

機関番号：32689

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21106009

研究課題名(和文)立体選択的タンデム反応の開発と生物活性物質の集積合成への活用

研究課題名(英文)Synthetic Studies on Bioactive Natural Products utilizing Integrated

研究代表者

中田 雅久(NAKADA, Masahisa)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：50198131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 25,500,000円、(間接経費) 7,650,000円

研究成果の概要(和文)：反応活性種に基づく集積反応開発と生物活性天然物の全合成、(1)アニオン：スキャブロン G, A, D とエピスキャブロン A の不斉全合成、高立体選択的連続マイケル反応の開発、(2)カチオン：タキソールの形式不斉全合成とオフィオボリン A の不斉全合成、(3)遷移金属：ハイパーフォリンの全合成、ネモロソン、ガルスベリン A、クルシアノンの形式不斉全合成、高エナンチオ選択的不斉エポキシ化を触媒する鉄(III)錯体の合成、(+)-コレト酸の最初の不斉全合成、プラテンシン、プラテンシマイシンの形式不斉全合成、 α -アルキリデン- β -ケトイミドの集積合成、高エナンチオ選択的[4+2]環化付加、細見-櫻井反応を達成した。

研究成果の概要(英文)：We have studied the total synthesis of bioactive natural products via integrated reactions developed by focusing our attention on reactive intermediates. (1)Anion: Total syntheses of (-)-scabronines G, A, D, and (-)-episcabronine A have been achieved. Highly stereoselective Michael reaction cascades have been developed. (2)Cation: A formal enantioselective total synthesis of (-)-taxol and a first total synthesis of (+)-ophiobolin A have been achieved. (3)Transition metal: Total synthesis of hyperforin, formal enantioselective total syntheses of nemorosone, garsubellin A, and clusianone have been achieved. A first non-heme Fe(III) complex that catalyzes highly enantioselective asymmetric epoxidation has been synthesized. A first enantioselective total synthesis of (+)-colletoic acid, formal total syntheses of (-)-platencin and (-)-platensimycin, integrated syntheses of α -alkylidene β -keto imide, highly enantioselective [4+2]cycloaddition and Hosomi-Sakurai reaction have been achieved.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：反応集積化 不斉触媒反応 連続反応 不斉全合成 生物活性物質

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、新物質を創り出す上で必要不可欠な学問分野である。例えば、鈴木カップリングや根岸カップリングなどの炭素炭素結合生成、香月 シャープレス酸化や野依還元などの触媒的不斉官能基変換は、物質の関わる科学技術分野の発展に大きく貢献している。しかし、そのような反応開発が大きく発展してきた一方で、新規生物活性物質の研究においては、依然として合成が律速であることは否定できない。生物活性評価は極めて迅速に実施されるようになったが、化合物の合成効率はまだ低いと言える。自然界には複雑な構造を有する天然物が存在するが、これらは微生物や植物などにより精密に合成されており、生物の中で多種多様な化学反応がお互いに連携しながら整然と秩序をもって進み、必要な物質が必要な時に必要な量だけ効率良く生産されている。例えば、抗がん剤として知られるタキソールのような有用で複雑な化合物が植物の中で精密に合成されていることは驚異である。こうした驚くべき事実を鑑みて、人類が環境に負荷をかけずに、生合成を上回る効率で、自然界の産物である天然物の化学全合成を行えるようになることは、有史以来の挑戦的課題である。有機合成化学の進歩により、今日ではタキソールなどの合成困難とされていた多くの複雑な天然物の全合成が達成されている。しかし、複雑な構造を有する天然物およびその類縁体の量的供給は今なお困難な状況にあり、有機合成化学はまだまだ初歩的な段階にあると言わざるを得ない。

こうした状況下、有機合成化学者に課せられた使命の1つは、環境に対する負荷の問題に留意しつつ、有用な生物活性天然物やその誘導体の必要量を効率的かつ迅速に供給する合成反応・手法の開発を行い、創薬科学、生物科学などの学際領域研究の展開に貢献すること、ひいては医薬品生産にまで波及効果をもたらすことにより、有機合成化学の力量と社会貢献を具体的に示すことといえる。

