

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13301
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2014～2016
 課題番号：26460006
 研究課題名(和文) 動的キラリティーを持つエノラート中間体を利用した生物活性天然物の不斉全合成

 研究課題名(英文) Enantioselective total syntheses of bioactive natural products via the enolate intermediate with dynamic chirality

 研究代表者
 吉村 智之 (Tomoyuki, Yoshimura)

 金沢大学・薬学系・准教授

 研究者番号：20432320
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：生理活性天然物のエナンチオ選択的全合成研究を行った。標的化合物として1)メタクロミンJ、K、2)エピリオリドとその水和物、3)アルテミシジンを設定した。メタクロミンJ、Kは鍵となる不斉記憶型反応の前駆体合成を検討した。エピリオリド類の全合成はN-ヘテロサイクリックカルベンを用いる分子内環化と不斉アルドール反応により合成するため、その基質合成を完了した。アルテミシジンは不斉記憶型 α -アリール化によって合成するため、ベンザインとC-N軸性不斉エノラートとの α -アリール化を検討した。その結果、四置換炭素含有ベンゾシクロブテノン誘導体を高い光学純度で得る条件を見いだした。

研究成果の概要(英文)：Enantioselective total syntheses of bioactive natural products were carried out. 1) Metachromin J and K, 2) epiliolide and its hydrate, and 3) altemicidin were chosen as target molecules because of their unique bioactivities. In metachromin derivative synthesis, the precursor for asymmetric reaction via C-O axially chiral enolate was investigated. The preparation of substrate for synthesizing epiliolides through intramolecular cyclization using NHC catalyst and asymmetric aldol reaction has been accomplished. Investigation of α -arylation reaction with C-N axially chiral enolate and benzyne, which is supposed as key reaction in altemicidin synthesis, resulted in giving benzocyclobutenone derivative bearing tetrasubstituted carbon in high enantioselectivity.

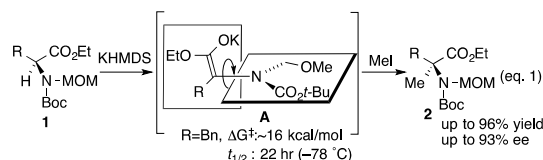
研究分野：有機合成科学

キーワード：天然物全合成 不斉合成 不斉記憶 キラルエノラート NHCカルベン触媒 不斉アルドール反応

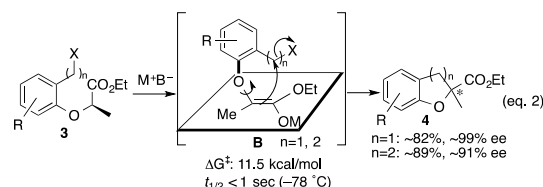
1. 研究開始当初の背景

天然資源は生物活性物質の宝庫であり、医薬・農学は言うに及ばず理工学系でもその重要性から様々な研究が成されている。中でも、天然物化学に有機合成化学が果たしてきた役割は甚大である。それは、極微量しか得られない生物活性物質の合成による供給、絶対立体配置を含めた構造の確定と訂正、生合成仮説の検証、天然物を範とした医薬品・農薬の開発などが挙げられる。一方、多様な天然化合物の合成を効率的に行うため、新規合成手法の開発も活発に行われており、天然物化学と有機合成化学は相補的に発展しているといえる。その中で、キラリティーの存在する生物活性天然物のエナンチオ選択的合成(不斉合成)は、天然とは逆の鏡像異性体供給も可能であり、生物活性発現メカニズムの解明、ひいては新規医薬品・農薬等の開発への端緒を開く重要な研究課題である。

不斉合成法の研究は従来、1) 光学分割法、2) 不斉補助基を利用する方法、3) 不斉触媒法が主要なテーマであった。そこへ1991年川端らによって開発されたC-C 軸性不斉エノラートを經由する不斉記憶型反応が報告され、新たな不斉合成法として注目を集めた。不斉記憶とは、具体的には *N-tert*-ブトキシカルボニル (Boc)-*N*-メトキシメチル (MOM)-フェニルアラニンエチルエステル (**1**) (R=Bn) を塩基カリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDs) で処理すると、**1** の中心不斉がエノラートのC-N 軸に転写された C-N 軸性不斉エノラート **A** が生成する (eq. 1)。これは、 -78°C



