

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24350018

研究課題名(和文)コンパクトな多機能性官能基としてのシアノ基を活用した天然物合成

研究課題名(英文) Natural Product Synthesis by Utilizing Compact and Multifunctional Properties of Cyano Group

研究代表者

谷野 圭持 (TANINO, Keiji)

北海道大学・理学研究院・教授

研究者番号：40217146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：複雑な構造を有する天然物の全合成では、既存の変換反応が適用できない局面が多く、新しい方法論や合成反応の開発が求められている。本研究課題では、縮環構造や連続する四級不斉炭素を含む構築困難な炭素骨格を対象に、シアノ基の特性(-シアノカルバニオンの直線的構造、シアノ基のコンパクトさ、他の官能基への多彩な変換法)を活かした反応設計を行い、天然物の合成研究に展開した。

具体的な合成標的として医薬や農薬のリード化合物として期待されるツビフェラルA、アザジラクチン、およびフォルボルを選び、各々について多環性分子骨格の新たな構築法を開発した。

研究成果の概要(英文)：The synthetic studies on Tubiferal A, Azadirachtin, and Phorbol were carried out on the basis of new reactions utilizing alkanenitriles. The unique properties of a cyano group, which is sterically compact and linear in shape, were found to be advantageous for forming carbocyclic compounds possessing hindered carbon-carbon bonds. For example, construction of the 5-7 bicyclic skeleton of Phorbol was achieved by the divinylcyclopropane rearrangement reaction of a cyanocyclopropane derivative.

研究分野：有機合成化学

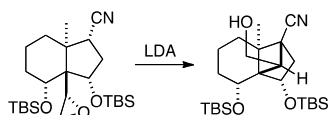
キーワード：有機化学 天然物化学 全合成 ニトリル

1. 研究開始当初の背景

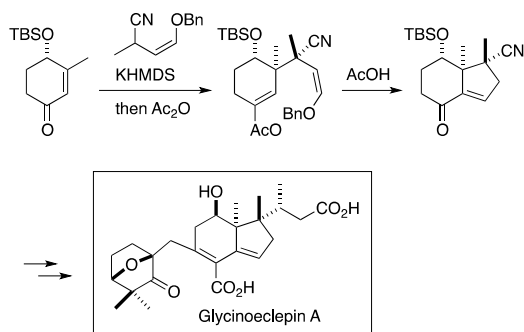
(1) 自然界には、様々な員数の炭素環や複素環が互いに縮合し、かつ多種多様な官能基を有する高次構造天然物が数多く存在する。高次構造天然物の全合成研究の意義は、単に学術面に留まらず、社会的な要請にも応えるものである。海産天然物ハリコンドリニンBをリード化合物として化学合成された抗ガン剤エリブリンが認可された事例は、天然物合成の最高到達点を示している。

(2) 極めて複雑な構造を有する高次構造天然物の全合成においては、既存の変換反応が全く適用できない局面が多く、新しい方法論や合成反応の開発は必須である。筆者は、ゾアンタミナルカロイドやソラノエクレピンAなどの全合成を達成してきたが、これら高次構造天然物で共通の問題となったのが、立体的に混み合った位置での結合形成の困難さと、連続する四級不斉炭素の立体制御である。

(3) それらの問題を検討する過程で筆者は、合成素子としてのアルカンニトリルの際立った有用性を再認識した。すなわち、ソラノエクレピンAの全合成で最大の難関となる4員環構築は、下図に示すエポキシニトリルの分子内環化反応により達成された。このタイプの四員環構築法は、1970年代にStorkによって報告された古典的手法ではあるが、これほど複雑な構造を有する化合物の合成に応用された例はない。



(4) 単純なアルカンニトリルから調製されるアニオン種は共役付加反応を起こしにくい。筆者は γ -アルコキシ不飽和ニトリルの共役付加を用いるシクロペンテンアヌレーション法を開発し、グリシノエクレピンAの不斉全合成に適用した。連続する四級不斉炭素がどのように立体選択的に構築できた要因として、エノラートとは異なる α -シアノカルバニオンの直線的構造、およびシアノ基のコンパクトさが重要と考えられるが、その詳細は明らかでない。

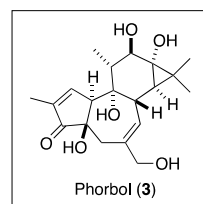
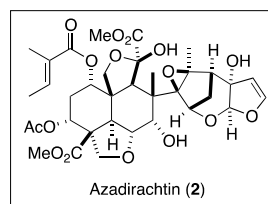
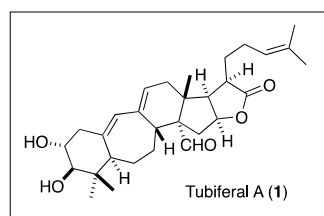