2. 研究の目的

これまでの生物活性物質の全合成を俯瞰すると、反応を逐次組み合わせる合成手法、幾つかの必要なフラグメントを組み合わせる合成を行う手法が多い。これらは標的化合物を確実に合成するには最適であるが、結果的に多くの工程数を必要とするため、生産性が低いことが多い。したがって、生物活性物質の多段階合成による量的供給を可能とするためには、工程数削減、効率向上に有効な合成手法の開発が必要である。そこで、同一時空間反応集積化である触媒反応やカスケード反応など複数の反応をワンポットで連続的に進行させる手法の開発を行い、有用な生物活性物質の効率的な合成法の確立と生物活性物質の全合成への活用を目的とした。

3. 研究の方法

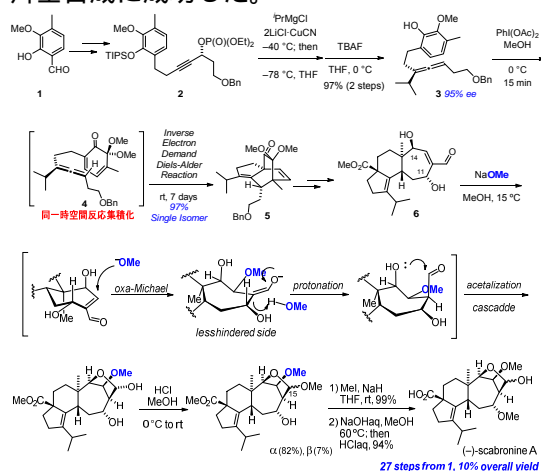
反応活性種の特性に応じた同一時空間反応集積化の研究と、それらを活用する生物活性物質の効率的な全合成研究を推進した。すなわち、(1) アニオン活性種を経由する反応集積化の研究と生物活性天然物の合成、(2) カチオン活性種を経由する反応集積化の研究と生物活性天然物の合成、(3) 遷移金属活性種を経由する反応集積化の研究と生物活性天然物の合成、に関する研究を進めた。

4. 研究成果

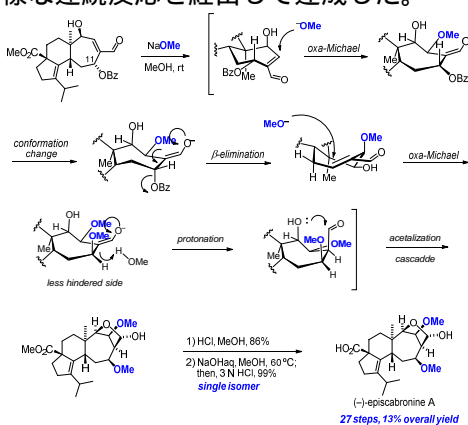
(1) アニオン活性種を経由する反応集積化の研究と生物活性天然物の合成

scabronine 類の不斉全合成

既知化合物 1 から 2 を経由して得た 3 の酸化的脱芳香族化により発生させた 4 の逆電子要請型分子内 Diels-Alder 反応により 5 を得た。5 から誘導した 6 の高立体選択的連続反応により効率的な (-)-scabronine A の世界初不斉全合成に成功した。



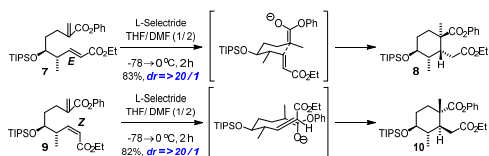
(-)-episcabronine A の世界初不斉全合成も同様な連続反応を経由して達成した。



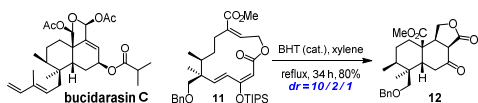
bruceantin の全炭素四級不斉中心を含むトランス縮環部位のタンDEM 1,4-付加反応による立体選択的構築の研究

化合物 7 と L-Selectride の反応は、生成物 8 を 83%、dr = >20/1 で与えた。6 員環遷移状態の考察からマイケル受容体側のアルケン を Z-体とすれば遷移状態において A^(1,3)-strain が生じ、bruceantin の全炭素四級不斉中心を含むトランス縮環部位を有す

