

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01970

研究課題名(和文) 四級不斉炭素構築法の新展開：付加/転位反応による高次構造天然物の効率合成

研究課題名(英文) Natural Product Synthesis Based on New Methods for Constructing Quaternary Stereogenic Carbon Atoms

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) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：有機合成化学において、第四級不斉炭素の構築は立体障害のために困難であり、これを克服する新手法の開発が求められている。本研究は、独自の第四級不斉炭素構築法を設計し、これが有用な有機合成手法であることを、天然物の全合成において実証しようとするものである。標的化合物としては、医薬品や農薬のリードとして期待されるもの他、社会的な意義をもつ天然物を選んだ。その結果として、毒キノコの毒成分に共通して含まれる天然物ベルカロールを従来例より遥かに効率的に全合成する成果が得られた。また、ホスホリパーゼCの特異的阻害剤であるヒスピドスペルミジンの短段階全合成にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物の全合成研究は、新しい合成手法の開発を促し、有機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、医薬や農薬の創出など社会的な要請にも応えるものである。本研究では、独自に設計した「エポキシニトリルの形式的転位反応」および「転位反応によるgem-ジビニル化合物の高効率合成」を用いて、従来困難とされてきた第四級不斉炭素の立体選択的かつ効率的な構築法を開発した。また、それら新手法の有用性を、天然物ベルカロールおよびヒスピドスペルミジンの短段階全合成において実証した。

研究成果の概要(英文)：A new method for stereoselective construction of a quaternary stereogenic carbon atom was developed based on a formal rearrangement reaction of epoxy cyanoalcohols. The utility of the new method was demonstrated through the concise total synthesis of verrucarol, the saponification product of the macrocyclic fungal metabolite verrucarin J. On the other hand, total synthesis of Hispidospermidin, a natural product possessing a unique caged skeleton, was accomplished based on a two-step transformation of a ketone into a gem-divinyl compound by a rearrangement reaction.

研究分野：有機合成化学

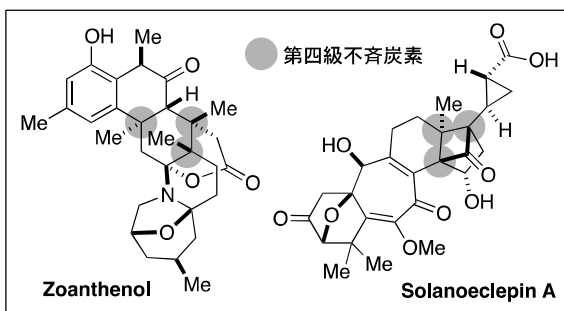
キーワード：合成化学 四級炭素 転位反応 天然物合成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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。典型的な例として、天然物ハリコンドリノンをリード化合物として抗がん剤エリブリンが化学合成され、多くのがん患者を救済しつつある成果が挙げられる。

しかし、合成困難な天然物がなお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、真に効率的な合成反応や斬新な方法論の進歩が必要不可欠である。筆者は、ゾアンテノールやソラノエクレピンAなどの世界初の全合成を達成したが、これら高次構造天然物の合成における最大の問題は縮環炭素骨格形成の困難さにあった。

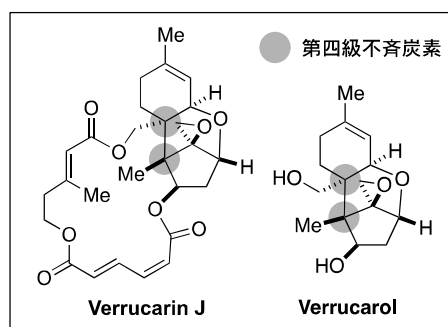


2. 研究の目的

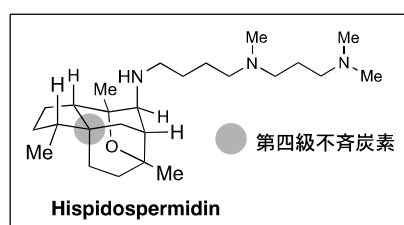
この問題点を克服する鍵は、縮環骨格の連結部にあたる第四級不斉炭素(上図に灰色円で示した箇所)を立体選択的かつ効率的に構築する方法の開発にある。そのためには、極めて大きな立体障害を克服しながら、立体配置を制御する特別な工夫が必要となる。本研究の目的は、筆者が独自に設計した「エポキシニトリルの形式的転位反応」および「転位反応による *gem*-ジビニル化合物の高効率合成」を第四級不斉炭素構築の強力なツールとして確立することにある。さらに、これらが真に有用な有機合成手法であることを、縮環炭素骨格を有する天然物の全合成において実証する。標的化合物としては、分子構造の複雑さに加えて生物活性に関心が持たれる天然物を選び、将来的には構造活性相関研究への寄与を目指す。

