

平成 30 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03806

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文) Natural Product Synthesis by Utilizing Small Ring Hydrocarbons Possessing Hetero Substituents

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) 12,800,000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、炭素小員環の特徴(歪みエネルギーに由来する高反応性、立体的なコンパクトさ)とヘテロ原子の特性(カルボアニオンおよびカルボカチオン活性種の安定化、多様な官能基への変換)の組み合わせによる独自の反応設計を行い、従来の天然物合成を刷新する縮環炭素骨格構築法を検討した。

具体的には、ビニルスルフィドの分子内環化反応による4員環構築法、ジビニルシクロブタン転位反応による8員環構築法のほか、4員環化合物スクアレン酸を用いた酸素求核置換反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：New synthetic reactions utilizing small ring hydrocarbons with hetero substituents were developed. A bicyclo[4.2.0]octane derivative was synthesized on the basis of the intramolecular cyclization reaction of a vinyl sulfide possessing a leaving group. A new divinylcyclobutane rearrangement reaction was developed by using 2,2-divinylcyclobutanecarbonitrile as a useful building block. The adduct derived from the four-membered nitrile and a cyclohexanone derivative was treated with an acid, giving rise to a bicyclo[6.4.0]undecane derivative via the Cope rearrangement.

On the other hand, squarate dianion was found to exhibit high reactivity as an oxygen nucleophile, which enabled the transformation of primary and secondary chlorides and bromides to the corresponding alcohols in high yields.

研究分野：有機合成化学

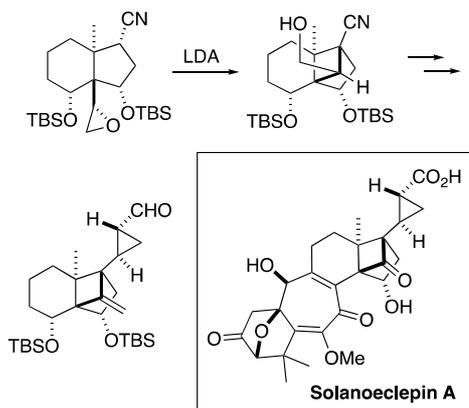
キーワード：小員環 開環反応 環化反応 酸素求核剤

1. 研究開始当初の背景

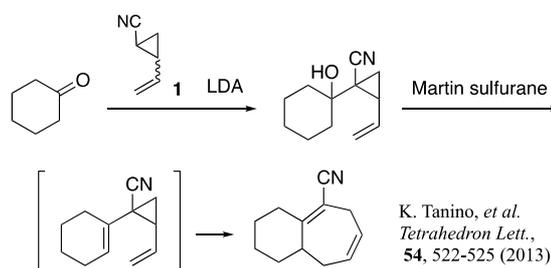
(1) 自然界には、様々な員数の炭素環が互いに縮合し、かつ多種多様な官能基を有する高次構造天然物が数多く存在する。高次構造天然物の全合成研究は、新規分子変換法と合成方法論の開発を促し、有機合成化学の飛躍的な発展をもたらしてきた。その意義は単に学術面に留まらず、社会的な要請にも応えるものである。海産天然物ハリコンドリニンBをリード化合物として化学合成された抗ガン剤エリブリンが実用化された事例は、天然物合成が目指す到達点といえる。

(2) しかしながら、現在も合成困難な天然物が多数存在することは、有機合成化学の力量が未だ不十分であることを示している。高次構造天然物の全合成研究においては、既存の変換反応が全く適用できない局面が多く、より効率的な合成反応や斬新な方法論のさらなる進歩が必要不可欠である。筆者は、ゾアントミン類やソラノエクレピンAなどの世界初の全合成を達成してきたが、これらの高次構造天然物で共通の問題となったのが、様々な員数の炭素環が複雑に入り組んだ縮環骨格形成の困難さである。

(3) 一方、ソラノエクレピンAの全合成研究で申請者は、炭素小員環化合物に特有の性質を認識するに至った。結合角が小さな3員環や4員環の構築には、他の炭素環とは異なる方法が必要とされる。ソラノエクレピンAの全合成において中心的な課題となった4員環構築は、下式に示すエポキシニトリルの分子内環化反応により解決されたが、この部分構造は不安定であり、特に側鎖上に3員環を導入した後は極めて容易に分解することが観察された。このように、通常の場合から外れた炭素小員環は、歪みエネルギーのため開環反応や転位反応を起こしやすい。



