

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01795

研究課題名(和文) 四級不斉炭素密集型天然物の全合成研究：合成戦略の開拓と機能解明

研究課題名(英文) Synthetic study of polycyclic natural products with multi-quaternary asymmetric carbon atoms: development of synthetic strategies and elucidation of biological effects

研究代表者

吉村 文彦 (Yoshimura, Fumihiko)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：70374189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：作用機序の分子レベルでの解明を最終目的として、縮環炭素環上に四級不斉炭素が密集した生物活性天然物アンドラスチンC、ブラシリカルジンA、およびポルトゥラルの全合成研究を行った。-不飽和ワインレブアミドの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。本反応を鍵反応としてブラシリカルジンAの不斉全合成を達成した。また、アンドラスチンCの三連続四級不斉炭素構築法を見出し、部分構造の合成に成功した。さらに、独自のN-シリルケテンイミン発生法を活用し、新しいタイプの炭素-炭素結合形成反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：This research aimed at total syntheses of Andrastin C, Brasilicardin A, and Portulal that belong to biologically active natural products with multi-quaternary asymmetric carbon atoms on their polycyclic frameworks. To achieve this goal, novel method for stereoselective construction of a quaternary asymmetric carbon atom was developed by using an intramolecular conjugate addition reaction of an unsaturated Weinreb amide. By using this reaction as key reactions, we succeeded in the asymmetric synthesis of Brasilicardin A. In addition, we achieved the stereoselective synthesis of the AB-ring and BCD-ring moieties of Andrastin C, in which the latter possesses three consecutive quaternary asymmetric carbon atoms. Furthermore, we developed new carbon-carbon bond-forming reactions, which proceed via the formation of an N-silyl ketene imine intermediate generated in situ.

研究分野：有機合成化学

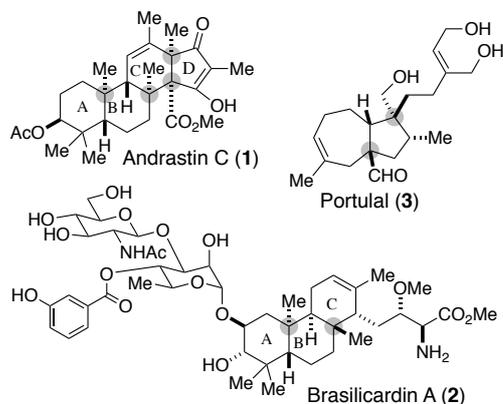
キーワード：全合成 アンドラスチン ブラシリカルジン ニトリル 四級不斉炭素 N-シリルケテンイミン アリールアミン 電子環状反応

1. 研究開始当初の背景

生物活性天然物の全合成は、新反応の開発と合成戦略の創出を促し、化合物の供給を通して、有機化学と周辺領域の発展に寄与してきた。近年の精密合成化学の進展に伴い、各種天然物の合成は比較的容易になりつつある。しかし、炭素環上に四級不斉炭素(=四つの置換基がすべて異なる炭素置換基から構成される不斉炭素)が密集した天然物の全合成は大きく立ち遅れている。これは、既存の環上四級不斉炭素構築法の多くは、例えば Diels-Alder 反応は6員環上の四級不斉炭素の構築に限定されるように、基質特異性の高い合成法が主流なためである。従って、標的化合物の構造的特徴に依存しない汎用性の高い炭素環上四級不斉炭素構築法の開発は、合成化学上重要である。また、このような汎用性の高い構築法が開発できれば、上記天然物の迅速合成が可能になり、有機合成化学の発展にも大きく貢献できると考えた。

本研究の標的化合物であるアンドラスチン C(1)、ブラシリカルジン A(2)、およびポルツラール(3)は、炭素環上に四級不斉炭素が密集した構造を有する。また、1は顕著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、新たな抗がん剤のリード化合物として期待されている。一方、2はシクロスポリンなど既存の免疫抑制剤とは異なる作用機序で強い免疫抑制活性を示す。これらの化合物は自然界から微量しか得られず、天然物からの誘導体合成も困難なため、構造活性相関研究は遅れている。従って、これらの化合物の詳細な機能解明のため、化学合成による試料供給と誘導体合成が望まれている。なお、国内外でこれらの化合物の合成研究が行われているが、研究開始当初、全合成は報告されていなかった。

