

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860009

研究課題名(和文)2種の光励起C(sp³)-H直接官能基化を鍵とする新規有機合成戦略の確立研究課題名(英文) Establishment of novel synthetic strategy utilizing two types of photo-induced direct C(sp³)-H functionalization.

研究代表者

長友 優典 (NAGATOMO, MASANORI)

東京大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：70634161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：殆ど全ての有機化合物に含まれるC(sp³)-H結合を標的とする直接変換反応に着目し、合成をより直截的に高効率化する新手法・新戦略の開発を目指した。具体的には、極めて反応性の高い電子不足なオキシルラジカルを利用して、標的分子上のC(sp³)-H結合から化学選択的に水素原子を引き抜き、生じる活性な炭素ラジカル種を適切なラジカル受容体で捕捉し、標的分子にC(sp³)-C結合を構築した。まず、キラルなエチニルスルホキシイミンを用いることで初のラジカル的不斉C-Hアルキニル化反応を達成した。また、C(sp³)-H直接変換反応をラクタシスチンおよびザラゴンジン酸Cの合成戦略へ展開しその全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Development of direct transformations of C-H bonds has attracted intense attention from chemical community. We particularly focus on C(sp³)-H bond oxidations and functionalizations of multiply substituted carboskeletons. This time we have achieved the following three research results. 1) Enantioselective alkynylation of C(sp³)-H bonds adjacent to a nitrogen atom has been achieved using only chiral p-tolyl tert-butyl dimethylsilyl ethynyl sulfoximine and benzophenone under photo-irradiation conditions. 2) Total synthesis of (+)-lactacystin, a potent inhibitor of the 20S proteasome has been achieved using the chemo- and stereoselective photoinduced intermolecular C(sp³)-H alkynylation and intramolecular C(sp³)-H acylation. 3) Total synthesis of (+)-zaragozic acid C, having inhibitory activity of mammalian squalene synthase, has been achieved using the chemo- and stereoselective photoinduced intramolecular C(sp³)-H acylation.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：直截的変換反応 全合成 光化学反応 不斉アルキニル化反応 ラクタシスチン 20Sプロテアソーム阻害活性 ザラゴンジン酸C 高脂血症治療薬

1. 研究開始当初の背景

今日、医薬や機能性材料等の開発における中核的役割を担う有機合成化学には、効率性、多様性、環境負荷の軽減等の観点から、精密合成における「合成力」の格段のレベルアップが求められている。多数の極性官能基を含む天然物の合成を計画する場合、官能基をどのように組み込むか、分子の酸化度をどのように上げるかという、合成の成否を左右する重要な問題に直面する。往々にして合成標的分子特有の三次元構造に起因する、反応性・化学選択性・立体選択性などの制御に問題が生じる。それらを回避するために適切な保護基の利用が必須となり、工程数が増大する。また従来法では、同じ炭素骨格に対して異なる官能基を持つ類縁体の合成には、異なる合成ルートを考案しなくてはならないという大きな課題も残されている。

2. 研究の目的

ほとんど全ての有機化合物に含まれる反応性の低いC(sp³)-H結合を標的とする直接変換反応に着目し、合成をより直截的に高効率化する新しい手法を開発する。

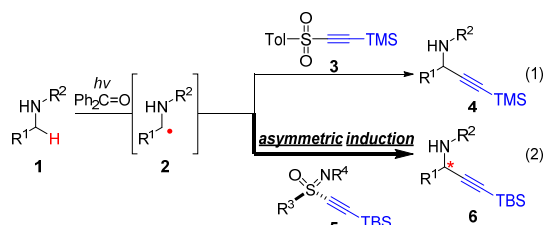
3. 研究の方法

極めて反応性の高い電子不足なオキシラジカルを利用して、標的分子上の反応性の低いC(sp³)-H結合から化学選択的に水素原子を引き抜き、生じる活性な炭素ラジカルを適切なラジカル受容体(炭素ユニット)で捕捉し、標的分子にC(sp³)-C結合を構築する。