でのラセミ化半減期が 22 時間で、ラセミ化障壁 (C-N 軸の回転障壁) は約 16 kcal/mol である。このことから、**A** がラセミ化するより速く求電子剤と反応することで不斉誘導が起こる。事実、**A** とヨウ化メチルとの分子間アルキル化反応では最高収率 96%、光学純度 93% ee で四置換炭素含有アミノ酸誘導体 **2** が得られるという不斉反応である。現在では上述の C-N のみならず C-O 軸性不斉エノラートを經由する反応 (eq. 2) にも展開され信頼に足る不

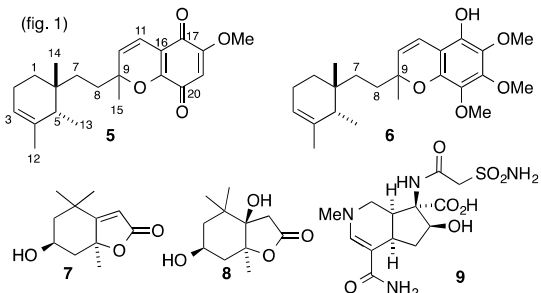


斉合成法として確立されている

2. 研究の目的

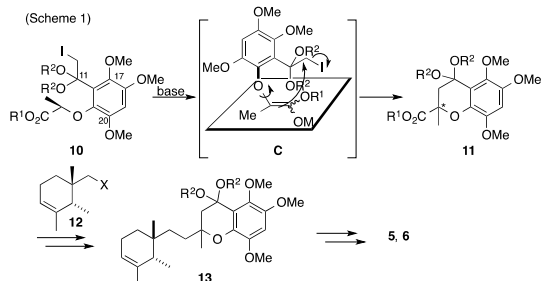
本研究では低分子で生理活性を持ち、医

薬・農薬開発のリードとしての可能性を秘める天然由来化合物の不斉合成を研究の主目的とする。その不斉合成における鍵反応として、前述の不斉記憶型反応を主として活用し、その研究で得られる知見を反応開発へフィードバックすることで、不斉記憶型反応をより汎用性のある不斉合成法へ昇華させることを目指す。全合成を目指す天然物として 1) metachromin J (**5**), **K** (**6**), 2) epilolide (**7**) 及びその水和物 (**8**), 3) altemicidin (**9**) を選択した (figure 1)。

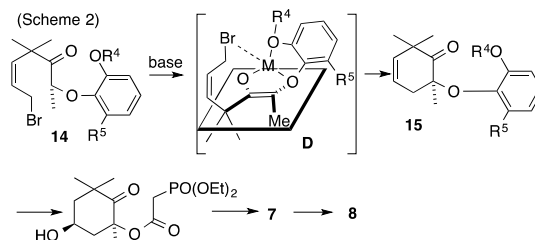


3. 研究の方法

Metachromin 類及び epilolide 類の合成では分子内 C-O 軸性不斉エノラートを利用する不斉合成法によって全合成を行うことを計画した (schemes 1, 2)。即ち metachromin 類では乳酸誘導体 **10** から発生した C-O 軸性不斉エノラート **C** を經由して **11** へと変換後、別途合成した四級不斉炭素を持つシクロロヘキセン **12** とカップリングを行うことで全合成の達成を計画した (scheme 1)。一方、



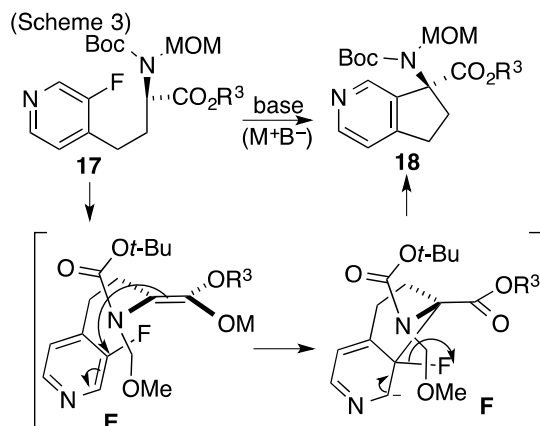
epilolide 類はケトン **14** より発生すると考えられる C-O 軸性不斉エノラート **D** の分子内環化により四置換不斉炭素を持つ **15** を合成する (scheme 2)。これをフォスフェート **16** へ変換し分子内 Horner-Emmons 反応



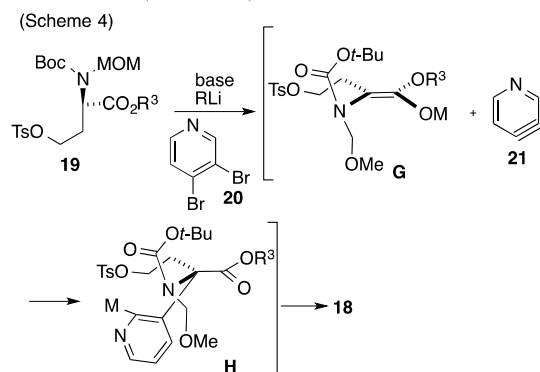
を用いて **7** を合成する。最後に水分子の Michael 付加により **8** の合成を完了する。

Altemicidin (**9**) の合成は C-N 軸性不斉エノラートを經由する分子内または分子間不斉記憶型反応を用いて行う (schemes 3, 4)。分子内反応では、基質 **17** から発生させた C-N 軸性不斉エノラート **E** の付加-脱離型反応

で中間体 **F** を経由して四置換炭素含有の二環性化合物 **18** を合成する (scheme 3)。分子

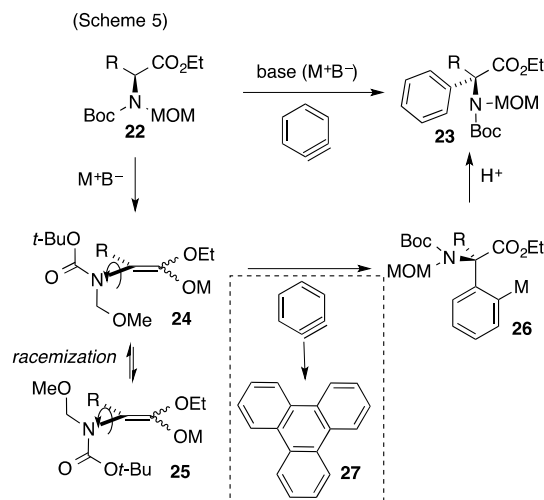


間反応ではホモセリン誘導体 **19** とピリジン誘導体 **20** から系中で C-N 軸性不斉エノラート **G** とピリジン (**21**) の同時発生による反応を行い、中間体 **H** を経由して **18** を合成する (scheme 4)。

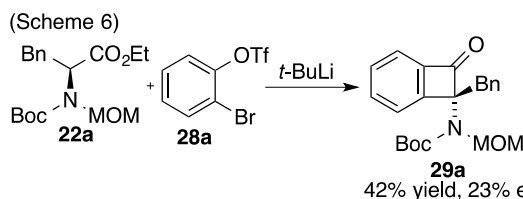


4. 研究成果

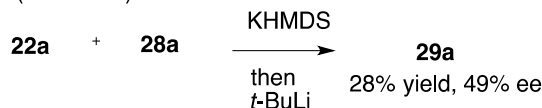
(1) Altemicidin (**8**) の全合成を指向した分子間 α -アリール化反応の開発。Scheme 4 の計画に基づき、アラインを用いる分子間 α -アリール化反応の開発に取り組んだ。全合成を達成するために必要な基質はホモセリンとピリジンであるが、最初は安価で入手容易な天然型アミノ酸と多数の発生法が報告されているベンザインを用いて条件検討を行うこととした (scheme 5)。本反応開発の鍵は、C-N 軸性不斉エノラートがラセミ化する



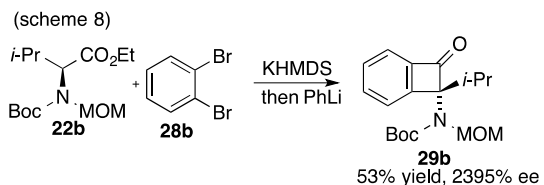
よりも早くベンザインと反応することとベンザインの高い反応性に起因する副反応 (scheme 5 の点線で囲まれた反応) の抑制である。これらの問題を一挙に解決するには、