以上の背景のもと、前述した天然物 1-3 の機能解明を最終目的として、それらの全合成研究を計画した。



2. 研究の目的

本研究では、環の員数が異なる炭素環上に四級不斉炭素が密集した生物活性天然物アンドラスチン C(1)、ブラシリカルジン A(2)、およびポルツラール(3)の全合成と機能解明を目的として、その基盤となる環上四級不斉

炭素の汎用性の高い合成方法論の確立と全合成研究を行う。具体的な目的は、以下(1)~(4)の項目である。

(1)環上四級不斉炭素の立体選択的構築法の開発

標的天然物合成の基盤となる、環形成を伴い一度に連続する四級-四級および四級-三級不斉炭素を構築できる効率的な新手法を確立する。

(2)アンドラスチン C の全合成研究

上記(1)の反応を基軸とした AB 環構築法を開発する。セミピナコール転位と非対称化を伴う分子内 C-H 挿入反応を用いる CD 環形成法を確立する。以上の知見を元に、アンドラスチン C の全合成を達成する。

(3)ブラシリカルジン A およびポルツラールの全合成研究

アグリコンに対する糖導入法を確立し、ブラシリカルジン A の全合成を達成する。次いで、全合成ルートを活用して各種類縁体を合成し、それらの構造活性相関を行い、ブラシリカルジン A の活性重要部位の特定をめざす。また、上記(1)の反応を基軸とする 5/7 縮環骨格の構築法を開発し、ポルツラールの全合成を達成する。

(4)温和な N-シリルケテンイミン発生法を基盤とする合成反応の開発

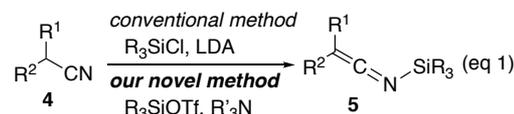
独自の N-シリルケテンイミン発生法を用いた炭素-炭素結合形成反応を開発する。

3. 研究の方法

構造活性相関および機能解明を念頭に、各種類縁体の合成も可能な合成戦略(=合理的な合成経路の設計)を立案し、それぞれの天然物の全合成に取り組んだ。

まず、標的天然物の全合成基盤技術となる環上四級不斉炭素の立体選択的構築法の開発を行った。この際、コンパクトかつ多様な官能基変換能を有するシアノ基に着目して反応設計を行った。

合わせて、アンドラスチン C、ブラシリカルジン A、およびポルツラールの合成研究に取り組んだ。知見の少ないアンドラスチン C とポルツラールについては、まずモデル化合物を用いて、全合成における各課題の解決法を探った。



他方、以下の方針のもと(4)の合成反応の開発を行った。新しい反応化学種の開拓は、新形式の分子変換反応を開発する上で効果的なアプローチと考え、そのような化学種として N-シリルケテンイミン 5 に着目した。2012年に我々は、アルカニトリル 4 をシリルトリフラートおよび三級アルキルアミンと処理すると、平衡状態で 5 が生成することを見出した(式 1)。本発生法を用いることで、LDA などの強塩基が必要な従来法とは対照的に、中

性に近い温和な条件で **5** を調製できる。そこで、本発生法を活用し、**5** を単離せずワンポット利用する反応設計を行い、合成反応開発に取り組んだ。

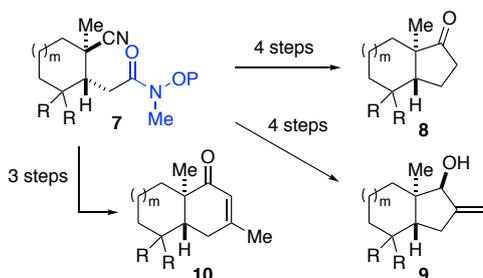
4. 研究成果

(1) 環上四級不斉炭素の立体選択的構築法の開発

先に我々は、求核部位としてニトリル側鎖を備えた鎖状 α,β -不飽和エステル分子内共役付加反応を用いる四級不斉炭素構築型の環化反応を見出した。この応用・展開研究の過程で、 α,β -不飽和 Weinreb アミド **6** の方が対応する α,β -不飽和エステルより、高い反応性と立体選択性を示す興味深い知見が得られた(式 2)。本手法は環形成を伴い一度に連続する四級-三級不斉炭素を構築可能な効率的な手法であり、高立体選択的に 5, 6, 7 員環が形成できた。