以上の背景から、筆者はジビニルシクロプロパン転位に注目し、3員環ニトリル1をビルディングブロックとして用いる下式の7員環構築法を開発した。コンパクトで高い求核性を示す -シアノアニオン を導入することで、立体障害の影響を受けにくくなり、基質の合成法が限定される従来の問題点を克服したことは特筆に値する。

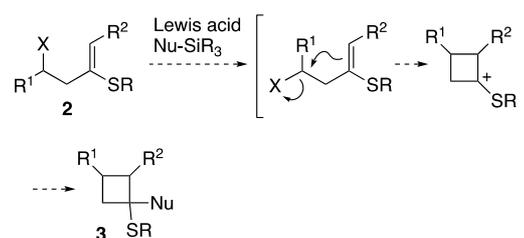


2. 研究の目的

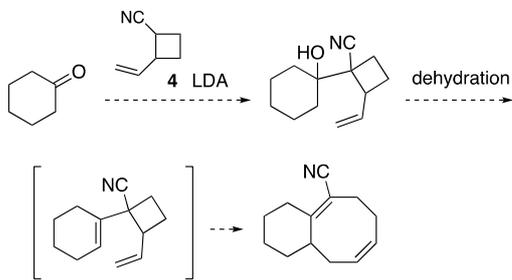
本研究の目的は、炭素小員環の特徴（歪みエネルギーに由来する高反応性、立体的なコンパクトさ）とヘテロ原子の特性（カルボアニオンおよびカルボカチオン活性種の安定化、多様な官能基への変換）の組み合わせによる独自の反応設計を行い、従来の天然物合成を刷新する縮環炭素骨格構築法を開発することにある。標的として医薬や農薬のリード化合物として期待される高次構造天然物を選び、それらの不斉全合成を目指す。また、その過程で得られる各種誘導体を生物活性試験に付して構造活性相関の知見を得る。

3. 研究の方法

(1) 4員環炭素骨格は高度な歪みのため構築困難であり、その合成法は[2+2]付加環化反応などに限られている。そこでまず、イオウ原子によるカルボカチオン安定化効果を活用した、新たな4員環構築法を開発する。すなわち、脱離基Xを有するビニルスルフィド2にルイス酸を作用させれば、カルボカチオンを経由する分子内環化反応が進行して4員環が形成されることが期待される。この系中に適当な求核剤(Nu-SiR₃)を共存させることにより、カチオン中間体の捕捉を経て誘導体3を合成する計画である。

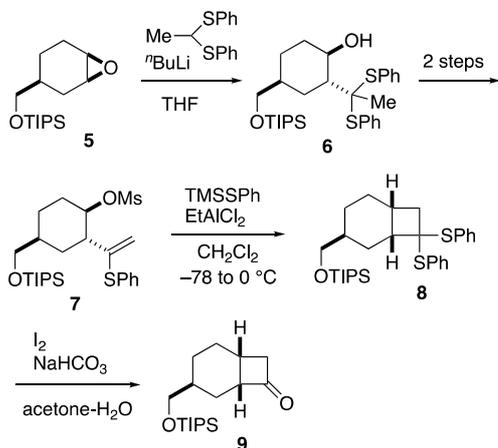


(2) 背景に記した通り、1,2-ジビニルシクロプロパン転位は7員環構築法として有用であるのに対し、1,2-ジビニルシクロブタン転位による8員環構築の報告例は限られている。この原因として、4員環を有する反応基質の合成が対応する3員環基質よりも困難であることが挙げられる。そこで本研究では、4員環ニトリル4をビルディングブロックとして用いる下式の8員環構築法を検討する。続いて、8員環と他の大きさの環を含む様々な縮環系骨格の構築を行い、テルペノイドなどの天然物合成への応用を検討する計画である。