系中でキラルエノラート **24** とベンザインを同時に発生させることが重要である。そこではじめにフェニルアラニン誘導体 **22a** とプロモベンゼン誘導体 **28a** から発生させたベンザインの反応を行った (scheme 6)。C-N 軸性不斉エノラートとベンザインを同時に発生させるため、塩基として作用し且つリチウム-ハロゲン交換によるベンザイン発生も可能な *tert*-ブチルリチウム (*t*-BuLi) を用いて反応を行った。その結果、ベンゾシクロブテノン **29a** が収率 42%、光学純度が 23% ee で得られた。これは、ベンザインとエノラートが反応した結果生成したフェニルリチウム誘導体 **26** (R = Bn, M = Li) が分子内環化することで得られたと考えられる。所望の化合物ではなかったものの、現在までに四置換炭素含有ベンゾシクロブテノンの不斉合成例は少ない。そこで、本反応を更に精査し収率及び光学純度の向上を目指した (scheme 7)



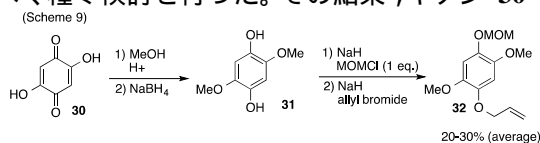
7)。種々条件検討を行ったものの収率の向上は困難であった。しかし **22a** と **28a** の THF 溶液に塩基 KHMDS を -78°C で滴下し 10 分攪拌することで C-N 軸性不斉エノラートを生成させた後、*t*-BuLi を加えベンザインを発生させることで **29a** の光学純度は 49% ee にまで向上した。更に収率、光学純度の向上を目指してアミノ酸誘導体にも着目して反応を検討した (scheme 8)。その結果、バリン誘導体 **22b** と *o*-ジブロモベンゼン (**28b**)



を KHMDS とフェニルリチウム (PhLi) で処理することで、ベンゾシクロブテノン **29b** が 53% 収率、95% ee と高い光学純度で得られることが分かった。また、その絶対立体配置は VCD 及び ECD と理論計算を用いて *R* であることが決定できた。これは新たに生成する四置換不斉炭素は不斉記憶型反応で立体保持で反応が進行していることを示唆している。本反応は、ロイシン誘導体、アラ

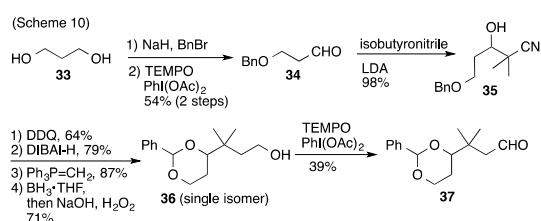
ニン誘導体でも進行し、アラニン誘導体ではラセミ化半減期が短いにも拘わらず 74% ee で対応するベンゾシクロブテノン誘導体を得られることが分かった。この際、エステルをエチルエステルからベンジルエステルにすることで、C-N 軸性不斉エノラートのキラリティーの長寿命化が観察された。これは、キラルエノラートの会合状態に起因していると考えている。目下、この新規現象についてメカニズムを明らかにすべく研究を展開している。また、求電子剤にピリダインを用いる反応条件検討を行っており、altemicidin の全合成へ展開していく。

(2) Metacrhomin J (5) 及び K (6) の全合成研究。不斉記憶型反応の前駆体 10 を合成すべく種々検討を行った。その結果、キノン 30



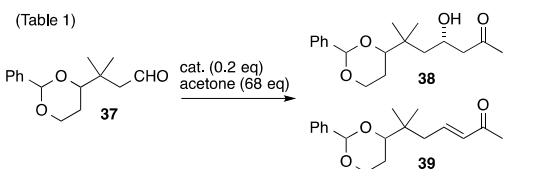
から 4 工程でアリールアリルエーテル 32 が得られることが分かった (scheme 9)。しかしここまでの行程で収率が平均 20-30% と低いため、現在他のルートによる前駆体 10 合成ルートを模索中である。この低収率の原因は、基質が酸化されやすいことに起因していると推測している。

(3) Epiliolide 類の合成研究。当初、C-O 軸性不斉エノラートを經由する不斉記憶型反応を用い全合成を試みていたが前駆体合成が困難であった。そこで有機触媒を用いる不斉アルドール反応と NHC カルベン触媒を用いる分子内環化を鍵反応とする合成ルートへとシフトした (scheme 10)。1,3-プロパンジ