る 10 が優先して得られると予想した。予想通り、化合物 9 と L-Selectride の反応は 10 を高立体選択的に与えた(82%、dr = >20/1)。

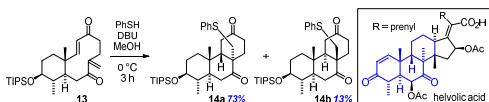


渡環型タンDEM 1,4-付加反応による bucidarasin C の立体選択的骨格の構築研究
化合物 11 の渡環型 Diels-Alder (TADA) 反応は、薬剤耐性腫瘍細胞に対して殺細胞活性を示す bucidarasin C の骨格を有する化合物 12 を主生成物 (80%、dr = 10 / 2 / 1) として与えることを見出した。



渡環型連続 Michael 反応による抗生物質 helvolic acid の3環式トランス トランス縮環構造の立体選択的構築研究

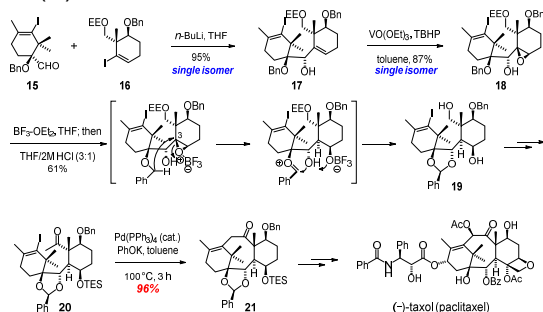
10 から誘導した 13 を DBU 存在下、MeOH 中で PhSH と反応させると、渡環型連続 Michael 反応が進行し、14a が 73%、dr = 5.6/1 で立体選択的に生成することを見出した。14a は fusidic acid 同族体である抗生物質 helvolic acid に含まれる 3 環式トランス トランス縮環構造を持つ。



(2) カチオン活性種を経由する反応集積化の研究と生物活性天然物の合成

(-) -taxol の形式的不斉合成

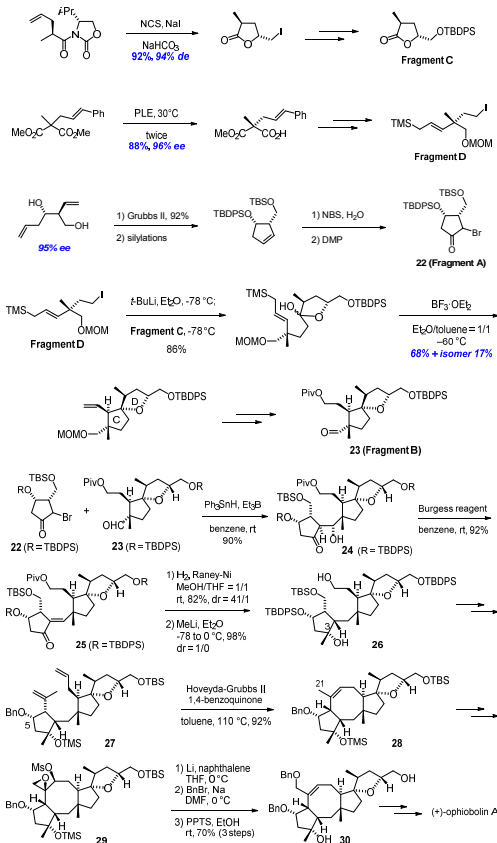
別途不斉合成した 15 と 16 のカップリングにより得た 17 の高立体選択的エポキシ化により 18 を合成した。18 と BF₃·OEt₂ の反応は 1,5-ヒドリドシフト ベンジリデン形成を経由し、19 を単一生成物として与えた。19 から誘導した 20 の Pd 触媒による 8 員環形成反応は高収率で 21 を与えた。その後の変換を経て (-) -taxol の形式不斉合成を達成した。