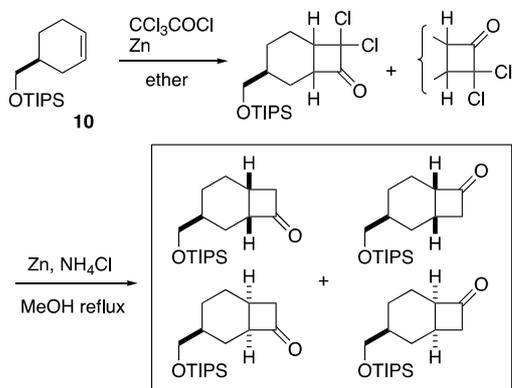


4. 研究成果

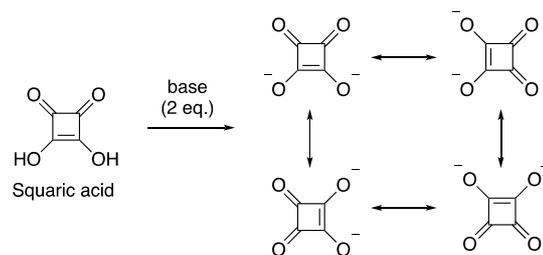
(1) まず、ジチオアセタールから調製したアニオン種を6員環エポキシド5に作用させて、2位にジチオアセタール側鎖を有するシクロヘキサノール6を立体選択的に合成した。チオールのβ脱離と水酸基のメシル化を経て合成した基質7に、TMSSPh存在下EtAlCl₂を作用させると、分子内環化反応が進行してシクロブタン誘導体8が高収率で生成した。このジチオアセタールを酸化的に加水分解すると、対応するシクロブタノン9が得られた。



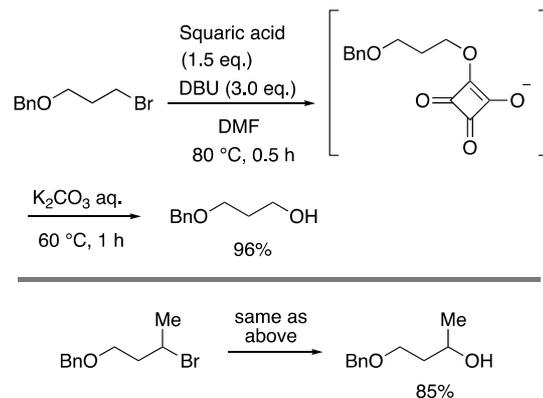
従来の[2+2]付加環化反応では、位置選択性と立体選択性の制御が問題となる場合がある。そこで、エポキシド5に対応するシクロヘキセン10とジクロロケテンの[2+2]付加環化反応を行い、生成物を脱クロロ化したところ、シクロブタノンは4種の異性体混合物となった。このことから、位置および立体選択的にピシクロ[4.2.0]オクタン誘導体8および9を与える本研究の有用性が示された。



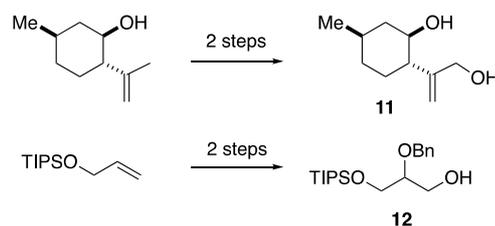
上記のピシクロ[4.2.0]オクタン骨格構築法に関連して、以下の新たな知見が得られた。すなわち、エポキシドの酸素求核剤による開環反応において、スクアリン酸のジアニオンが高い反応性を示すことを見出した。一般には、カルボン酸陰イオンやスーパーオキシドアニオンが酸素求核剤として用いられるが、反応性の低さや適用範囲の狭さが問題となってきた。スクアリン酸は、炭素4員環上に4つの酸素原子を有し、そのジアニオンは共鳴構造と芳香属性により高度に安定化されている。このため、スクアリン酸ジアニオンの塩基性は低く、酸素原子の求核性は高くなっていると考えられる。



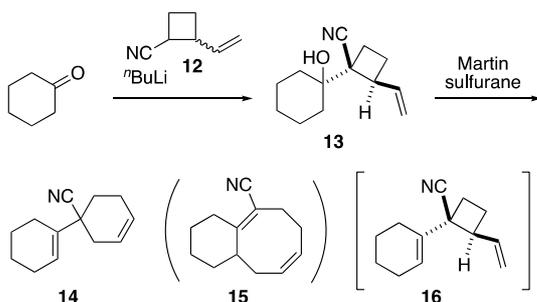
この性質を利用し、スクアリン酸ジアニオンを第1級ハロゲン化アルキルと反応させた後、生じたスクアリン酸アルキルエステルに炭酸ナトリウムを作用させることで、対応する第1級アルコールが好収率で得られた。本反応は、第2級ハロゲン化アルキルにも適用可能であり、従来用いられてきたカルボン酸陰イオンを用いる置換反応より速やかに進行し、かつワンポットでアルコールが得られる点で優れている。



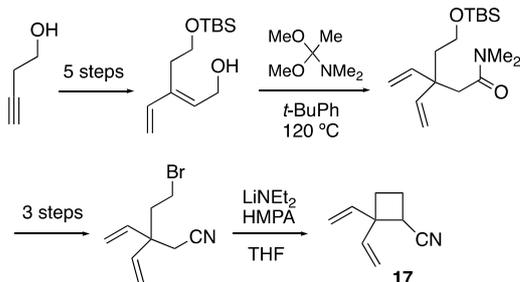
本手法をアリル位のハロゲン化反応と組み合わせることでアルコール11が、またアルケンのハロエーテル化反応との併用でアルコール12が、各々合成可能であった。



