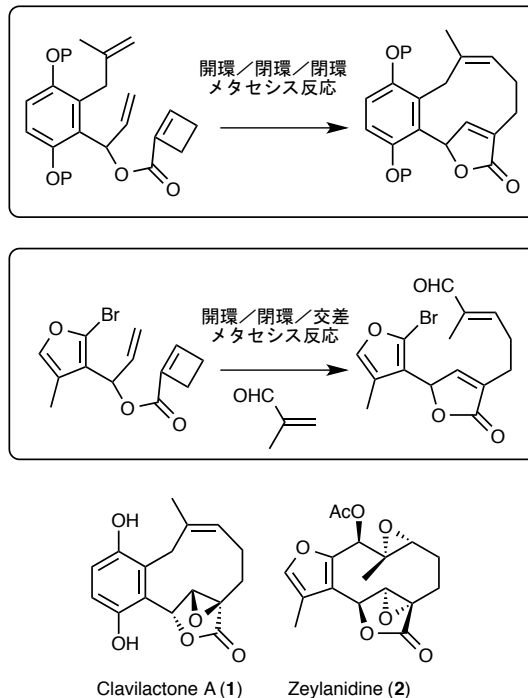
(1) 本研究では、今までに積極的に利用されることが少なかったシクロブテンカルボン酸エステルを基質に用いた新規な連続メタセシス反応の開発に主眼を置き、それに基づく生物活性天然物、すなわち上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害活性およびヒトがん細胞に対する細胞毒性を有するクラビラクトン類、ならびに抗真菌活性および血小板凝集抑制作用を有するゼイラニジンの全合成を目的とした。

(2) 本研究では、これまでに天然物の全合成を主たるテーマとして研究を行ってきた。全合成において、合成経路の短縮化は最重要課題のひとつである。メタセシスの歴史はまだ浅い。有用な連続メタセシス反応を見出し、生物活性物質の実践的合成へと展開できれば、新たな研究の創造が期待できる。本研究の特徴的な点は、シクロブテン環の歪みエネルギーの高さを連続メタセシスの開始反応に利用することにある。シクロブテン化合物はこれまでも開環メタセシス重合反応には用いられているが、その反応性の高さから制御が困難とされてきた。しかしながら、連続メタセシス反応の場合には近傍に次の反応点が存在しているので、重合反応が回避され、望む分子変換反応が進行することが期待される。また、 α,β -不飽和カルボニル化合物どうしの交差メタセシスは通常は起こらない。シクロブテンカルボン酸エステルを上手く利用できれば、そのような反応も可能となる。このように、本研究で目指す骨格転位

を伴う γ -ブテノリドへの変換反応は既知の方法論とは異なる独創的なものであり、有機合成化学上、大いに意義のあるものと考えている。全合成の標的分子としたクラビラクトン類は、その興味深い生物学的性質から注目を集めている天然物である。これらの全合成の達成も当該分野に大きなインパクトを与えるであろう。Grubbs らの精力的な研究により、メタセシス反応の適用範囲は広がっている。 γ -ブテノリド骨格を有する生物活性物質は天然から数多く見出されていることから、極めて応用性の高い方法論となり得ると期待した。

3. 研究の方法

連続メタセシス反応を実現させる上で鍵となるのは、各々の反応が望む順序および位置で進行することである。本研究では、**Scheme 1** に示すような新規な骨格構築法、すなわち 1)連続開環/閉環/閉環メタセシス反応、ならびに 2)連続開環/閉環/交差メタセシス反応、の開発を目指し、反応条件や基質のデザインを種々検討することで最適条件を明らかにすることを計画した。これにより、今まで見出されていなかったシクロブテンカルボン酸エステルの有用性を示すことができると考えた。次の段階として、クラビラクトンA (**1**)ならびにゼイラニジン (**2**)の全合成を通じて、本合成法の汎用性を実証することとした。

