

平成 27 年 4 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24510290

研究課題名(和文)環上に四級不斉炭素が密集した天然物の全合成研究と機能解明

研究課題名(英文) Synthetic study of polycyclic natural products having adjacent quaternary asymmetric carbon atoms toward the understanding of their biological effects

研究代表者

吉村 文彦 (Yoshimura, Fumihiko)

北海道大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70374189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、作用機序の詳細の解明を目指して、多環式骨格の炭素環上に四級不斉炭素が密集した生物活性天然物であるブラシリカルジンAとアンドラスチンCの全合成研究を行った。まず、求核部位としてニトリル側鎖を有する α -不飽和エステル分子内共役付加反応を用いた環上四級不斉炭素の立体選択的構築法を開発した。本手法は、温和なN-シリルケテンイミン調整法を用いるニトリルとニトロンの求核付加反応の開発へ展開された。新たに見出したこれらの反応を鍵反応に用いて、ブラシリカルジンAアグリコンメチルエステルの合成が確認できた。また、アンドラスチンCのC環上の連続四級不斉炭素構築法も開発できた。

研究成果の概要(英文)：This research aimed at total syntheses of Brasilicardin A and Andrastin C that belong to biologically active natural products with adjacent and/or contiguous quaternary asymmetric carbon atoms on their polycyclic frameworks. To achieve this goal, we developed an efficient synthetic method for stereoselective construction of a quaternary asymmetric carbon atom through an intramolecular conjugate addition reaction of α -cyano carbanion. By using this method as key reactions, we succeeded in the synthesis of methyl ester of Brasilicardin A aglycon. Additionally, novel nucleophilic addition reactions of nitriles to nitrones under mild silylation conditions were developed.

研究分野：天然物合成化学

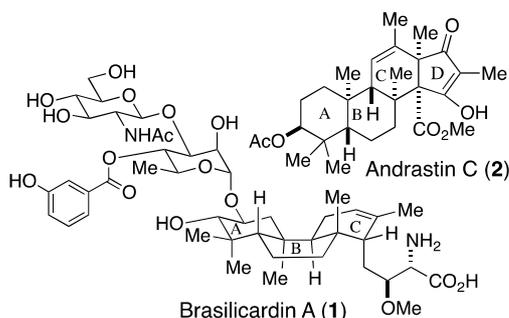
キーワード：全合成 ブラシリカルジン アンドラスチン ニトリル ニترون 四級不斉炭素 N-シリルケテンイミン

1. 研究開始当初の背景

クロスカップリング反応や不斉触媒反応をはじめとする精密合成化学の進歩に伴い、天然物の化学合成(全合成)が、近年急速に進展している。それに伴い、多くの天然物の全合成が短期間で可能になりつつある。繰り返し構造型のポリプロピオネート化合物がその代表例といえる。一方、「四級不斉炭素」とよばれる四つの置換基がすべて異なる炭素置換基からなる不斉炭素が炭素環上に密集している天然物の全合成は、標準的な合成方法論が欠如しているため、大きく立ち後れている。従って、このような天然物の全合成は学術的にチャレンジングであり、その合成方法論の開発は有機合成化学上重要な課題の一つである。

本研究の標的化合物であるブラシリカルジン A(1)およびアンドラスチン C(2)は、炭素環上に四級不斉炭素が密集した天然物に属する。1 は、既存の免疫抑制剤とは異なる作用機序で顕著な免疫抑制活性を示すユニークな化合物である。その構造的特徴は、縮環系の中央B環が歪んだ舟形配座をとる点である。一方、強力なプロテインファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を示し、抗がん剤のリード化合物として期待される2の特徴は、四環性骨格のC環上の三連続四級不斉炭素である。その特異な構造のため興味深い合成標的として内外で合成研究が行われているが、両化合物とも全合成は困難を極め、未だ報告されていない。加えて、特異な構造ゆえ天然物からの誘導体合成は困難であり、構造活性相関研究も遅れている。従って、作用機序の解明のため、化学合成による試料供給と構造類縁体の合成が切望されている。

このような背景のもと、ブラシリカルジン Aおよびアンドラスチン Cの分子レベルでの機能解明を最終目的として、これらの天然物の全合成研究を計画した。



2. 研究の目的

本研究では、新しい炭素-炭素結合形成反応の開発と合理的かつ論理的な合成経路の設計(合成戦略)を基盤として、炭素環上に四級不斉炭素が密集した天然物ブラシリカルジン A(1)とアンドラスチン C(2)の全合成研究を行う。具体的には以下の項目を明らかにする。