4. 研究成果

4.1. 不斉 C(sp³)-H アルキニル化反応の開発

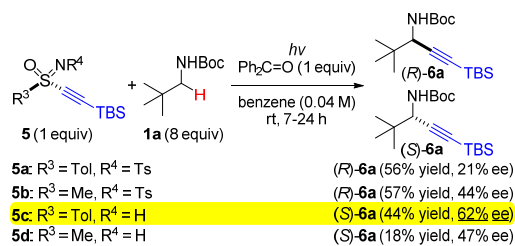
これまでに当研究室で開発した種々のC(sp³)-H結合の直接的官能基化反応は、光励起したベンゾフェノンを利用することで、C(sp³)-H結合の活性化に成功している。その中のC(sp³)-Hアルキニル化反応は、炭素ラジカル中間体2をアルキニルスルホン3で捕捉することにより、アルキンユニットを導入するものである(Scheme 1, 式 1)。我々は硫黄原子のキラリティーに着目し、スルホンの代わりにキララなスルホキシミン 5 を用いることで**初のラジカル的不斉 C-H アルキニル化反応を達成した**(式 2)。以下に詳細を述べる。



Scheme 1. Previously reported direct alkylation of C(sp³)-H bonds and the present enantioselective alkylation strategy

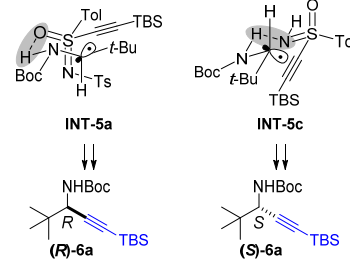
はじめに、ラジカル受容体として用いるス

ルホキシミン 5 の構造最適化を行った(Scheme 2)。N-Boc アミン 1a を原料とし、アルキニルスルホキシミン 5a を用いて光反応を行ったところ、アルキニル化体 6a が収率 56% で得られた。この際スルホキシミン上のキラリティーが分子間で転写され、R 体を 21% ee のエナンチオ選択性で与えた。その後、種々の 5 を合成してスクリーニングを行った結果、5c が収率 44%、62% ee にて生成物を与えることを見出した。興味深いことに、窒素原子上に置換基を有さない 5c および 5d を用いた際には、5a および 5b を用いた場合と比して生成物の絶対立体化学が反転した。

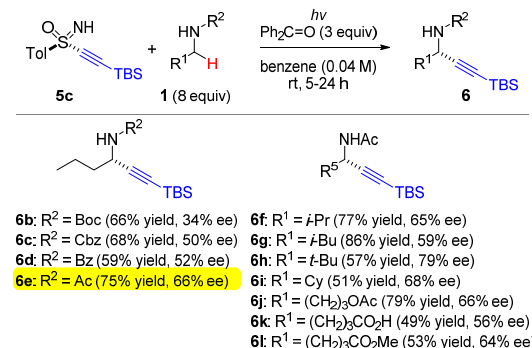


Scheme 2. Screening of chiral alkynyl sulfoximines

Figure 1. Plausible Explanation of Enantioselectivity



本反応の立体選択性に関しては現在、上図のように考えている(Figure 1)。窒素上に電子求引性のトシル基を持つ 5a を用いた際には、スルホキシミンの酸素原子と原料 1a が水素結合をした INT-5a を経て R 体の生成物が得られる。一方、窒素上が無保護の 5c では、スルホキシミンの窒素原子が水素結合受容体となった INT-5c を経ることにより、S 体の生成物を与えたものと考察している。



Scheme 3. Enantioselective alkylation of N-substituted C(sp³)-H bonds of various structures

次に 5c を用いる条件下、アミンの保護基による効果を検討した(Scheme 3, 6b-6e)。その結果、アセチル保護体 6e において最も良いエ

ナンチオ選択性が得られた。続いて、種々の *N*-アセチル保護体を用いて不斉アルキニル化反応を行った。本反応は、様々な側鎖を持つ原料に対して有効であり(6f-6i)、とりわけ生成物 **6h** は高いエナンチオ選択性を示した(79%ee)。また官能基許容性に関して検討した。アセトキシ基やカルボン酸、エステルを分子内に有する原料に対し、窒素α位を選択的にアルキニル化が可能であり、およそ60%eeにて生成物を得ることが出来た(6j-6l)。