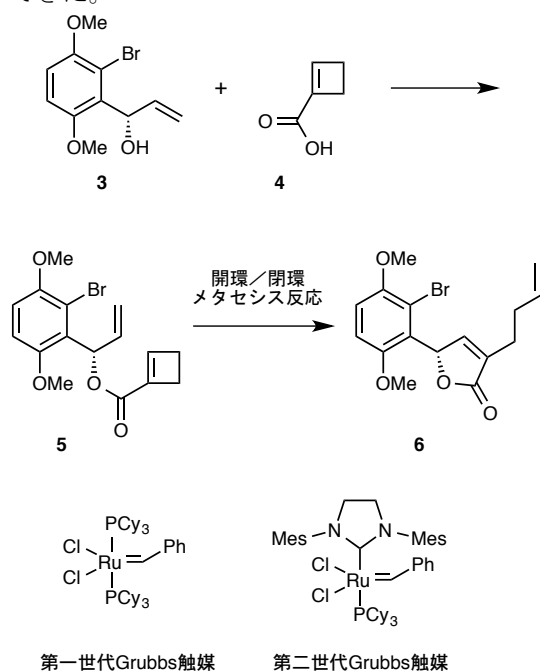


Scheme 1

4. 研究成果

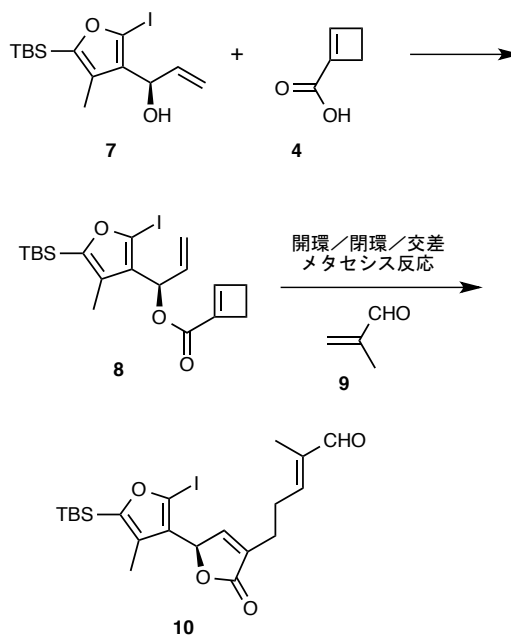
(1) シクロブテンカルボン酸エステルを基質に用いた開環/閉環メタセシス反応の開発に成功した (**Scheme 2**)。まず、アリルアルコール **3** とシクロブテンカルボン酸 **4** との

縮合から基質となるシクロブテンカルボン酸エステル**5**を合成した。種々の検討の結果、**5**のトルエン溶液を10 mol %の第一世代 Grubbs 触媒で反応させた後、反応系をエチレン雰囲気下とし、5 mol %の第二世代 Grubbs 触媒を加えさらに反応させると、収率よく目的とする γ -ブテノリド**6**が見出された。反応の様子を詳細に解析したところ、第一世代 Grubbs 触媒で処理した段階では、**6**の二量体が多く生成していることがわかった。この二量体は第二世代 Grubbs 触媒によりエチレンと交差メタセシスすることで、効率的に**6**へと変換される。反応系に触媒をシリジポンプによりゆっくりと添加していくことも収率改善につながった。濃度、温度などの反応条件も精査し、最終的には収率76%で化合物**6**を得ることができた。



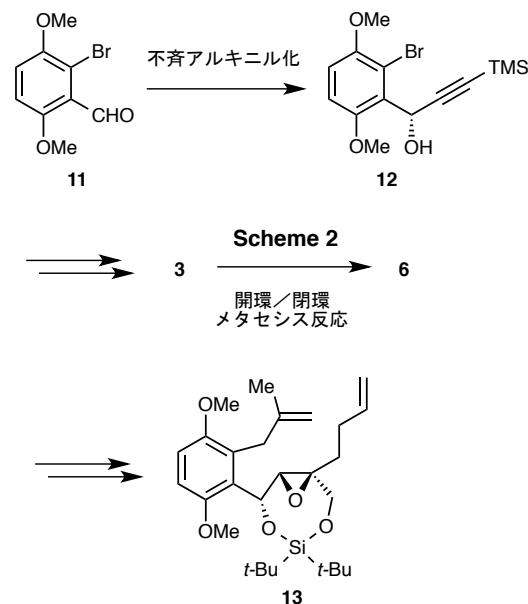
Scheme 2

(2) シクロブテンカルボン酸エステルを基質に用いた開環/閉環/交差メタセシス反応の開発にも成功した (Scheme 3)。フランから誘導されるアリルアルコール**7**とシクロブテンカルボン酸**4**からシクロブテンカルボン酸エステル**8**を得た。第一段階は、前述の反応と同様な条件で、すなわち第一世代 Grubbs 触媒で開環/閉環メタセシスを行い、次に得られた反応混合物に対し、第二世代 Grubbs 触媒存在下、メタクロレイン**9**と交差メタセシスを行うことで、ワンポットで開環/閉環/交差メタセシス成績体**10**を得ることができた。この二連続反応は、一工程ずつ反応を行った場合よりも、ワンポットで、すなわち同一のフラスコ内で一気に反応を行ったほうが良い収率が得られた (74%)。ワンポット化により、収率の改善とともに、精製操作の簡略化も達成できた。