(+) -ophiobolin A の世界初不斉合成

Evans 不斉アリル化と高立体選択的ハロラクトン化反応を経由して Fragment C を、豚肝臓エステラーゼによる不斉加水分解を利用

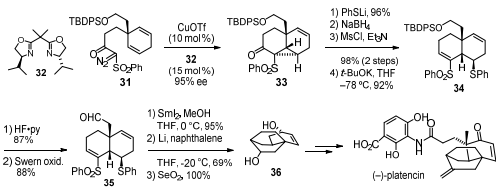
して Fragment D を合成した。Sharpless 不斉エポキシ化と高立体選択的プロモヒドリン化ヒドリン化反応を利用して 22 (Fragment A) を合成した。Fragment C と Fragment D のカップリングと分子内見-櫻井反応を経て合成した 23 (Fragment B) と 22 を内本らが報告した反応を利用し、効率よくカップリングした。生成物 24 の Burgess 試薬による脱水反応は 25 を立体選択的に与えた。その後、立体選択的な水素化反応、メチル基の付加により 26 を得た。閉環メタセシス (RCM) による 8 員環の構築は基質構造に大きく依存した。すなわち、26 より得た 27 の C5 位が TBDPSO 基であると反応はまったく進行しなかったが、嵩の小さい BnO 基の場合、高収率で RCM による閉環に成功し 28 を得た。その後、28 を 29 に変換し、30 を経由して (+) -ophiobolin A の世界初の不斉全合成を達成した。



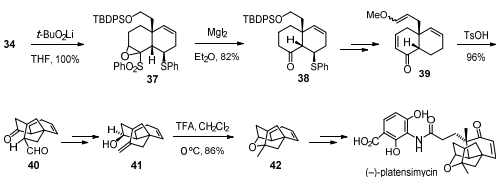
(3) 遷移金属活性種を経由する反応集積化の研究と生物活性天然物の合成

(-) -platencin と (-) -platensimycin の形式的不斉合成

31 の分子内シクロプロパン化が触媒量の CuOtf と不斉配位子 32 を用いると高収率で高エナンチオ選択的に 33 を与えることを見出した。33 のシクロプロパン環を PhSLi で位置選択的に開環し、数工程で 34 を得た。34 から合成された 35 の SmI₂ による環化反応は収率 95% で所望の環化体を与え、続いて脱硫反応、アリル位酸化により 36 に変換し、エキソメチレンの導入等を経て Nicolaou の合成中間体を得ることができ、(-) -platencin の形式的不斉合成を達成した。

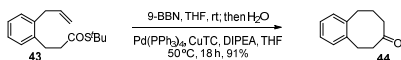


34 から得たエポキシド 37 の転位反応によりケトン 38 を合成し、さらに数工程を経て 39 を得た。39 を *p*-TsOH で処理すると分子内マイケル反応、アセタールの加水分解が連続的に進行し、40 を収率 96% で得た。40 を 41 とし、TFA で処理すると Snyder らの合成中間体 42 に変換でき、(-)-platensimycin の形式的不斉合成を達成した。

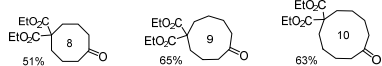


分子内 Liebeskind-Srogl カップリングによる中員環ケトン構築の研究

-アルケニルチオールエステルと 9-BBN により得たアルキル 9-BBN の分子内 Liebeskind-Srogl カップリングは中員環ケトンを経由して良好な収率で与えることを見出した。例えば 43 から 44 が 91% で得られた。

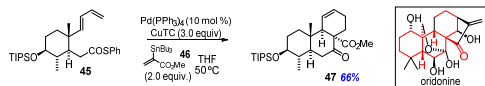


比較的合成しにくい下記中員環ケトンも好収率で合成できた。

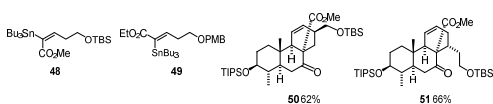


Liebeskind-Srogl カップリングによる -アルキリデン -ケトエステルの生成と連続する IMDA 反応の研究

45 を Pd 存在下に 46 と反応させると Liebeskind-Srogl 反応が進行し、系中で生成した -アルキリデン -ケトエステルの分子内 Diels-Alder 反応が進行することにより 47 が単一生成物として 66% で得られることを見出した。47 の鏡像異性体は抗腫瘍性抗生物質 oridonin に含まれる 3 環式トランスシス縮環構造を持つ。