本反応の特長は、**遷移金属・不斉リガンド無しでエナンチオ選択性の制御**に成功している点であり、光学活性プロパルギルアミンが短工程で合成できる。また、これまでの不斉 $C(sp^3)$ -H アルキニル化反応がテトラヒドロイソキノリン骨格にのみに有効だった事に比して、本反応では基質適用範囲の大幅な拡大に成功している。

本研究成果は発表論文9に報告した。

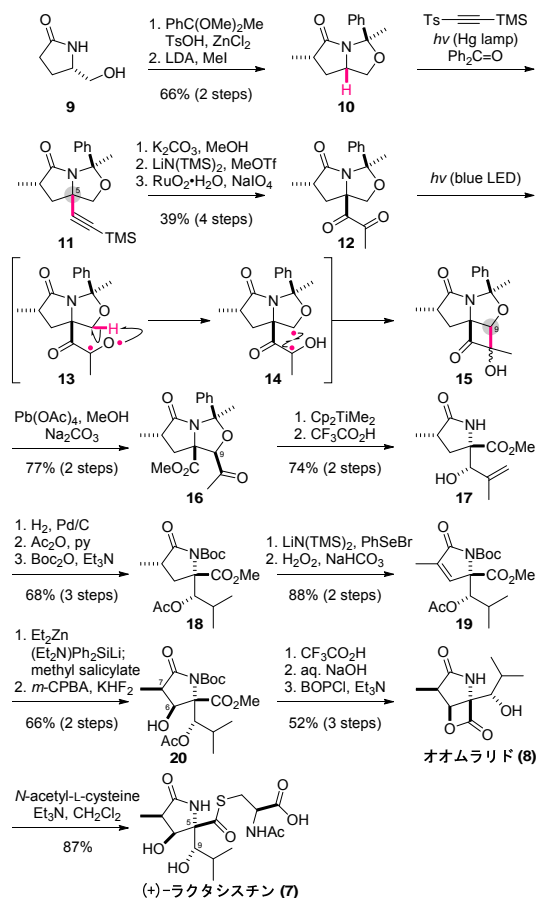
4.2. (+)-ラクタシスチンの全合成

(+)-ラクタシスチン(7, Scheme 4)は、1991年に *Streptomyces* sp.の二次代謝産物として単離された天然物であり、20S プロテアソームに対する選択的阻害活性を示す。その活性本体がオオムラリドと呼ばれるβ-ラクトン8であることが知られている。

7の化学合成において、C5, C9位立体中心の効率的構築が課題となる。我々はこの重要課題に対して、当研究室で開発した2種の $C(sp^3)$ -H 直接的官能基化反応(アルキニル化および Norrish-Yang 光環化反応を経るアシル化)を応用する合成戦略を立案し、その全合成を達成した。以下に詳細を述べる。

市販化合物9より2工程で合成した10を、アルキニルスルホンを用いた直接的アルキニル化反応に供した。その結果、窒素α位のメチン $C(sp^3)$ -H 結合に対して化学および立体選択的にアルキニル基が導入され、四置換炭素を有する11への変換に成功した。11から3工程で調製した1,2-ジケトン12に青色発光ダイオードの光を照射したところ、Norrish-Yang 光環化反応が位置・立体選択的に進行し3環性化合物15が生成した。これは、光励起オキシラジカル13が、電子豊富なエーテル酸素α位の $C(sp^3)$ -H 結合を化学選択的に均等開裂したことを示す結果である。メタノール中、四酢酸鉛を用いたシクロブタノンの酸化的開裂によってメチルエステル16とした。このように、2種の $C(sp^3)$ -H 変換反応を用いて連続するカルボニルユニットの化学・立体選択的導入を達成した。次に、ケトエステル16から7の全合成へ向けた変換を行ったC6-C7二重結合形成を含む7工程にて化合物19を合成し、C6位ヒドロキシ基導入の足掛かりとした。シリルアニオンの1,4-付加と続く玉尾酸化により既知化合物であるアルコール20を得た。最後に、β-ラク