Scheme 3

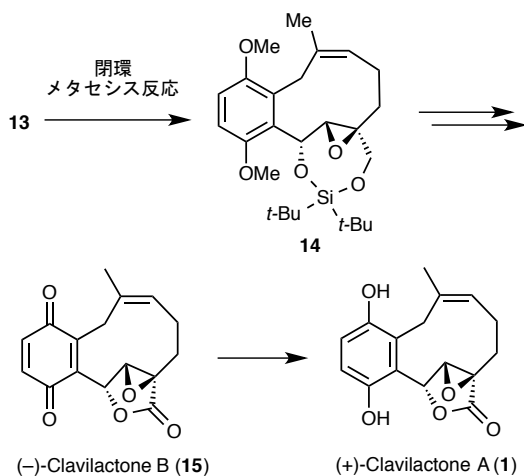
(3) 開発した開環/閉環メタセシス反応を用いて、生物活性天然物クラビラクトンAの不斉合成を達成した。まず、アルデヒド**11**のBINOLを用いた不斉アルキニル化反応を利用して、アリルアルコール**3**を光学活性体として合成した。開発した開環/閉環メタセシス反応により、**3**から γ -ブテノリド**6**を得、さらなる数工程の誘導によりシリレンアセタール**13**を合成した (Scheme 4)。



Scheme 4

得られた**13**を第二世代 Grubbs 触媒にて処理することにより、閉環メタセシス反応が進行し、炭素10員環骨格を構築することができた。最後に、**14**から γ -ラク톤を再構築し、キノンに酸化することで、(-)-クラビラクトンB (**15**)に導いた。さらにキノンを選

元することで、(+)-クラビラクトンA (1)の全合成が達成された (Scheme 5)。



Scheme 5

(4) 本研究者が開発したメタセシス反応を利用する合成は、環転位を伴うもので新規性の高い方法論であり、天然物合成への応用にもまだ成功していなかった。本研究の標的物質であるクラビラクトン類は構造的にも生物学的にも興味深い性質を有しており、その合成を環転位メタセシス反応により達成できたことは、有機合成化学の分野に大きなインパクトを与えたと考えている。今後はさらなる検討を行い、新規な連続メタセシス反応の開発、ならびにゼイラニジンの全合成を目指したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計1件)

① Ken-ichi Takao, Ryuki Nanamiya, Yuuki Fukushima, Ayumi Namba, Keisuke Yoshida, and Kin-ichi Tadano, “Total Synthesis of (+)-Clavilactone A and (-)-Clavilactone B by Ring-Opening/Ring-Closing Metathesis” *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5582-5585. 査読有
DOI: 10.1021/ol4027842

〔学会発表〕 (計6件)

① 安田直彦・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一 「ゼイラニジンの全合成研究」 日本化学会第94春季年会 (名古屋市), 2014年3月

② 福島悠貴・七宮隆樹・高尾賢一・只野金一 「(+)-クラビラクトンAの不斉全合成研究」 第65回有機合成化学協会関東支部 (新潟) シンポジウム (新潟市), 2013年5月

③ 難波あゆみ・七宮隆樹・高尾賢一・只野金一 「クラビラクトンDの全合成研究」 第64回有機合成化学協会関東支部 (新潟) シンポジウム (長岡市), 2012年12月

④ 七宮隆樹・難波あゆみ・高尾賢一・只野金一 「クラビラクトン類の全合成研究」

第38回反応と合成の進歩シンポジウム (東京), 2012年11月

⑤ 七宮隆樹・難波あゆみ・高尾賢一・只野金一 「クラビラクトンAの全合成研究」 日本化学会第92春季年会 (横浜市), 2012年3月

⑥ 高尾賢一 「シクロブテンカルボン酸誘導体を用いた天然物合成」 有機合成化学協会関東支部 有機合成化学ミニシンポジウム (東京), 2011年7月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高尾 賢一 (TAKAO, Ken-ichi)

慶應義塾大学・理工学部・准教授

研究者番号: 70287481