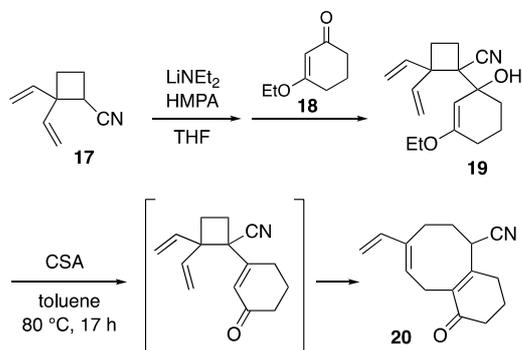
(2) 2,2-ジビニルシクロブタンカルボニトリルを用いる新たな 8 員環構築法に関しては、以下の知見が得られた。すなわち、この 4 員環ニトリル **12** から調製したアニオンを環状ケトンに付加させて合成した第 3 級アルコール **13** を脱水反応の条件に付したところ、目的とする 8 員環化合物 **15** は得られず、シクロヘキセン誘導体 **14** が生じた。本反応の中間体 **16** において、2 つのアルケン部位は 4 員環に関してトランスの関係にあり、Cope 転位の遷移状態をとることができない。このため、加熱条件下でピラジカルを経由して [1,3]-転位が進行し、**14** を与えたものと考えられる。



そこで、2 つのアルケン部位が必然的にシスの関係になる反応設計を行い、ジビニルシクロブタン **17** を以下の経路で合成した。



ニトリル **17** から調製したアニオンを環状エノン **18** に付加させて合成した第 3 級アルコール **19** をカンファースルホン酸 (CSA) の共存下で加熱すると、Cope 転位反応が進行してシクロオクタジエン誘導体 **20** が得られた。



生成物の共役ジエン部位は Diels-Alder 反応に利用可能であり、無水マレイン酸との反応で 6-8-5 や 6-8-6 縮環骨格の構築にも成功した。以上の知見は、複雑な縮環骨格を有するテル

ペノイドの合成に応用可能と期待される。

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 17 件)

Nucleophilic Addition of Alkanenitriles to Aldehydes via *N*-Silyl Ketene Imines Generated in Situ, F. Yoshimura, H. Saito, T. Abe, and K. Tanino, *Synlett*, **28** (14), 1816-1820 (2017). 査読有

DOI: 10.1055/s-0036-1588424

Non-reductive Decyanation Reactions of Di-substituted Malononitrile Derivatives Promoted by NaHMDS, D. Domon, M. Iwakura, and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **58** (20), 1957-1960 (2017). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.04.012

Synthetic Studies on Piguadial B: Construction of Bicyclo[4.3.1]decane Skeleton via Double Cyclization Reaction of Alkyne Dicobalt Complex, M. Kinebuchi, R. Uematsu, and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **58** (14), 1382-1386 (2017). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.02.058

Construction of Bicyclic Systems Containing an Oxygen Bridge by Isomerization of Cyclic Epoxy Alcohols, M. Iwakura, H. Tokura, and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **58** (12), 1223-1226 (2017). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.02.023

Synthetic Studies on Enfumafungin: Stereo-selective Synthesis of the CD Ring Segment, M. Fujitani and K. Tanino, *Tetrahedron Letters*, **57** (43), 4838-4841 (2016). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.09.057

[学会発表](計 49 件)

多環性天然物ソラノエクレピン A の不斉全合成, 谷野圭持, 日本化学会第 98 春季年会, 2018.3.20-23, 日本大学理工学部船橋キャンパス, 船橋.

シアノ基の特性を活用した天然物合成, 谷野圭持, 第 52 回天然物化学談話会, 2017.7.5-7, 熱川ハイツ, 伊豆下田.

全合成の現場から: 誰のための反応開発か? 谷野圭持, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016.11.7-8, 清水文化会館マリナート, 清水.

Total Synthesis of Complex Polycyclic Natural Compounds, K. Tanino, The 12th International Symposium on Organic Reactions, 2016.4.22, Kyoto.

Asymmetric Total Synthesis of Complex Polycyclic Natural Products, K. Tanino, The 25th Symposium on Optically Active Compounds, 2015.11.27, Tokyo.

[図書](計 1 件)

谷野主持 他、化学同人、天然有機化合物の
全合成-独創的なものづくりの反応と戦略、
2018、94-102.

〔その他〕

ホームページ等

<https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~oc2/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

谷野 主持 (TANINO KEIJI)

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：40217146