3. 研究の方法

(1) 標的化合物として、毒キノコのカエンタケから単離された毒成分であるベルカリンJを選んだ。カエンタケ(火災茸)は致命的な食中毒の原因となるばかりか、その汁に触れるだけで重度の皮膚炎を引き起こすことから、身近な社会問題となっている。ベルカリンJを加水分解して得られるベルカロールは、カビ毒素の成分として知られ、生化学や食品化学の分野で特に関心を集めてきた。ベルカロールは、他の研究者によって約40工程で全合成されているが、より効率的な合成法の開発が望まれる。本研究では、エポキシニトリルの形式的転位反応を鍵とするベルカロールの短工程全合成を検討した。

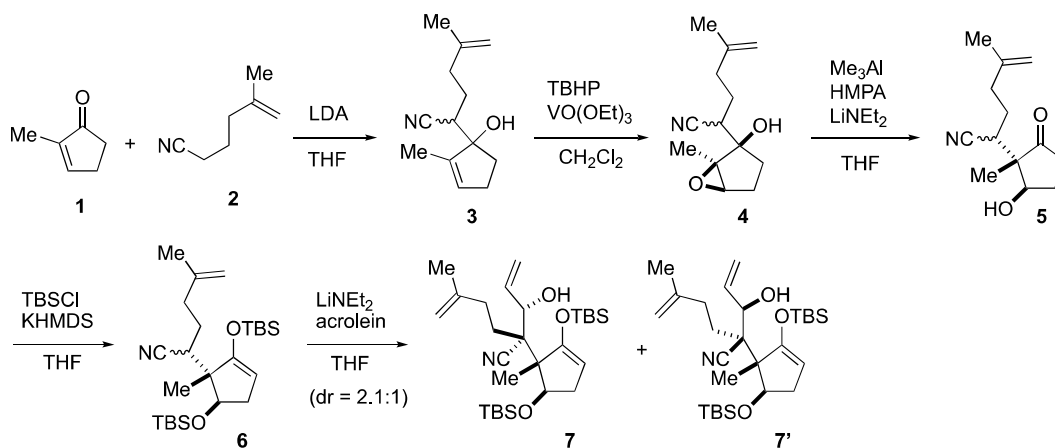


(2) 2つ目の標的化合物として、微生物から発見された天然物ヒスピドスペルミジンを選んだ。ヒスピドスペルミジンは、ホスホリパーゼCを特異的に阻害して細胞増殖を抑制する生物活性を示す。その分子構造は、5員環と2つの6員環が組み合わされたカゴ型骨格にアミン側鎖が連結された複雑なものである。これまでに3例の全合成が報告されているが、本研究では *gem*-ジビニル化合物にアルケン側鎖を導入し、閉環メタセシス反応による非対称化で第四級不斉中心を構築する斬新な合成アプローチを検討した。

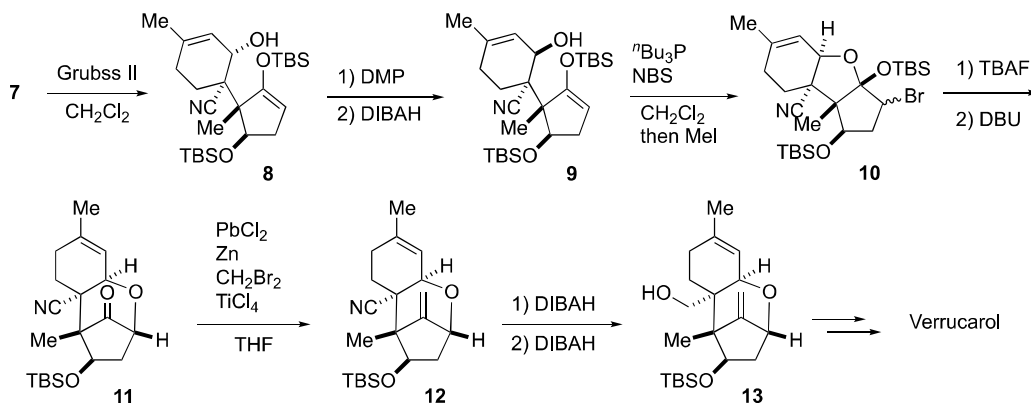


4. 研究成果

(1) まず、エノン 1 とニトリル 2 の 1,2-付加反応によりアリルアルコール 3 を得た後、バナジウム触媒による立体選択的酸化反応に付して、エポキシアルコール 4 を合成した。このものに形式的転位反応を適応した結果、四級不斉炭素を有する β -ヒドロキシケトン 5 が立体選択的に得られた。5 のケト基と水酸基を一挙にシリル基で保護し、得られたエノールシリルエーテル 6 から調製したアニオンとアクロレインの 1,2-付加反応を行ったところ、付加体 7 とそのジアステレオマー 7' が約 2 : 1 の比で生成した。

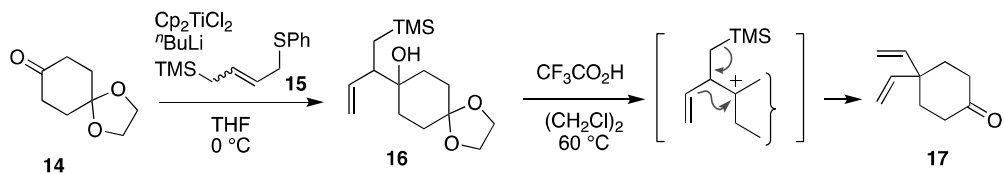


両ジアステレオマーを分離し、ジエン 7 の閉環メタセシス反応によりシクロヘキセン環を構築した。アルコール 8 の水酸基を、エノンへの酸化と立体選択的 1,2-還元を経て立体反転させた後、得られた 9 のエノールシリルエーテル部位を臭素化してプロモラクトール誘導体 10 へと変換した。ラクトール部位の TBS 基を選択的に除去した後、DBU を作用させることで分子内エーテル環化反応を行い、トリコテカン誘導体 11 を合成した。最後に、ケトン 11 をエキソメチレン化し、得られたニトリル 12 を 2 度の DIBAH 還元で付してアルコール 13 の合成に成功した。

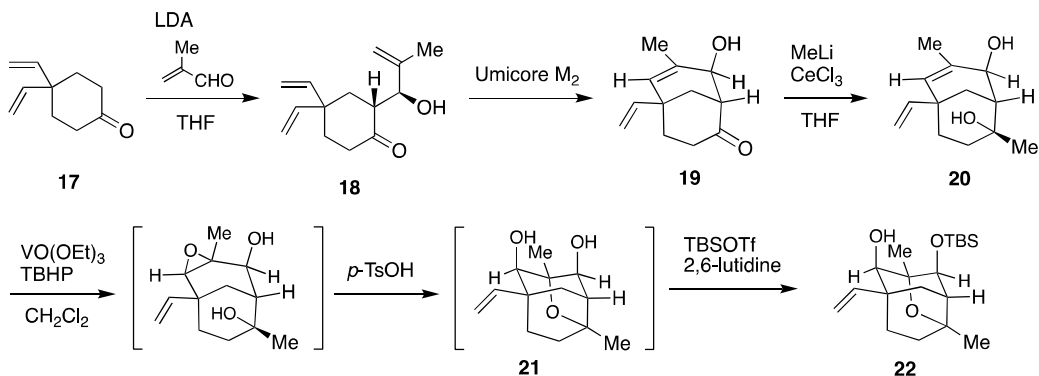


アルコール 13 は、只野らによるベルカロールの不斉全合成における中間体のラセミ体に相当し、これによりベルカロールの形式全合成が達成されたことになる。改良ルートによるベルカロールの全合成および、他のトリコテカン類の全合成についても検討中である。

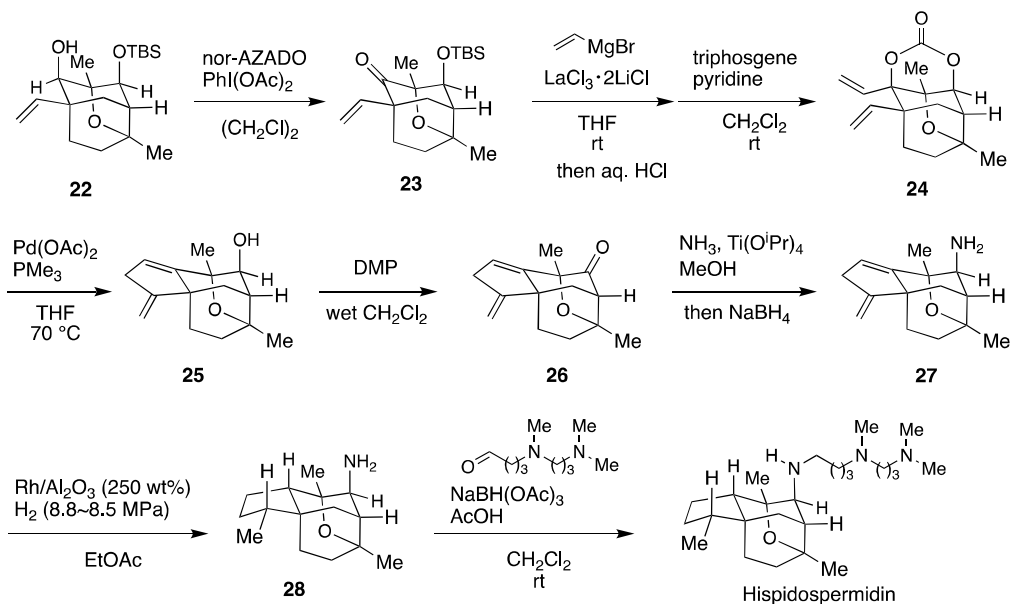
(2) まず、ヒスピドスペルミジン全合成の鍵中間体を以下の方法で合成した。すなわち、トリメチルシリル基を有するアリルスルフィド 15 と低原子価チタン試薬から調製したアリルチタン試薬を、市販のケトン 14 に付加させて第三級アルコール 16 を合成した。このものにトリフルオロ酢酸を作用させると、カルボカチオン中間体を經由する転位反応が起こり、アセタールの除去を経てエノン 17 が高収率で得られた。



ケトン **17** とメタクロレインのアルドール反応により立体選択的に得られた付加体 **18** を閉環メタセシス反応に付して、ビシクロケトン **19** を合成した。このものにメチルセリウム試薬を用させてジオール **20** とし、バナジウム触媒を用いたエポキシ化と酸処理を one-pot で行い、エーテル渡環体ジオール **21** に変換した。さらに TBSOTf と 2,6-lutidine を加えて、立体的に空いた側の水酸基を選択的に保護した。



得られた第二級アルコール **22** をケトン **23** に酸化した後、ビニルランタン試薬の立体選択的な付加反応を行い、ワンポットでシリル基を除去した。生じたジオールを環状カーボネート **24** に変換後、酢酸パラジウムとトリメチルホスフィンから調製した触媒を作用させると環化反応が進行し、目的の **25** を高収率で与えた。Dess-Martin 酸化して得たケトン **26** を還元アミノ化反応に付して第一級アミン **27** とした後、 $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ を用いて水素添加反応を行った。一部副生したエピマーから目的物 **28** を分離し、トリアミン側鎖に対応するアルデヒドとの還元的アルキル化反応に付してヒスピドスペルミジンの全合成を完了した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suzuki Motofumi, Tanino Keiji, Namba Kosuke et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of a mugineic acid family phytosiderophore analog as an iron fertilizer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 Art. No. 1558
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-21837-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tanino Keiji, Sato Kazuto	4. 巻 32
2. 論文標題 Synthetic Studies on Cyclocitrinol: Construction of the ABC Ring System Based on Epoxy?Nitrile Cyclization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 674 ~ 678
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1334-6100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakata Itaru, Kushida Atsuhiko, Tanino Keiji	4. 巻 56
2. 論文標題 The hatching-stimulation activity of solanoeclenpin A toward the eggs of Globodera (Tylenchida: Heteroderidae) species	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Entomology and Zoology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13355-020-00707-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Kosuke, Kushida Atsuhiko, Akiyama Ryota, Lee Hyoung Jae, Okamura Yuya, Masuda Yuki, Sakata Itaru, Tanino Keiji, Matsukida Seiji, Inoue Tsutomu, Sugimoto Yukihiro, Mizutani Masaharu	4. 巻 37
2. 論文標題 Hatching stimulation activity of steroidal glycoalkaloids toward the potato cyst nematode, <i>Globodera rostochiensis</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plant Biotechnology	6. 最初と最後の頁 319 ~ 325
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5511/plantbiotechnology.20.0516a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Takahiro, Koyama Takeshi, Nakanishi Kenta, Kobayashi Susumu, Tanino Keiji	4. 巻 85
2. 論文標題 Formal Total Synthesis of Atropurpuran	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10125 ~ 10135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Atsushi, Otani Akira, Inokuma Tsubasa, Tsuji Daisuke, Mukaiyama Haruka, Nakayama Akira, Itoh Kohji, Otaka Akira, Tanino Keiji, Namba Kosuke	4. 巻 3
2. 論文標題 Development of a 1,3a,6a-triazapentalene derivative as a compact and thiol-specific fluorescent labeling reagent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 Art. No. 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-019-0250-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamada Rui, Kimura Nozomi, Yoshimura Fumihiko, Tanino Keiji, Sakaguchi Kazuyasu	4. 巻 14
2. 論文標題 Inhibition of lipid droplet formation by Ser/Thr protein phosphatase PPM1D inhibitor, SL-176	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0212682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0212682	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Fumihiko, Okada Taku, Tanino Keiji	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Laurallene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 559 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03889	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Fumihiko, Abe Taiki, Ishioka Yuichi, Tanino Keiji	4. 巻 72
2. 論文標題 Synthetic study of andrastins: stereoselective construction of the BCD-ring system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 384 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-018-0136-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Takahiro, Tanino Keiji, Yanagisawa Takamune	4. 巻 99
2. 論文標題 An Intermolecular [4+3] Cycloaddition Reaction Using 3-Hydroxy-2-pyrone Derivatives with an Oxyallyl Cation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 848 ~ 848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)79	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanino Keiji, Yamaga Hideomi	4. 巻 30
2. 論文標題 Synthesis of Substituted Cyclopentenol Derivatives via Intramolecular Addition Reaction of Vinylcopper Species	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 230 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Fumihiko, Okada Taku, Tanino Keiji	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Laurallene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 559 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03889	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Takahiro, Tanino Keiji, Yanagisawa Takamune	4. 巻 99
2. 論文標題 An Intermolecular [4+3] Cycloaddition Reaction Using 3-Hydroxy-2-pyrone Derivatives with an Oxyallyl Cation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 848 ~ 848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)79	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanino Keiji, Yamaga Hideomi	4. 巻 30
2. 論文標題 Synthesis of Substituted Cyclopentenol Derivatives via Intramolecular Addition Reaction of Vinylcopper Species	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 230 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Fumihiko, Itoh Ryusei, Torizuka Makoto, Mori Genki, Tanino Keiji	4. 巻 57
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Brasilicardins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 17161 ~ 17167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201811403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Takahiro, Watanabe Soichiro, Uyanik Muhammet, Ishihara Kazuaki, Kobayashi Susumu, Tanino Keiji	4. 巻 20
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of (?)-Maldoxin, a Common Biosynthetic Ancestor of the Chloropupekeananin Family	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3919 ~ 3922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b01502	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Keiji Tanino
2. 発表標題 Natural Product Synthesis Based on Cyclization Reactions of Nitriles
3. 学会等名 The 8th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷野圭持
2. 発表標題 シアノ基の特性を活用した天然物合成
3. 学会等名 名古屋大学第111回創薬科学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiji Tanino
2. 発表標題 Total Synthesis of Natural Products Based on Cyclization Reactions of Nitriles
3. 学会等名 Hokkaido University & Peking University Joint Symposium 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------