より(+)-ラクタシスチン1の全合成を達成した。



Scheme 4. Total synthesis of (+)-lactacystin

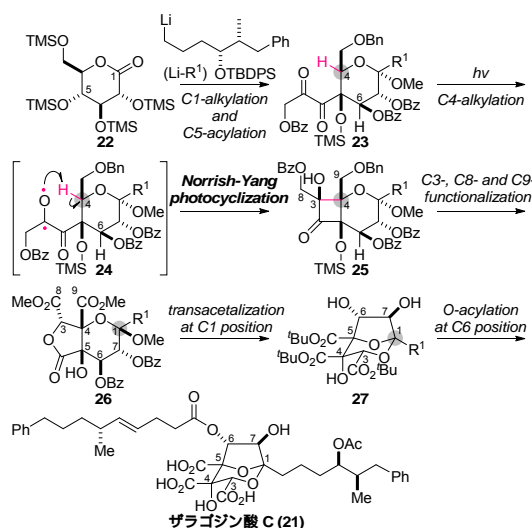
以上のように我々は、 $C(sp^3)$ -H 直接変換反応の応用により(+)-ラクタシスチンの新規合成戦略を確立した。

本研究成果は発表論文7に報告した。

4.3. (+)-ザラゴジン酸Cの全合成

(+)-ザラゴジン酸C(21, Scheme 5)は、1992年に菌代謝産物より単離・構造決定された天然物である。21は、スクアレン合成酵素に対する強い阻害活性を有するため、コレステロール生合成の抑制作用を示し、新規高脂血症治療薬の開発に向けた創薬リード化合物として期待されている。その構造的特徴として、6連続不斉中心を有する特異なジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン母骨格が挙げられる。この母骨格上には、3つのカルボン酸、2つのヒドロキシ基、C1位アルキル側鎖部位およびC6位アシル側鎖部位が存在している。高度に密集した親水性の酸素官能基と疎水性側鎖を併せ持つ構造ゆえ、21の全合成は極めて挑戦的な課題である。今回我々は、21の効率的な合成経路確立を目指して研究に着手し、その全合成を達成した。

本研究成果については未だ学術論文への発表前であるため、以下に概略を述べる。



Scheme 5. Synthetic strategy of zaragozic acid C

(+)-ザラゴジン酸 C (21)を合成する上での最重要課題は、連続する C4,5 位四置換炭素の効率的な構築にある。そこで我々は、当研究室で開発した Norrish-Yang 光環化反応を経る化学・立体選択的な C(sp³)-H 結合のアシル化を利用する 21 の合成戦略を立案し、実践した(Scheme 5)。すなわち、出発物として C6,7 位立体中心を既に有した市販のグルコノラクトン誘導体 22 を設定し、C1 位アルキル側鎖導入と C5 位アシル基導入によって、1,2-ジケトン 23 を合成した。23 を鍵となる Norrish-Yang 光環化反応に付すことで、1,2-ピラジカル 24 を経てシクロブタノン 25 へと導いた。このとき、ベンゾイルオキシ基の効果により C6 位メチン C-H 結合の反応性は低下し、鍵となる光反応はエーテル酸素α位である C4 位メチン C-H 結合に対し高い化学選択性を示した。続いて、25 の C3,8,9 位の官能基変換によりラクトン 26 を合成した。26 は 21 の母骨格に必要な全ての立体中心および官能基を有している。26 の分子内アセタール交換によって、母骨格を形成し、27 へと変換した。最後に、27 の C6 位にアシル側鎖を導入し、市販化合物 22 から 26 工程で(+)-ザラゴジン酸 C (21)の全合成を達成した。