2. 研究の目的

本研究の目的は、縮環構造や連続する四級不斉炭素を含む複雑な炭素骨格の構築において、シアノ基の特性(α -シアノカルバニオンの直線的構造、シアノ基のコンパクトさ、他の官能基への多彩な変換法)を活かした反応設計を行い、従来の天然物合成を革新する効率的手法を開発することにある。標的として医薬や農薬のリード化合物として期待される高次構造天然物を選び、それらの不斉全合成を目指すと同時に、その過程で得られる各種誘導体を生物活性試験に付して構造活性相関の解明も目指す。

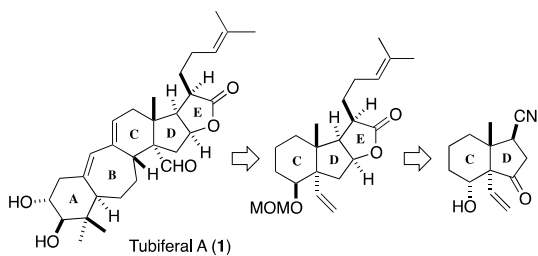
3. 研究の方法

具体的な合成標的として、ツピフェラールA(1)、アザジラクチン(2)およびフォルボール(3)を設定した。ツピフェラールAは、変形菌の子実体であるコモチクダホコリから単離されたテルペノイドであり、ピンクリスチン耐性ヒト扁平上皮がん細胞に対して薬剤耐性克服作用を示す。アザジラクチンは、インドセンダン(ニームツリー)に含有されるテルペノイドであり、昆虫に対する強力な摂食阻害活性を示す。フォルボールはトウダイグサ科植物に含有されるジテルペンであり、長鎖カルボン酸とのエステル誘導体は強力な発ガンプロモーター作用を示すために生化学用試薬として利用されている。これらの高次構造天然物のうち、1の全合成は未だ達成されておらず、2および3についても、各々1例の全合成報告があるのみである。

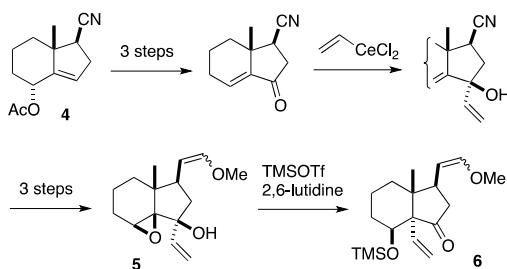


4. 研究成果

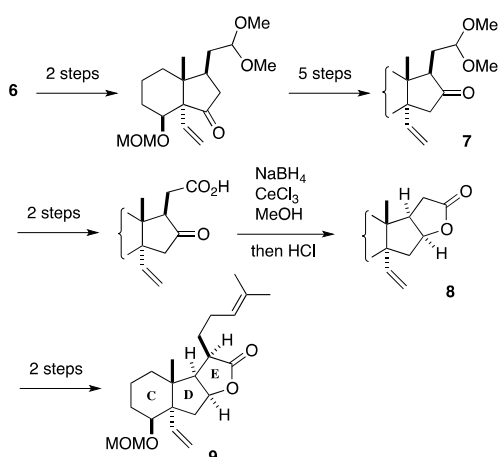
(1) ツピフェラールAは、 γ -ラク톤を含む5環性骨格上に、共役ジエン、1,2-ジオールおよびアルデヒド基が配置された複雑な構造を有する。そこで、分子右側のCDE環部と分子左側のAB環部を別途不斉合成し、両者を互いに連結する収束的な合成手法を用いることとした(次ページ図)。合成上の困難が予想されたのは分子右側のCD環部であり、両核間位が四級不斉炭素である歪んだトランス5-6縮環骨格をいかにして構築するかが鍵となる。