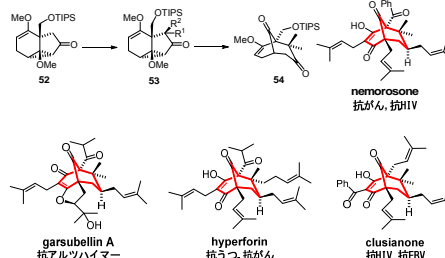
48、49 を用いた反応においては、50、51 がそれぞれ単一生成物として得られた。生成物の縮環部位はいずれもシスの関係であり、これらの反応は室温で迅速に進行した。



α -ジアゾケトンの分子内シクロプロパン化を基軸とする polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol (PPAP) 類の中心骨格合

成ルート開発と nemorosone, garsubellin A, hyperforin, clusianone の全合成

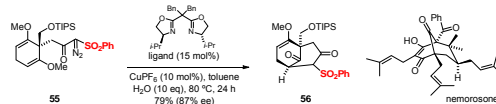
α -ジアゾケトンの分子内シクロプロパン化により得た 52 の立体選択的アルキル化により 53 を合成し、シクロプロパンの位置選択的開環により PPAP 類の中心骨格であるピシクロ[3.3.1]ノナン部分をもつ 54 を合成した。53 から hyperforin、54 から nemorosone, garsubellin A, clusianone の全合成に成功した。



α -ジアゾ- β -ケトスルホンの触媒的不斉分子内シクロプロパン化と連続する位置選択的シクロプロパンの開環反応による

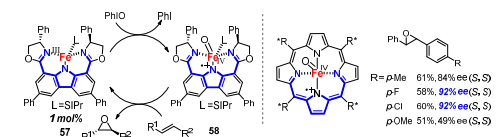
nemorosone, garsubellin A, clusianone の形式的な不斉合成

α -ジアゾ- β -ケトスルホン 55 の触媒的不斉分子内シクロプロパン化と連続する位置選択的シクロプロパンの開環反応により、光学活性な 56 の合成に成功し、nemorosone, garsubellin A, clusianone の形式的な不斉合成を達成した。



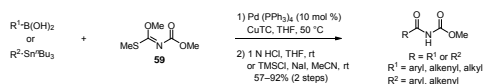
高エナンチオ選択的触媒的不斉エポキシ化反応の研究

高エナンチオ選択的な不斉エポキシ化反応を開発した。カルバゾール由来の三座配位子 (CAZBOX) のカチオン性鉄(II)錯体 57 の 2 電子酸化により、鉄(II)カチオンラジカル錯体 58 が発生する。CAZBOX はポルフィリンと比較して合成の容易さ、構造設計の柔軟さを有しているため、ポルフィリンの代替となる不斉環境を備え得る配位子である。



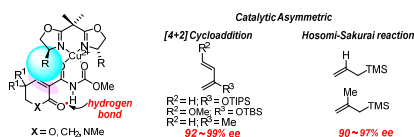
パラジウム触媒を用いる有機ホウ素化合物、スズ化合物からのイミド合成法の研究

アリールボロン酸と 59 を用いるイミド合成法を見出した。ホウ素化合物としてアルケニルボロン酸、アルキル 9-BBN を利用した反応を経由しても同様に高収率でイミドが得られる。ホウ素化合物の代わりにスズ化合物を用いることもできる。



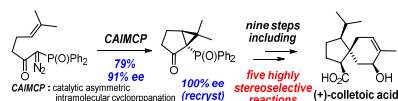
-アルキリデン -ケトイミドの高エナンチオ選択的[4+2]付加環化、細見 - 櫻井反応の研究

-アルキリデン -ケトイミドは、分子内水素結合によりコンフォメーションが固定され、イミドの二つのカルボニル基が不斉金属触媒に配位すると(下図参照)、遠隔位不斉誘導により、高エナンチオ的反応が進行すると期待された。予想通り2 価の銅塩とビスオキサゾリン配位子からなる錯体を触媒として用いると、-アルキリデン -ケトイミドと種々のジエンの[4+2]付加環化反応は、全炭素四級不斉中心を含む付加環化生成物を高収率で高エナンチオ選択的に与えた。また、細見 - 櫻井反応も高エナンチオ選択的に付加体を与えることを見出した。