(1) ブラシリカルジン A の全合成研究：

まず、本研究の基盤技術となる汎用性を備

えた炭素環上四級不斉炭素構築法を確立する。そのため、四級不斉炭素の構築と環形成が一挙に行える四級不斉炭素構築型の環化反応を開発する。この反応を基軸とする合理的な合成戦略を立案し、ブラシリカルジン A の全合成を達成する。

(2) 温和な N-シリルケテンイミン調整法を用いた炭素-炭素結合形成反応の開発：

最近見出したニトリルからの N-シリルケテンイミン調整法を活用し、ニトリルを出発物とする炭素-炭素結合形成反応を開発する。

(3) アンドラスチン C の全合成研究：

モデル化合物を用いて、 α -シアノカルバニオンの共役付加反応と分子内エン反応を組み合わせたアニユレーション型の D 環部構築法を開発し、三連続四級不斉炭素を有する CD 環部の構築法を確立する。上記(1)で開発される環化反応を利用して AB 環を形成後、CD 環部を構築してアンドラスチン C の全合成を目指す。

3. 研究の方法

今後の構造活性相関研究と天然物の機能解明を視野にいれ、類縁体合成も容易な合理的かつ論理的な合成戦略の創出を目標として研究を開始した。まず、ブラシリカルジン A(1)およびアンドラスチン C(2)の全合成に不可欠な炭素環上四級不斉炭素の立体選択的構築の開発を行った。次に、この四級不斉炭素構築法を基軸としてブラシリカルジン A の全合成研究を行った。また、アンドラスチン C については、合成上最重要課題である C 環上の三連続四級不斉炭素の構築法を開発するため、まず BCD 環モデル化合物の合成を検討した。モデル化合物での知見を基に、アンドラスチン C の全合成を目指した。

一方、新規 N-シリルケテンイミン調整法を用いる炭素-炭素結合形成反応の開発研究では、求核付加反応に焦点を当て、最適な求電子剤と反応条件の調査を行った。

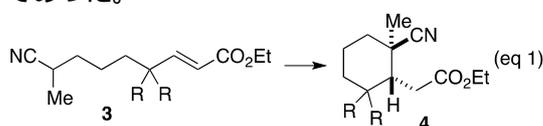
4. 研究成果

(1) ブラシリカルジン A の全合成研究：

分子内共役付加反応を基軸とする炭素環上四級不斉炭素構築法の開発

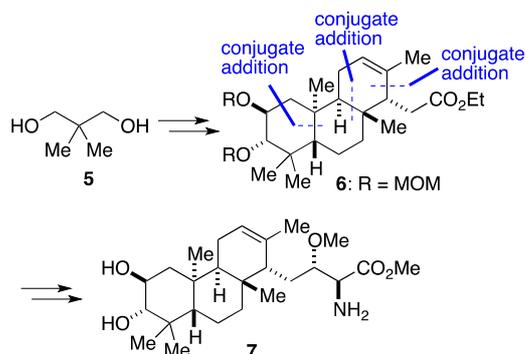
先に我々は、直線構造をとるシアノ基が他の官能基に比べはるかに小さいことに着目し、求核部位としてニトリル側鎖を備えた α,β -不飽和ラク톤の分子内共役付加反応を用いる、四級炭素構築型の環化反応を報告した(*Synlett*, 2012, 23, 251.)。本反応を鎖状基質に発展させ、 α,β -不飽和エステル分子内共役付加反応による炭素環上四級不斉炭素構築法を確立した(式1)。本手法は、基質が比較的容易に合成できる上、一度に連続する三級-四級不斉炭素が高立体選択的に構築できる有用な手法であり、置換様式の異なる種々のシクロヘキサン誘導体の合成が可能

であった。



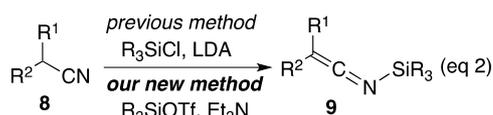
ブラシリカルジン A の全合成研究

前述した環上四級不斉炭素構築法と当研究室で開発されたビニル銅の分子内共役付加反応を鍵とする独自の合成戦略を立案し、ブラシリカルジン A アグリコンのメチルエステル 7 の合成が完了した。すなわち、市販のネオペンチルグリコール(5)からシャープレス不斉ジヒドロキシ化を経て高い光学純度で合成される α,β -不飽和エステルに対して、式 1 に示したニトリルの分子内共役付加反応を行い、A および B 環を順に高立体選択的に構築した。本環化反応の汎用性の高さを実証することができた。次いで、ジプロモオレフィン側鎖を有する不飽和エステルへ誘導後、 Me_2CuLi と処理すると、メチル基の導入に伴い生じた Z 体ビニル銅の分子内共役付加反応が進行し、三環性化合物 6 が単一の立体異性体として得られた。その後、柴崎らの不斉エポキシ化反応とエポキシドの $\text{S}_{\text{N}}2$ アジド化反応を組み合わせた手法により、側鎖の β -ヒドロキシ- α -アミノ酸部を構築した。保護基の除去等を経て、7 へと導いた。