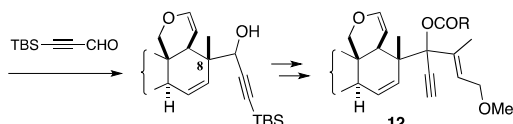
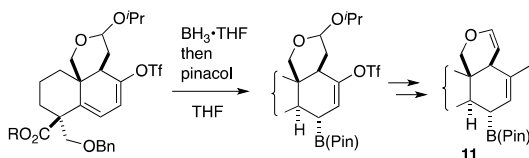
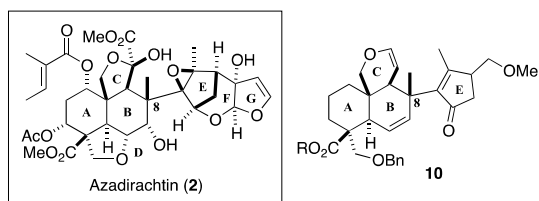
不安定なアルデヒドの等価体としてビニル基を用いることとし、シクロペンテンアヌレーション法とリパーゼを用いた光学分割を経て合成したニトリル **4** を、ビニルセリウム試薬の立体選択的付加反応を経てエポキシアルコール **5** に導いた。このものを、ルイス酸条件下でのセミピナコール転位反応に付すことにより、トランス 5-6 縮環骨格を有する鍵中間体 **6** の合成に成功した。



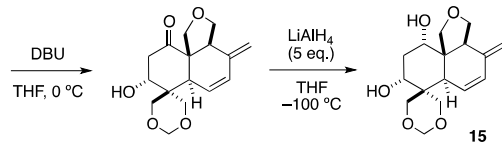
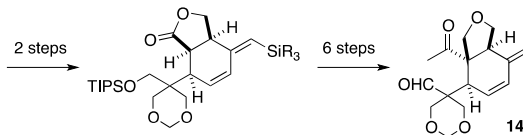
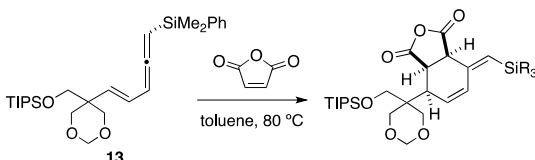
続いて、カルボニル基のトランスポジションを経て合成したケトン **7** を、側鎖のカルボン酸への酸化と立体選択的還元によりラクトン **8** に変換した。最後に、ラクトン上の側鎖導入とエピ化を行い、ツビフェラル A の右側セグメント **9** の不斉合成を達成した。



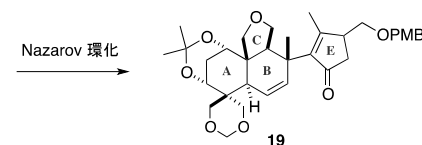
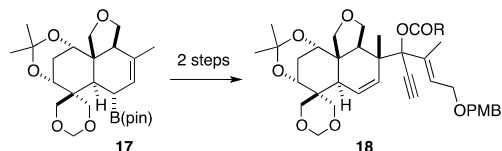
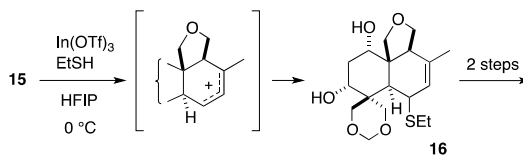
(2) アザジラクチンの全合成における最重要課題は、混み合った環境にある C8 位四級不斉炭素の立体選択的構築である。既に、環状アリルボラン **11** とアルデヒドの付加反応により C8 位四級不斉炭素を構築後、エンイン **12** のナザロフ環化反応により 5 員環エノン部を構築する戦略を開発し、ABCE 環モデル化合物 **10** の立体選択的合成に成功していたが、合成経路が長い点と A 環部への酸素官能基導入に問題が残されていた。



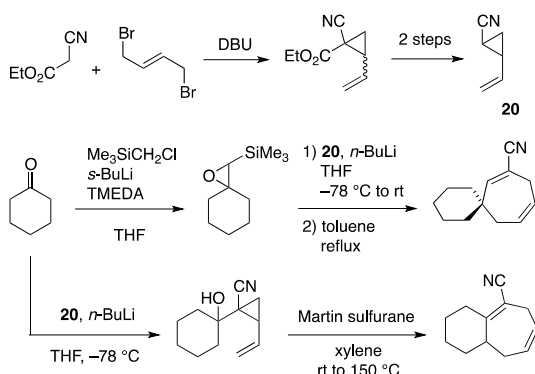
そこで本研究では、光学活性なシリルビニルアレン **13** と無水マレイン α 酸のディールス・アルダー反応を鍵とする B 環構築法および、ケトアルデヒド **14** の分子内アルドール反応を用いる A 環構築法を新たに開発し、正しい立体化学を有する酸素官能基を導入した鍵中間体 **15** の不斉合成に成功した。