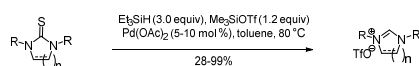
保護基を用いない(+)-colletoic acidの世界初不斉全合成

-ジアゾ- -ケトホスフィンキシドの触媒的不斉分子内シクロプロパン化が高いエナンチオ選択性で進行することを見出し、得られたシクロプロパンから5工程の、位置、立体、化学選択的変換を含む保護基を用いない全9工程により、糖尿病治療薬候補、(+)-colletoic acidの世界初不斉全合成を達成した。



Pd触媒とトリエチルシランによるチオウレアからイミダゾリニウム塩への新規変換反応の開発

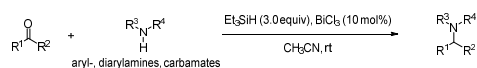
Pd触媒とトリエチルシランによるチオウレアからイミダゾリニウム塩への新規変換反応を開発した。この変換はTMSOTf存在下、温和な条件下に進行する。金属カリウムを用いる方法が報告されているが、実験操作には発火の危険を伴うこと、金属カリウムで還元される化合物には適用できないことから、本手法は安全で基質適用範囲が広い点で有用である。



BiCl₃触媒とトリエチルシランによる直接還元的アミノ化反応の研究

BiCl₃触媒とトリエチルシランによる直接還元的アミノ化反応を開発した。本反応においては、電子求引性基の置換したアニリンの反応も高収率で進行し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムでは反応が進行しない2,4,6-トリクロロアニリンとベンズアルデヒドの還元的アミノ化反応も68%の収率で目的生成物を与える。さらに、求核性の低いカ

ルバミン酸エチルの還元的アミノ化反応も良好な収率で反応が進行するなどの点も本反応の特徴である。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計41件)

Total Syntheses of (-)-Scabronines G and A, and (-)-Episcabronine A, Kobayakawa, Y.; Nakada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7569-7573 (査読有). (10.1002/anie.201303224): *Synfacts*, **2013**, *9(9)*, 0919. The most-accessed article from *Angew. Chem., Int. Ed.* in June 2013.

Enantioselective Total Synthesis of (+)-Colletoic Acid via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of an α -Diazo- β -Keto Diphenylphosphine Oxide, Sawada, T.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1004-1007 (査読有). (10.1021/ol303459x).

A Non-Heme Iron (III) Complex with Porphyrin-Like Properties that Catalyzes Asymmetric Epoxidation, Niwa, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13538-13541 (査読有). (10.1021/ja304219s): *Synfacts*, **2012**, 1219-1219. The most read from *Journal of the American Chemical Society* in August 2012.

Stereoselective Total Synthesis of Nemorosone, Uwamori, M.; Saito, A.; Nakada, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5098-5107 (査読有). (10.1021/jo300646j): The most read from *The Journal of Organic Chemistry (JOC)* between April and June 2012. Selected as an article for ACS Virtual Collections focused on "Terpenoid- and Shikimate-Derived Natural Product Total Synthesis" published online by ACS Publications.

Convergent Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A, Tsuna, K.; Noguchi, N.; Nakada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9452-9455 (査読有). (10.1002/anie.201104447): *Synfacts*, **2011**, 1265-1265. The most-accessed article from *Angew. Chem., Int. Ed.* in September 2011.

[学会発表](計102件)

Highly Efficient Total Synthesis and Biological Evaluation of (-)-Scabronines, Nakada, M. International Symposium on Integration of Chemistry and Bioscience, Tokyo, 2014.1.16 (invited lecture/oral presentation).