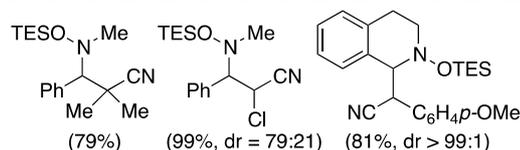
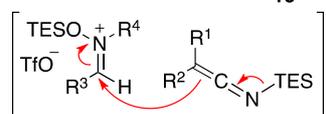
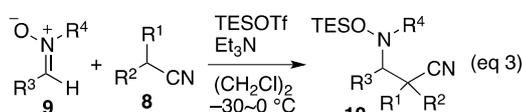
(2) 温和なシリル化条件下のニトリル誘導体とニトロンとの求核付加反応の開発：

N-シリルケテンイミン 9 は α -シアノカルバニオン等価体である。エステルエノラート等価体であるケテンシリルアセタールに比べて、容易に加水分解し取り扱いの難しい化学種であるため、有機合成における利用例は限定されている。9 は一般に、ニトリル 8 を LDA などの強塩基と処理してカルバニオンを調整後、かさ高いシリルクロリドで補足することで合成されている。ブラシリカルジン A の合成研究の過程で、ニトリルをシリルトリアートおよびトリエチルアミンと処理すると、温和な条件で 9 が生成されることを見出した(式 2)。この中性に近い条件を用い、9



の単離を必要としない炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。

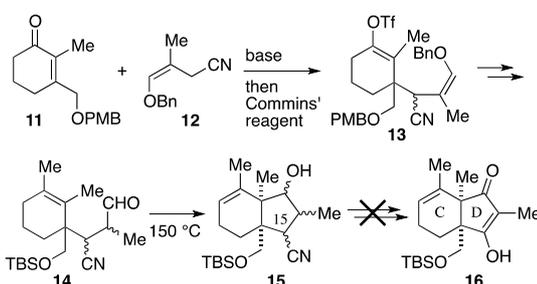
すなわち、ニトロン 9 とニトリル 8 をトリエチルアミン存在下、TESOTf と処理したところ、 β -(ヒドロキシアミノ)ニトリルのトリエチルシリルエーテル 10 が高収率で得られた(式 3)。本反応は、反応系内でニトリルから生じた *N*-シリルケテンイミンとシロキシイミニウムイオンのマンニッヒ様付加を経て進行すると推定される。本手法は種々のアルカンニトリルおよび α 位に水素を持たないアルドニトロンに対して適用でき、四級炭素の構築も可能だった。また、本反応の有用性を実証するため、腫瘍壊死因子 α 阻害剤の合成を行った。 β -アミノニトリル誘導体は一般に、塩基性条件下でレトロ付加反応や β -脱離反応を容易に引き起こすため、合成手法が限られている。本手法は β -アミノニトリル誘導体の有用な合成法を提供するものと期待される。



(3) アンドラスチン C の全合成研究：

最重要課題である C 環上の連続した四級不斉炭素の構築法を開発するため、BCD 環モデル化合物の合成を検討した。

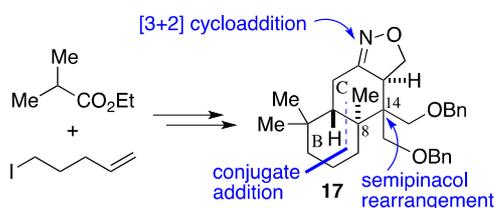
まず、不飽和ニトリルの共役付加反応および分子内エン反応を利用した CD 環部構築を検討した。すなわち、三炭素ユニット 12 より調整した α -シアノカルバニオンとエノン 11 の共役付加反応を経て合成されるアルデヒド 14 をキシレン中還流すると分子内エン反応が速やかに進行し、縮環体 15 が二種類のジアステレオマー混合物として得られた。両者の二連続四級炭素は望む立体配置に制御されていた。しかし、15 およびその誘導体の C15 位シアノ基の酸素官能基への変換は困難であった。