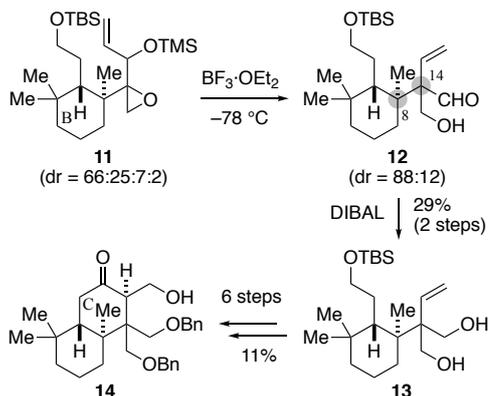


上記反応で得られた環化体 **7** の Weinreb アミド部位は、ニトリル部位よりも高い反応性を示すため、その選択的な変換を経て二度目の環化が可能であった。すなわち、分子内求核付加によるケトン **8** への変換、NHK 反応によるアルコール **9** への変換、分子内シアノエン様反応によるエノン **10** への変換である。以上のように、二度の分子内環化反応を用いて、核間位に四級不斉炭素を有する縮環化合物の効率的な合成法も開発することができた。



(2) アンドラスチン C の全合成研究

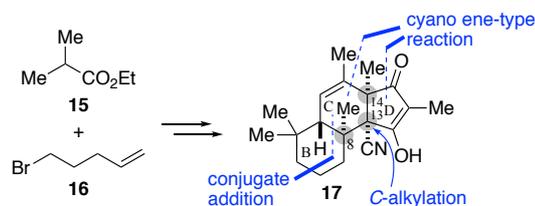
まず、計画したセミピナコール転位と分子内 C-H 挿入反応を用いる CD 環形成法を、モ



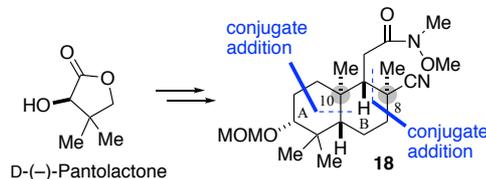
デル化合物を用いて検証した。

すなわち、式 2 の反応を経て合成されるエポキシド **11** のセミピナコール転位は $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と処理することで進行し、C14 位四級炭素が構築できた。条件を検討したが、本反応の収率は最高でも 29%にとどまった。また、C 環形成後のアルコール **14** から C-H 挿入反応前駆体への変換も困難だったため、合成を見直すことにした。

検討の結果、シアノエン様反応が C 環および D 環形成に有用であることが明らかになった。すなわち、市販のエステル **15** および臭化物 **16** を出発物とし、式 2 の反応で B 環を形成しつつ C8 位四級不斉炭素を構築後、シアノエン様反応で C 環を形成した。次いでニトリルの C-アルキル化反応で C13 位四級不斉炭素を構築し、続くシアノエン様反応で D 環形成と C14 位四級不斉炭素の構築を一挙に行った。官能基の変換を行い、BCD 環モデル化合物 **17** の高立体選択的合成に成功した。このように、アンドラスチン C (**1**) の全合成上の最重要課題である C 環上の三連続四級不斉炭素構築法を確立した。



次に AB 環部の構築法の検討を行った。まず、ポリエンの連続ラジカル環化を用いた AB 環部の一挙合成を検討した。しかし、オレフィンの位置異性体を含む多数の異性体混合物を与えたのでこのアプローチを断念した。最終的に式 2 の分子内共役付加反応を二度行うことで、A 環および B 環を順次構築し、C8 および C10 位四級不斉炭素を備えた二環性化合物 **18** を不斉合成できた。次年度以降の基盤研究では、**18** に対して前述した方法を用いて CD 環形成を行い、アンドラスチン C の不斉全合成を達成する予定である。

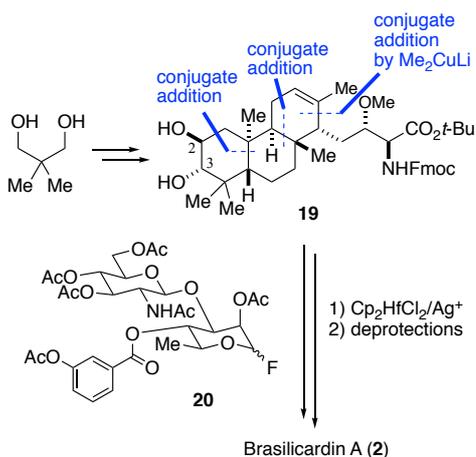


(3) ブラシリカルジン A およびポルツラールの全合成研究

① ブラシリカルジン A の不斉全合成

まず、保護基と酸化還元条件の見直しと最適化を行い、アグリコン保護体 **19** のスケールアップ可能な合成経路を確立した。**19** の C2 位アルコールへの糖鎖の導入は、フッ化糖 **20** を $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{Ag}^+$ で活性化する鈴木ら方法で位置および立体選択的に進行した。グリコシル化体に対して、最後に保護基を段階的に除去して、ブラシリカルジン A (**2**) の不斉全合成を