連続反応を経由する生物活性天然物の不斉全合成、中田雅久、第57回日本薬学会開

東支部大会化学系シンポジウム、東京、2013.10.26 (招待講演・口頭発表)。

Total Synthesis of Bioactive Natural Products via Olefin Metathesis in Our Laboratory, Nakada, M. The 20th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry (ISOM20), Nara, 2013.7.16 (invited lecture/oral presentation)。

連続反応を鍵工程とする生物活性多環式天然物の全合成、中田雅久、名古屋大学大学院工学研究科講演会、名古屋、2013.06.27(招待講演・口頭発表)。

Development of Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation and Asymmetric Total Synthesis of (+)-Colletoic Acid, Nakada, M. The 4th Symposium on Chiral Science & Technology, Tokyo, 2013.3.1 (invited lecture/oral presentation)。

新合成手法の開発と生物活性多環式天然物の不斉全合成、中田雅久、東京理科大学大学院薬学研究科講演会、東京理科大学大学院薬学研究科東京理科大学野田キャンパス、千葉、2012.10.2 (招待講演・口頭発表)。

生物活性多環式含歪天然物の不斉全合成研究、中田雅久、第 29 回有機合成化学セミナー (2012)、静岡県コンベンションアーツセンター、静岡、2012.9.6 (招待講演・口頭発表)。

生物活性天然物の不斉全合成、中田雅久、有機合成化学協会東北支部主催・仙台地区春の講演会、東北大学薬学部、仙台、2012.6.30 (招待講演・口頭発表)。

Total Synthesis of Natural Products via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation (CAIMCP), Nakada, M. The 3rd International Symposium on Organic Synthesis and Drug Development (ISOSDD), Changzhou, China, 2012.5.22 (招待講演・口頭発表)。

Total Synthesis of Natural Products via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation (CAIMCP), Nakada, M. The 3rd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis-2012 (WCCAS-2012), Beijing, China, 2012.5.14 (招待講演・口頭発表)。

触媒的不斉分子内シクロプロパン化の開発と天然物合成への活用、中田雅久、第 3 回キラルサイエンス&テクノロジーシンポジウム、東京、2012.2.14 (招待講演・口頭発表)。

Synthetic Studies on Nemorosone, Nakada, M. 14th Asian Chemical Congress (14 ACC) Contemporary Chemistry for Sustainability and Economic Sufficiency, Bangkok, 2011.9.5-8 (invited lecture/oral presentation)。

タキソールの効率的な不斉全合成への挑戦、

中田雅久、第 23 回 万有札幌シンポジウム 有機化学の深化と多様化、札幌、2011.7.2(招待講演・口頭発表)。

新合成ルートによるタキソールの収束的不斉全合成への挑戦、中田雅久、理研シンポジウム第 5 回「有機合成化学のフロンティア」、埼玉県和光市、2010.7.9 (招待講演・口頭発表)。

タキソールの収束的不斉全合成への挑戦、中田雅久、第 45 回天然物談話会、愛知県蒲郡市、2010.7.6-8 (招待講演・口頭発表)。

有用な生物活性多環式天然物の精密不斉全合成に関する研究、中田雅久、第 96 回有機合成シンポジウム、東京、2009.6.10-11 (受賞講演・口頭発表)。

連続反応を鍵工程とする生物活性多環式天然物の不斉全合成研究、中田雅久、日本化学会第 90 春季年会、大阪、2010.3.26-29(特別講演・口頭発表)。

〔図書〕(計 3 件)

トップドラッグから学ぶ創薬化学(東京化学同人) p.171、172、176、177、中田雅久、2012.2.20。

天然物合成で活躍した反応 実験のコツとポイント(化学同人) p.36、64、146、150、中田雅久、高野真史、宇津木雅之、渡邊秀昭、2011.10.20。

天然物の全合成(化学同人) p.63、74、中田雅久、2009.6.8。

〔産業財産権〕
なし

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.chem.waseda.ac.jp/nakada/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中田 雅久 (NAKADA, Masahisa)
早稲田大学理工学術院・教授
研究者番号：50198031

(2) 研究分担者

林 伸行 (HAYASHI, Nobuyuki)
早稲田大学理工学術院・助手
研究者番号：90514208
(2009.4.1-2010.3.31)

丹羽 節 (NIWA, Takashi)
早稲田大学理工学術院・助教
研究者番号：30584396
(2010.4.1-2013.3.31)

藤井 友博 (FUJII, Tomohiro)
早稲田大学理工学術院・助手
研究者番号：00707911
(2013.4.1-2014.3.31)