オール (33) をモノベンジルエーテル化後、一級水酸基を酸化しアルデヒド 34 とした。これに対しイソブチロニトリルと LDA を作用させることでカップリング体 35 へと変換した。次いで、二級水酸基をベンジリデンアセタールとして保護後、ニトリルのアルデヒドへの還元、Wittig 反応による増炭とオレフィンに対するヒドロホウ素化続く酸化処理によりアルコール 36 を得た。このアルコールはプロトン NMR スペクトルから単一のジアステレオマーであることが分かったが、その相対立体配置は決定していない。次いで、36 を酸化し不斉アルドール反応の基質となるアルデヒド 37 を合成した。これに対し、アセトンをアルドール供与体として有機不斉触媒を用いる不斉アルドール反応を検討した (Table 1)。L-プロリンを触媒として室温で反応を行ったところ、目的物は得られず原料回収及び 38 からの脱水反応が進

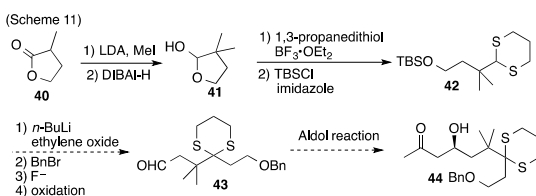
行して生成した 39 が副生成物として得られた (entry 1)。副生成物を抑制するため 0 °C で反応を行ったものの、反応性が低下し原料回収にとどまった (entry 2)。そこで、触媒を L-プロリノール及び L-プロリンメチルエステルとして反応を行ったが所望の 38 はごく少量しか得られなかった (entries 3 and 4)。次いで DMSO を溶媒として反応を行った (entry 5-7) がいずれの場合も副生成物 39



entry	cat. (solvent)	temp (°C)	time (hr)	yield (%)		
				38	39	recovery of 37
1	L-proline	rt	24	trace	32	10
2	L-proline	0	24	trace	trace	43
3	L-prolinol	rt	48	trace	0	6
4	L-proline methyl ester	rt	24	trace	trace	trace
5	L-proline (DMSO)	rt	24	11	62	0
6	L-proline (DMSO)	0	24	8	34	51
7	D,L-proline (DMSO)	0~rt	42	9	10	80

の量が多く、所望の 38 は 11% 以下であった。現在、最適条件を見つけるべく種々の触媒を検討している。

また、38 からの脱水がベンジリデンアセタールに由来している可能性があること及び、光学純度決定の折 38 ではジアステレオマー分割が必要なためジアステレオマーが生成しないアルドール受容体 44 を合成しそのアルドール反応も検討する (scheme 11)。現在、42 の合成まで完了している。



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 4 件)

- 1) α -Arylation of α -Amino Acid Derivatives with Arynes via Memory of Chirality: Asymmetric Synthesis of Benzocyclobutenones with Tetrasubstituted Cabon. Kasamatsu, K.; Yoshimura, T.; Mandi, A.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 352-355. 査読有り
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03533
- 2) Asymmetric Synthesis of Multisubstituted Dihydrobenzofurans by Intramolecular Conjugate Addition of Short-Lived C-O Axially Chiral Enolates. Tomohara, K.; Kasamatsu, K.; Yoshimura, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 899-906. 査読有