そこで新たに、シアノ不飽和エステルの分

子内共役付加反応とセミピナコール転位を鍵とする連続四級炭素構築法を立案した。すなわち、イソ酪酸エチルと 5-ヨード-1-ペンテンから合成されるアルカンニトリル側鎖を有する不飽和エステルに対して、式 1 の分子内共役付加反応を行い、C8 位四級炭素を制御しつつ B 環部を構築した。次いで、環化体から合成されるエポキシシリルエーテルのセミピナコール転位により、C14 位四級炭素を構築した。その後、ニトリルオキシドとアルケンの[3+2]付加環化反応により C 環部を構築し、単一の立体異性体として三環性化合物 17 が得られた。また、17 のイソキサゾリンの N-O 結合開裂はラネーニッケルを用いることで進行し、加水分解を経て D 環構築の足がかりとなるヒドロキシケトンへ誘導することができた。

また式 1 のニトリルの分子内共役付加反応が AB 環構築に有用であることも分かった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Yoshimura, F.; Abe, T.; Tanino, K., “Nucleophilic Addition Reactions of Nitriles to Nitrones under Mild Silylation Conditions”, *Synlett*, 査読有, 25 巻, **2014**, 1863–1868.

DOI: 10.1055/s-0034-1378274

Yoshimura, F.; Tanino, K.; Miyashita, M., “Recent developments in the synthesis of zoanthamine alkaloids”, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 55 巻, **2014**, 2895–2903.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.03.073

吉村文彦、谷野圭持、宮下正昭、“ゾアンタミナルカロイドの化学合成”、*有機合成化学協会誌*, 査読有, 71 巻, 2013, 124–135.

DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.71.124

Yamada, T.; Yoshimura, F.; Tanino, K., “Synthesis of 2-cyano-1,4-cycloheptadiene derivatives via divinylcyclopropane rearrangement and alkylation of novel cycloheptadienyl anion species”, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 54 巻, **2013**, 522–525.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.11.070

Yoshimura, F.; Tanino, K.; Miyashita, M., “Total Synthesis of Zoanthamine Alkaloids”, *Acc. Chem. Res.*, 査読有, 45 巻, **2012**, 746–755.

DOI: 10.1021/ar200267a

Yoshimura, F.; Kowata, A.; Tanino, K., “Stereocontrolled synthesis of carbocyclic

compounds with a quaternary carbon atom based on S_N2' alkylation of γ,δ -epoxy- α,β -unsaturated ketones”, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, 10 巻, **2012**, 5431–5442.

DOI: 10.1039/c2ob25719j

〔学会発表〕(計 8 件)

伊東龍生、鳥塚誠、森元気、吉村文彦、谷野圭持、“ブラシリカルジン A アグリコンの不斉合成研究”、日本化学会第 95 春季年会、2015.3.28、日本大学(千葉県・習志野市)

阿部泰樹、吉村文彦、谷野圭持、“*o*-ピニルベンジルシアニドの分子内環化による 2-ナフチルアミン誘導体の新規合成法”、日本化学会第 95 春季年会、2015.3.27、日本大学(千葉県・習志野市)

岡田拓、吉村文彦、谷野圭持、“ローラレンの全合成研究”、日本化学会第 95 春季年会、2015.3.26、日本大学(千葉県・習志野市)

伊東龍生、鳥塚誠、森元気、吉村文彦、谷野圭持、“ブラシリカルジン A の不斉全合成研究”、第 58 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2014.9.20、和歌山大学(和歌山県・和歌山市)

伊東龍生、鳥塚誠、吉村文彦、谷野圭持、“Brasilicardin A の不斉全合成研究”、日本化学会北海道支部 2014 年夏季研究発表会、2014.7.12、苫小牧高等専門学校(北海道・苫小牧市)

阿部泰樹、吉村文彦、谷野圭持、“温和なシリル化条件下のニトリル誘導体とニトロンの求核付加反応”、日本化学会第 94 春季年会、2014.3.29、名古屋大学(愛知県・名古屋市)

石岡悠一、山田拓正、吉村文彦、谷野圭持、“アンドラスチン C の全合成研究”、日本化学会第 94 春季年会、2014.3.27、名古屋大学(愛知県・名古屋市)

吉村文彦、“四級不斉炭素の立体選択的構築法の開発と天然物合成への応用”、平成 25 年度日本化学会北海道支部奨励賞受賞講演、2014.1.29、北海道大学(北海道・札幌市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 文彦 (YOSHIMURA, Fumihiko)
北海道大学・大学院理学研究院・助教
研究者番号：70374189

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし