

自己評価報告書

平成23年3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20350021

研究課題名（和文）カスケード型シグマトロピー転位反応を活用した生物活性物質の全合成研究

研究課題名（英文）Total Synthesis of Biologically Active Compounds Based on the Cascade-Type Sigmatropic Rearrangements

研究代表者

千田 憲孝 (CHIDA NORITAKA)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：50197612

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：シグマトロピー転位、カスケード型反応、生物活性物質、全合成

1. 研究計画の概要

(1) 本課題では隣接した複数の水酸基を有するキラルなアリルアルコール類を基質として、連続的なカスケード型シグマトロピー転位反応を行うことにより、水酸基の不斉を転写しながら複数の C-C、C-N、C-O 結合を短工程で立体選択的に構築する方法論の開発と、本方法論を用いた生物活性物質の全合成研究を行うことを目的としている。[3,3]シグマトロピー転位は立体特異的に新たな結合を形成することが知られているが、この反応を連続的にを行い、短工程で複数の結合生成を行う研究例は少なく、またこの方法を用いた生物活性物質合成の例もほとんどない。本研究が進展することにより、有用物質合成において効果的な新規方法論の開発・展開が可能となる。

(2) 上記の目的を達成するため、以下の検討を行う

①入手容易な糖質や酒石酸を原料とし、キラルなアリルジオールを合成し、これを基質としてワンポット反応によるカスケード Claisen 転位、カスケード Overman 転位の反応の開発と反応条件の最適化

②上記カスケード型反応を鍵とした、モルヒネ、A-315675、アゲラスタチンAの新規全合成の検討

③Claisen-Overman、または Overman-Claisen といった異なる種類の連続的シグマトロピー転位反応の可能性の検討

④連続的 Claisen-Overman または Overman-Claisen 転位を用いた生物活性物質の合成研究

2. 研究の進捗状況

現在までに得られた成果は以下の通り。

- (1) カスケード Claisen 転位を鍵反応としたモルヒネの形式全合成：D-グルカールからシクロヘキセンジオールを合成した。これをオルト酢酸トリエチルと加熱したところ、Claisen 転位が連続的に2度進行し、モルヒネの連続する3級、4級炭素を一段階の反応で立体選択的に構築することに成功した。この転位体からジヒドロイソコデインを合成し、モルヒネの形式全合成を達成した。
- (2) カスケード Overman 転位による A-315675 ならびにアゲラスタチンAの全合成：酒石酸由来のアリルジオールを過剰量のトリクロロアセトニトリルと反応させ、ビスイミデートを得た。これを加熱したところ、Overman 転位が連続的に2度進行し、隣接ジアミン構造を一段階で立体選択的に構築することができた。本反応を鍵として A-315675 ならびにアゲラスタチンAの効率的な全合成を達成した。
- (3) 環状オルトアミドを経由する Claisen 転位反応の開発とカイニン酸の全合成：D-アラビノース由来のアリルジオールをジメチルアセトアミドジメチルアセタールと室温で反応させると、環状オルトアミドが生成した。これをモレキュラーシーブス存在下加熱したところ、Claisen 転位が収率良く進行し、アリルアルコールが得られた。転位体に Overman 転位を行うことにより、窒素官能基を立体選択的に導入した。この連続的 Claisen-Overman 転位により、カイニン酸の全合成を達成した。
- (4) オルトアミド型 Overman 転位反応の開発とブロッソネチンFの全合成：酒石酸由来のアリルジオールを小過剰のトリクロ

ロアセトニトリルと反応させ、環状オルトアミドを得た。これを加熱したところ、Overman 転位反応が高収率で進行することを見出した。本反応では、アリルジオールの保護—脱保護を行うことなく、不斉転写を伴った窒素官能基の導入が可能である。得られた転位体を用いて、グルコシダーゼ阻害活性を有するアルカロイドであるブロッソネチン F の初の全合成を達成した。

3. 現在までの達成度

②おおもね順調に進展している

- (1) 連続的な Claisen 転位ならびに Overman 転位反応が高収率で進行する条件を見出すことができ、さらに本反応を用いて、顕著な生物活性を示すモルヒネ、A-315675、アゲラスタチン A の合成を達成することができた。これらの成果により連続的シグマトロピー転位が生物活性物質合成における効率的な方法論であることを示すことができたと考えている。
- (2) オルトアミドを経由する Claisen 転位、Overman 転位といった新規反応の開発に成功した。本反応はジオール部位の保護—脱保護反応を行う必要がない、きわめて効率的な反応である。本反応の有用性は、カイニン酸、ブロッソネチン F といった生物活性天然物の全合成で実証できた。

4. 今後の研究の推進方策

本研究により開発することに成功した連続的 Claisen-Overman 転位、ならびに Overman-Claisen 転位反応の条件の最適化を検討する。特に Overman-Claisen 転位の収率が現在のところ満足するレベルにない。さらに、本反応を用いて、構造的により複雑な生物活性物質であるドウモイ酸、アクロメリン酸、ステモアミド、カイトセファリンといったアルカロイド類の効率的な全合成研究を今後推進する予定である。

5. 代表的な研究成果

(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 13 件)

- ① Naoto Hama, Toshihiko Aoki, Shohei Miwa, Miki Yamazaki, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Total Synthesis of Broussonetine F: The Orthoamide Overman Rearraangement of an Allylic Diol, *Organic Letters*, 13, 616-619, 平成 23 年 (2011), 査読有.
- ② Katsunori Kitamoto, Mana Sampei, Yasuaki Nakayama, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Novel Sequential Sigmatropic Rearrangements of Allylic Diols:

Application to the Total Synthesis of (-)-Kainic Acid, *Organic Letters*, 12, 5756-5759, 平成 22 年 (2010), 査読有.

- ③ Naoto Hama, Tomoki Matsuda, Takaaki Sato, Noritaka Chida, *Organic Letters*, 11, 2687-2690, 平成 21 年 (2009), 査読有.
- ④ Takayuki Momose, Naoto Hama, Chiharu Higashino, Hideyuki Sato, Noritaka Chida, Total Synthesis of A-315675 Based on the Cascade Overman Rearrangement, *Tetrahedron Letters*, 49, 1376-1379, 平成 20 年 (2008), 査読有.
- ⑤ Hiroki Tanimoto, Ryosuke Saito, Noritaka Chida, Formal Synthesis of (-)-Morphine from D-Glucal Based on the Cascade Claisen Rearrangement, *Tetrahedron Letters*, 49, 358-362, 平成 20 年 (2008), 査読有.

〔学会発表〕(計 35 件)

- ① 濱直人, 三輪祥平, 山崎美貴, 佐藤隆章, 千田憲孝, Broussonetine F の全合成, 日本化学会第 91 春季年会, 平成 23 年 (2011) 3 月 29 日, 神奈川大学.
- ② 千田憲孝, ワンポット連続反応を利用した生物活性アルカロイドの合成研究, 日本化学会第 4 回関東支部大会, 平成 22 年 (2010) 8 月 30 日, 筑波大学(依頼講演).
- ③ Noritaka Chida, Total Synthesis of Biologically Active Alkaloids Based on the Cascade Sigmatropic Rearrangement, The 11th Florida Heterocyclic and Synthetic Conference, 平成 22 年 (2010) 3 月 9 日, フロリダ大学 (米国) (招待講演).
- ④ Katsunori Kitamoto, Mana Sampei, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Synthetic Study of (-)-Kainic Acid via Sequential Claisen-Overman Rearrangement, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 平成 21 年 (2009) 11 月 11 日, リーガロイヤルホテル京都.
- ⑤ 濱直人, 松田知樹, 三輪祥平, 佐藤隆章, 千田憲孝, Overman 転位ならびにそのカスケード型反応を利用した生物活性アルカロイド類の全合成, 第 51 回天然有機化合物討論会, 平成 21 年 (2009) 10 月 8 日, 名古屋市公会堂.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特になし