- DOI: 10.1248/cpb.c16-00272
- 3) Catalyst-controlled regiodivergent vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman reactions. Hyakutake, R.; Gondo, N.; Ueda, Y.; Yoshimura, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1321-1324. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.02.029
 - 4) Catalytic Asymmetric Reactions in Alkaloids and Terpenoids Syntheses. Yoshimura, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5019-5118. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.07.075
- 〔学会発表〕(計 17 件)
- 1) 嶋佑介, 五十嵐笑子, 吉村智之, 松尾淳一; ルイス酸活性化によるシクロブタノンとニトロソベンゼンとの反応; 日本薬学会第 137 年会 (東北大学川内キャンパス, 仙台, 2017 年 3 月 27 日)
 - 2) 高嶋恵美, 笠松幸司, 吉村智之, 川端猛夫; ジペプチドを用いる不斉記憶型 α -フッ素化の開発; 日本薬学会第 137 年会 (東北大学川内キャンパス, 仙台, 2017 年 3 月 26 日)
 - 3) 蟹江真悠, 吉村智之, 松尾淳一; シクロブタノンと芳香環化合物との Friedel-Crafts 反応の開発; 日本薬学会第 137 年会 (東北大学川内キャンパス, 仙台, 2017 年 3 月 25 日)
 - 4) 藪内優斗, 葛口岳生, 吉村智之, 松尾淳一; α -ハロ- γ -ヒドロキシエナミドの新しい合成法の開発とその有用性; 日本薬学会北陸支部平成 29 年度総会及び第 128 回例会 (北陸大学薬学部, 金沢, 2016 年 11 月 2 日)
 - 5) 笠松幸司, 吉村智之, 川端猛夫; α -フッ素化アミノ酸誘導体の不斉記憶型合成; 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム(つくば国際会議場, 茨城, 2016 年 12 月 1 日)
 - 6) 大津寄悠, 川上晋平, 松田誠司, 吉村智之, 尾谷優子, 谷紀彦, 大和田智彦, 川端猛夫; 不斉記憶型分子内アルキル化における立体保持・反転の要因について; 第 110 回有機合成シンポジウム (早稲田大学国際会議場, 東京, 2016 年 11 月 11 日)
 - 7) 笠松幸司, 木下智彦, 吉村智之, 川端猛夫; キラルエノラートの長寿命化: アミノ酸誘導体の不斉 α -フッ素化への応用; 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (静岡市清水文化会館, 静岡, 2016 年 11 月 7 日)
 - 8) 大津寄悠, 川上晋平, 松田誠司, 吉村智之, 尾谷優子, 谷紀彦, 大和田智彦, 川端猛夫; 不斉記憶型分子内アルキル化における反応機構解析 -立体保持・立体反転の要因について-; 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪薬科大学, 大阪, 2016 年 10 月 15 日)
 - 9) 笠松幸司, 吉村智之, 川端猛夫; ベンザインを求電子剤とした C-N 軸性不斉エノラートを經由するアミノ酸誘導体の不斉 α -アリール化; 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪大谷大学, 大阪, 2015 年 10 月 17 日)
 - 10) Koji Ksamastu, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata; Asymmetric α -Fluorination of Amino Acid Derivatives via Memory of Chirality; The 3rd International Symposium on Process Chemistry (Kyoto International Conference Center, Kyoto, JAPAN, 2015 年 7 月 15 日)
 - 11) Koji Kasamatsu, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata; Elongation of Life-Time of Chiral Enolate Intermediate: Asymmetric α -Fluorination of Amino Acid Derivatives via Memory of Chirality; 27th International symposium on chiral discrimination (ISCD 27) (Boston park plaza hotel, USA, 2015 年 6 月 29 日)
 - 12) 吉村智之; エノラートを反応中間体とする不斉記憶型反応の新展開; 第 1 回近畿薬学シンポジウム: 化学系の若い力 (京都大学薬学部記念講堂, 京都, 2015 年 6 月 27 日)
 - 13) 笠松幸司, 吉村智之, 川端猛夫; 長寿命化現象を利用するアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -フッ素化; シンポジウム モレキュラー・キラリティー2015 (早稲田大学, 東京, 2015 年 6 月 12 日~ 6 月 13 日)
 - 14) 木下智彦, 吉村智之, 川端猛夫; 不斉記憶型 Dieckmann 縮合の開発とメカニズム解析; シンポジウム モレキュラー・キラリティー2015 (早稲田大学, 東京, 2015 年 6 月 12 日~ 6 月 13 日)
 - 15) 笠松幸司, 吉村智之, 川端猛夫; ベンザインを用いるアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -アリール化; 第 44 回複素環化学討論会 (札幌, 札幌市民ホール, 2014 年 9 月 11 日)
 - 16) 笠松幸司, 吉村智之, 川端猛夫; α -アミノ酸を唯一の不斉源として用いる α -アリールアミノ酸誘導体の不斉合成; 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム (東京, タワーホール船堀, 2014 年 8 月 1 日)
 - 17) 笠松幸司, 友原啓介, 百武龍一, 楊畔, 吉村智之, 川端猛夫; C-N 軸性不斉エノラートを經由するアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -アリール化の開発; シンポジウム モレキュラー・キラリティー 2014 (仙台, 仙台国際センター, 2014 年 6 月 7 日)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
吉村 智之 (Tomoyuki Yoshimura)
金沢大学・薬学系・准教授
研究者番号: 20432320