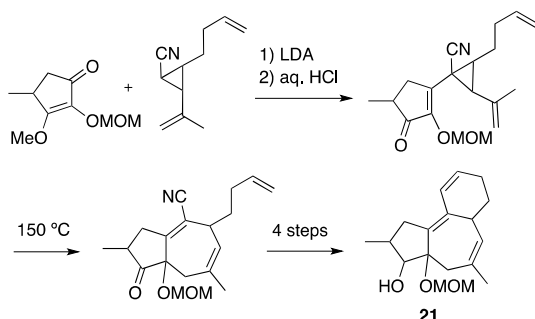
チオールの付加により得たスルフィド **16** をアリルボラン **17** に変換し、アルデヒドとの付加反応を経てエンイン **18** に導いた。最後にナザロフ環化反応を行い、目的の ABCE 環セグメント **19** の不斉合成を達成した。



(3) 7員環に他の環がフューズした多環性炭素骨格は、多くのテルペノイドに共通して含まれる。本研究では、ビニル基を有する3員環ニトリルを用いるジビニルシクロプロパン転位反応を設計し、効率的な7員環構築法を開発した。ニトリル **20** は、市販の化合物から3工程で合成され、対応するアニオンは種々の求電子剤との反応に利用可能である。エポキシシランとの反応では直接ジビニルシクロプロパン誘導体を与え、これを加熱することで7員環ニトリルが得られる。また、ケトンとの付加反応で得られるアルコールを脱水条件下で加熱すると、ジビニルシクロプロパン中間体を経てピシクロ化合物が一挙に合成できる。



本反応のフォルボール合成への応用は、まだ初期段階にあるものの、以下に示すモデル化合物 **21** の合成に成功している。



この合成研究は、平成 27 年度から筆者が行う基盤研究 (B)「炭素小員環化合物とヘテロ原子の複合利用による高次構造天然物の合成」で改めて検討する予定である。

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 18 件)

Synthetic Studies on Azadirachtin: Construction of the ABC Ring System via the Diels-Alder Reaction of a Vinyl Allenylsilane Derivative, K. Sakurai and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **56** (3), 496-499 (2015). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.12.062

Cyanoazulene-based Multi-stage Redox Systems Prepared from Vinylcyclopropane-carbonitrile and Cyclopentenone via Divinylcyclopropane rearrangement Approach, K. Tanino, T. Yamada, F. Yoshimura, and T. Suzuki, *Chemistry Letters*, **43** (5), 607-609 (2014). 査読有

DOI: 10.1246/cl.131149

Stereoselective Synthesis of the Right-hand Segment of Tubiferal A, T. Hiramatsu, M. Takahashi, and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **55** (6), 1145-1147 (2014). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.12.069

Synthetic Studies on Taxanes: Construction of the Tricyclic Skeleton on the Basis of a [6+2] Cycloaddition Reaction, R. Hanada, K. Mitachi, and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **55** (5), 1097-1099 (2014). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.12.096

Synthesis of 2-Cyano-1,4-cycloheptadiene Derivatives via Divinylcyclopropane Rearrangement and Alkylation of Novel Cycloheptadienyl Anion Species, T. Yamada, F. Yoshimura, and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **54** (6), 522-525 (2013). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.11.070

[学会発表](計 28 件)

Asymmetric Total Synthesis of Solanoclepin A, K. Tanino, The 2nd International Symposium on Natural Product Synthesis and Process Methods for Drug Manufacture, 2014.10.21-24, Nanjing, China.

社会に役立つ有機合成を求めて：シストセンチュウふ化促進物質の全合成, 谷野圭持, 有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」, 2014.8.29, 大阪科学技術センター, 大阪.

新しい高次付加環化反応を基盤とする天然物合成, 谷野圭持, 理研セミナー「未来に繋ぐ天然物合成化学」, 2013.5.13, 大阪大学会館講堂, 豊中.

新しい縮環骨格構築法を基盤とする高次構造天然物の全合成, 谷野圭持, 日本化学会第 93 春季年会, 2013.3.22-25, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス フォレストハウス, 草津.

社会に役立つ「ものづくり」としての多段階合成を求めて：シストセンチュウふ化促進物質の全合成, 谷野圭持, 「有機合成化学を起点とするものづくり戦略」第 2 回ミニシンポジウム, 2012.9.28, 北海道大学 学術交流会館, 札幌.

[その他]

ホームページ等

<http://barato.sci.hokudai.ac.jp/~oc2/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷野 圭持 (TANINO KEIJI)
北海道大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号：40217146