達成した。合成中間体および本合成経路を活用して合成される各種類縁体の構造活性相関を次年度以降行う予定である。



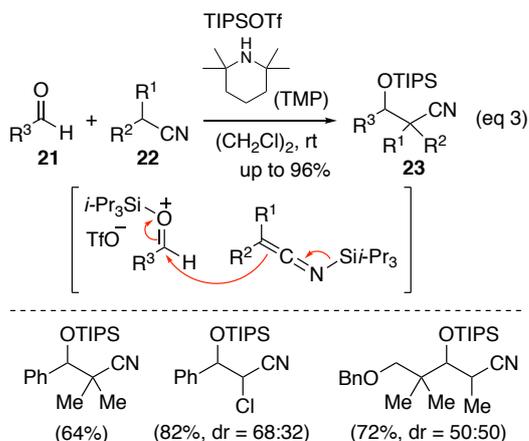
② ポルツラールの全合成研究

モデル化合物での検討から、式 2 の反応を用いてポルツラール型の 7/5 縮環骨格が形成できることが分かった。

(4) 温和な *N*-シリルケテンイミン発生法を基盤とする合成反応の開発

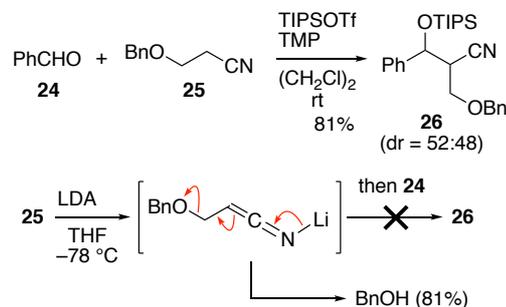
① アルカンニトリルのアルドール型反応

N-シリルケテンイミンが優れた α -シアノカルバニオン等価体として機能することを活用した合成反応を開発した。すなわち、アルデヒド **21** とアルカンニトリル **22** をトリソプロピルシリルトリフラート (TIPSOTf) および 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (TMP) と処理すると、アルドール型の付加反応が進行し、 β -シロキシニトリル **23** が高収率で得られることを見出した (式 3)。本反応は、ニトリルから生じる *N*-シリルケテンイミンのシリルオキソニウムイオンへの求核付加を経て進行するものと考えられる。本反応は、様々なアルカンニトリルおよび α 位に酸性水素を持たないアルデヒドに対して適用でき、立体的に混み込んだ四級炭素の構築も可能であった。

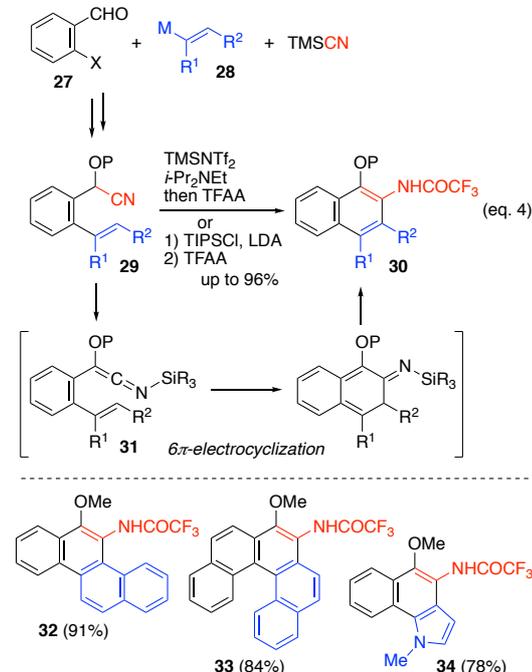


通常この種の反応では塩基性の高い α -シアノカルバニオンが用いられるため、レトロ付加反応や β -脱離による α, β -不飽和ニトリルの副生などが懸念される。これに対して本反応

はこれらの副反応が見られず、また官能基共存性が高いという利点を有する。例えば、塩基性条件に不安定なニトリル **25** の付加反応は、一般的な LDA を用いる条件では全く進行しないのに対して、本条件を用いると収率よく付加体 **26** が得られることは特筆すべきである。



② *N*-シリルケテンイミンの電子環状反応を用いるアリールアミン合成法



N-シリルケテンイミンが電子環状反応の優れた π 電子成分として機能する新たな特性を見出した (式 4)。すなわち、芳香族アルデヒド **27**、有機金属化合物 **28**、および TMSCN の段階的な三成分連結反応を経て合成されるオルト位にアルケニルまたはアリール基を有するベンジルニトリル誘導体 **29** を、TMSNTf₂/*i*-Pr₂NEt あるいは TIPSCI/LDA を用いたシリル化条件で処理すると、環化反応が進行し、粗生成物を、トリフルオロ酢酸無水物 (TFAA) と処理することで、アリールアミン誘導体 **30** が収率よく得られた。本反応は、系内でニトリルから生じた *N*-シリルケテンイミン **31** の 6 π 電子環状反応と続く芳香化を経て進行すると推定される。芳香族アルデヒド **27** と有機金属化合物 **28** は多数市販されており、それらを適時組み合わせることで様々な置換形式のアリールアミンの合成が可能である。また、本反

応は多環性芳香族化合物、ヘリセン様化合物 (cf. **33**)、多環性ヘテロ芳香族化合物 (cf. **34**) の合成へも応用できた。

以上、*N*-シリルケテンイミンを α -シアノカルバニオン等価体(式 3)および電子環状反応の π 電子成分(式 4)として活用し、その事前調整を必要としない合成反応を開発できた。今後、*N*-シリルケテンイミンが優れた反応化学種として有機合成に利用されることが期待される。

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 2 件)

- ① Fumihiko Yoshimura*, Hiroki Saito, Taiki Abe, Keiji Tanino*, “Nucleophilic Addition of Alkanenitriles to Aldehydes via *N*-Silyl Ketene Imines Generated In Situ”, *Synlett*, 査読有, 28 巻, **2017**, 1816–1820.
DOI: 10.1055/s-0036-1588424
- ② Fumihiko Yoshimura*, Taiki Abe, Keiji Tanino*, “Synthesis of Aryl Amine Derivatives from Benzyl Nitriles via Electrocyclization of in Situ Generated *N*-Silyl Ketene Imines”, *Organic Letters*, 査読有, 18 巻, **2016**, 1630–1633.
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00490

[学会発表] (計 8 件)

- ① 吉村文彦、阿部泰樹、斎藤優輝、谷野圭持、菅敏幸、“温和な *N*-シリルケテンイミン発生法を基盤とする合成反応の開発”、第 48 回中部化学関係学協会連合秋季大会、2017 年 11 月 12 日
- ② 吉村文彦、“ブラシリカルジンの全合成研究”、名古屋大学 第 62 回創薬科学セミナー、2017 年 7 月 13 日(招待講演)
- ③ 斎藤優輝、阿部泰樹、吉村文彦、谷野圭持、“温和なシリル化条件下のアルキルニトリルのアルドール型反応”、日本化学会第 97 春季年会、2017 年 3 月 18 日
- ④ 伊東龍生、鳥塚誠、森元気、吉村文彦、谷野圭持、“Brasilicardin A の全合成研究”、第 28 回万有札幌シンポジウム、2016 年 7 月 12 日
- ⑤ 森尻和樹、阿部泰樹、伊東龍生、吉村文彦、谷野圭持、“不飽和 Weinreb アミドの分子内共役付加反応を用いるピシクロ [n.3.0] アルカノンの合成”、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24 日
- ⑥ Ryusei Ito, Makoto Torizuka, Genki Mori, Fumihiko Yoshimura, Keiji Tanino, “Studies toward the total synthesis of brasilicardin A”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), 2015 年 12 月 19 日
- ⑦ Taiki Abe, Fumihiko Yoshimura, Keiji Tanino, “C–C bond forming reaction via the

in situ generation of *N*-silyl ketene imine intermediates from nitriles: Nucleophilic addition to nitrones and intramolecular 6 π electrocyclization”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), 2015 年 12 月 16 日

- ⑧ Taiki Abe, Fumihiko Yoshimura, Keiji Tanino, “C–C Bond Forming Reactions via the in situ Generation of *N*-Silyl Ketene Imine Intermediates from Nitriles”, The 5th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Junior ICCEOCA-5), 2015 年 11 月 1 日

[その他]

ホームページ : <http://us-yakuzo.jp>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
吉村 文彦 (YOSHIMURA, Fumihiko)
静岡県立大学・薬学部・准教授
研究者番号 : 7 0 3 7 4 1 8 9
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし
- (4) 研究協力者
なし