本研究成果 4.3 および先の研究成果 4.2 により我々は有用有機化合物の合成に際して、C(sp³)-H 直接変換反応を用いる合成戦略の有効性を実証できたと考えている。

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 11 件)

(全て査読有)

1. D. Kamimura, M. Nagatomo, D. Urabe, M. Inoue, "Expanding the scope of Et₃B/O₂-mediated coupling reactions of O₂Te-acetal," *Tetrahedron* in press.
DOI:[10.1016/j.tet.2016.04.023](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.04.023)

2. K. Masuda, M. Nagatomo, M. Inoue, "Chemical Conversion of Ryanodol to Ryanodine," *Chem. Pharm. Bull.* in press.
DOI:[10.1248/cpb.c16-00214](https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00214)
3. M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, "Unified Total Synthesis of 3-*epi*-Ryanodol, Cinnzeylanol, Cinnssiols A and B, and Structural Revision of Natural Ryanodol and Cinnacasol," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2493-2497.
DOI:[10.1002/anie.201511116](https://doi.org/10.1002/anie.201511116)
4. K. Masuda, M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, "Asymmetric Total Synthesis of (+)-Ryanodol and (+)-Ryanodine," *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 230-236.
DOI:[10.1002/chem.201503641](https://doi.org/10.1002/chem.201503641)
5. M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, M. Koshimizu, T. Kawamata, Y. Matsui, D. Urabe, M. Inoue, "Symmetry-Driven Strategy for the Assembly of the Core Tetracycle of (+)-Ryanodine: Synthetic Utility of a Cobalt-Catalyzed Olefin Oxidation and α -Alkoxy Bridgehead Radical Reaction," *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 222-229.
DOI:[10.1002/chem.201503640](https://doi.org/10.1002/chem.201503640)
6. M. Nagatomo, D. Kamimura, Y. Matsui, K. Masuda, M. Inoue, "Et₃B-Mediated Two- and Three-Component Coupling Reactions via Radical Decarbonylation of α -Alkoxyacyl Tellurides: Single-Step Construction of Densely Oxygenated Carboskeletons," *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765-2769.
DOI:[10.1039/C5SC00457H](https://doi.org/10.1039/C5SC00457H)
7. S. Yoshioka, M. Nagatomo, M. Inoue, "Application of Two Direct C(sp³)-H Functionalizations for Total Synthesis of (+)-Lactacystin," *Org. Lett.* **2015**, *17*, 90-93.
DOI:[10.1021/ol503291s](https://doi.org/10.1021/ol503291s)
8. M. Nagatomo, H. Nishiyama, H. Fujino, M. Inoue, "Decarbonylative Radical Coupling of α -Aminoacyl Tellurides: Single-Step Preparation of γ -Amino and α,β -Diamino Acids and Rapid Synthesis of Gabapentin and Manzacidin A," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1537-1541.
DOI:[10.1002/anie.201410186](https://doi.org/10.1002/anie.201410186)
9. M. Nagatomo, S. Yoshioka, M. Inoue, "Enantioselective Radical Alkynylation of C(sp³)-H Bonds Using Sulfoximine as a Traceless Chiral Auxiliary," *Chem. Asian. J.* **2014**, *10*, 120-123.
DOI:[10.1002/asia.201402983](https://doi.org/10.1002/asia.201402983)
10. Y. Amaoka, M. Nagatomo, M. Watanabe, K. Tao, S. Kamijo, M. Inoue, "Photochemically Induced Radical Alkenylation of C(sp³)-H Bonds," *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4339-4345.
DOI:[10.1039/C4SC01631A](https://doi.org/10.1039/C4SC01631A)
11. M. Nagatomo, M. Koshimizu, K. Masuda, T. Tabuchi, D. Urabe, M. Inoue "Total Synthesis of Ryanodol," *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*,

5916-5919.

DOI:[10.1021/ja502770n](https://doi.org/10.1021/ja502770n)

〔学会発表〕(計 20 件)

1. 増田圭佑、長友優典、井上将行、クラジエリン類の合成研究、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26-29 日、横浜
2. 吉岡駿、長友優典、井上将行、分子間ラジカル付加反応を鍵とするタキサンジテルペンの収束的合成研究、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26-29 日、横浜
3. 的場博亮、長友優典、井上将行、立体選択的ラジカル付加反応を鍵とするタキソールの合成研究日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26-29 日、横浜
4. 松井勇樹、長友優典、井上将行、高酸化度化合物の合成を指向したラジカル-極性交差型連結反応の開発、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26-29 日、横浜
5. Masaki Koshimizu, Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue, Unified Total Synthesis of Ryanoids, PACIFICHEM (環太平洋国際化学会議) 2015, 2015 年 12 月 15-20 日、USA/Honolulu
6. 澤田英之、長友優典、井上将行、A-315675 およびその類縁対の収束的合成戦略の開発、第 70 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015 年 11 月 21-22 日、新潟
7. 藤野遥、長友優典、井上将行、ポリオキシン類の収束的全合成、第 108 回有機合成シンポジウム、2015 年 11 月 5-6 日、東京
8. Masanori Nagatomo, Kengo Masuda, Masaki Koshimizu, Masayuki Inoue, Asymmetric Total Synthesis of (+)-Ryanodol and (+)-Ryanodine, ICCEOCA-10/ARNCEOCA-1 (The 10th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia/The 1st Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia), 2015 年 11 月 2-5 日、台湾/高雄
9. Keisuke Masuda, Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue, Synthetic Study of Cladiellin D, LMU-UTokyo (Ludwig-Maximilians University Muenchen-The University of Tokyo) Symposium, 2015 年 10 月 27-31 日、Germany/Munich
10. 小清水正樹、長友優典、井上将行、リアノイド類の網羅的全合成、第 56 回天然有機化合物討論会、2015 年 9 月 9-11 日、横浜
11. 川俣貴裕、長友優典、井上将行、ザラゴジン酸 C の合成研究、第 50 回天然物化学談話会、2015 年 15-17 日、仙台
12. 川俣貴裕、長友優典、井上将行、C(sp³)-H 結合のアシル化反応を利用するザラゴ

- ジン酸 C の新合成戦略、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25-28 日、神戸
13. 吉岡駿、長友優典、井上将行、C(sp³)-H 直接官能基化を鍵とするラクタシステンの全合成、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25-28 日、神戸
 14. 松井勇樹、上村大護、松村祥子、長友優典、井上将行、脱カルボニル化を伴う 3 成分ラジカル-極性交差型反応の開発、第 68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2014 年 11 月 29-30 日、新潟
 15. Masanori Nagatomo, Masayuki Inoue, A Novel Synthetic Route to (+)-Lactacystin Based on Direct C(sp³)-H Functionalization, The 14th Tateshina Conference on Organic Chemistry, 2014 年 11 月 7-9 日、長野
 16. 柘田健吾、長友優典、小清水正樹、萩原幸司、田淵俊樹、占部大介、井上将行、(+)-リアノジンの不斉全合成、第 56 回天然有機化合物討論会、2014 年 10 月 15-17 日、高知
 17. 小清水正樹、長友優典、柘田健吾、萩原幸司、田淵俊樹、占部大介、井上将行、リアノドールの全合成、第 31 回有機合成化学セミナー、2014 年 9 月 17-19 日、福岡
 18. 藤野遥、長友優典、井上将行、 α -アミノ炭素ラジカルを用いたマンザシジン A の全合成、第 31 回有機合成化学セミナー、2014 年 9 月 17-19 日、福岡
 19. 増田圭佑、長友優典、井上将行、渡環型ラジカル付加反応を用いた新規縮環骨格構築法の開発、第 49 回天然物化学談話会、2014 年 7 月 2-4 日、岡山
 20. 小清水正樹、長友優典、柘田健吾、田淵俊樹、占部大介、井上将行、リアノドールの全合成、第 12 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2014 年 5 月 23-24 日、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長友 優典 (NAGATOMO, Masanori)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：70634161