

機関番号：32689

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390006

研究課題名（和文）キラルビルディングブロックスの創製と生物活性多環式天然物の不斉全合成への活用

研究課題名（英文）Preparation of new chiral building blocks and their practical use in the enantioselective total synthesis of bioactive polycyclic natural products

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

研究成果の概要（和文）：新しい構造をもつキラルビルディングブロックスを創製することは、多様な構造を持つ天然由来の有用な有機化合物（天然物）を化学合成するのに役立つ。本研究においては、酵素または不斉触媒を利用するキラルビルディングブロックスの創製手法開発とそれらの活用により、世界初を含む天然物の不斉全合成を幾つか達成することに成功した。創製したキラルビルディングブロックスとその創製手法は他の天然物の合成にも活用可能である。

研究成果の概要（英文）：Preparation of new chiral building blocks has advantage in the enantioselective total synthesis of naturally occurring important organic compounds (natural products) possessing diverse structures. In this research project, preparation methods of chiral building blocks via the catalysis with enzymes or chiral catalysts have been developed and they have been successfully applied to the enantioselective total synthesis of natural products including first syntheses. The chiral building blocks as well as their preparation methods will be used in the total synthesis of other natural products.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2009年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	11,300,000	3,390,000	14,690,000

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：合成化学、全合成

1. 研究開始当初の背景

有史以来、自然界に存在する複雑な構造の天然物およびその誘導体の化学合成による供給は、有機合成化学者の夢であるといえる。有機合成化学の進歩に伴い、有機合成化学者に課せられた使命の1つは、あらゆる有用な生物活性天然物とその誘導体の必要量を不斉全合成により効率的かつ迅速に供給し、創薬科学、生物科学などの学際領域研究に貢献

すること、ひいては医薬品生産にまで波及効果をもたし、有機合成化学の社会貢献を具体的に示すことであろう。

複雑な天然物を不斉全合成するには多段階の反応工程を必要とする。したがって、ある程度の量の最終生成物を不斉合成するためには、合成の工程数を抑え、合成効率を向上させる必要がある。また出発原料の選択が重要であり、一般的にいくつかのフラグメン

トを用意し、それらを繋ぎ合わせる収束的合成手法が効率的である。こうした観点から、多環式天然物の不斉全合成においても、有用な「キラルビルディングブロック」を用意できれば効率的な合成を展開可能であると考へた。従来から市販の光学活性化合物が全合成に利用されてきたが、所望の化合物を得るには多段階の変換を要するなど不利な点も多い。そこで我々は、天然物からは容易に誘導できない「キラルビルディングブロック」を効率的に与える不斉触媒反応の開発を行い、その創製と活用による生物活性多環式天然物の不斉全合成を検討してきた。

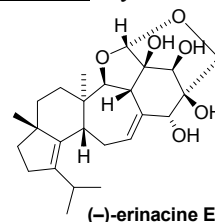
これまでに、(i) 触媒的不斉分子内シクロプロパン化 (CAIMCP)、(ii) 生体触媒反応、(iii) 触媒的不斉野崎-檜山反応の開発を行い、天然物から容易に誘導できない「キラルビルディングブロック」の創製を進めてきた。そして、その活用に基づき、いくつかの有用な生物活性を示す多環式天然物の不斉全合成に成功した。その中には、神経成長因子 (NGF) 合成促進活性を示す cyathane 類 [allocyathin B₂, cyathin A₃, erinacine I, erinacine A, erinacine B, C], digitoxigenin, FR901512 が含まれる。これらの不斉全合成をそれぞれ 2-3 年という比較的短期間のうちに達成したこと、allocyathin B₂, erinacine B, FR901512, FR901516 については、国内外の他研究グループと研究競争状態にあったが、研究代表者と大学院生のみで世界初の不斉全合成を達成できたことは、我々の展開してきた方法論の有効性を実証したと言えよう。そして、現在、他の有用な生物活性を示す多環式天然物 (erinacine E, cyanthiwigin F, scabronin A, epi-scabronin A, taxol, ophiobolin A) についても、不斉全合成達成を目指している。

2. 研究の目的

これまで展開してきた「キラルビルディングブロック」の創製と活用に基づく生物活性多環式天然物の不斉全合成をさらに推進する。taxol および上記天然物 (erinacine E, cyanthiwigin F, scabronin A, epi-scabronin A, ophiobolin A) の不斉全合成に取り組む。また、これまで展開してきた手法をさらに発展させ、nemorosone, bucidaracin C の不斉全合成に挑戦する。一方、触媒的不斉分子内シクロプロパン化 (CAIMCP)、触媒的不斉野崎-檜山反応は基質適用範囲が広いので、本研究計画においては、これらの不斉触媒反応を発展的に利用し、新規キラルビルディングブロックの創製を進める。また、キラルビルディングブロックの多様性を増すために、多環式天然物の不斉全合成に有効な、環状化合物を効率的に与え、原子効率が高くスケールアップに有利な不斉触媒反応の開発を目指す。

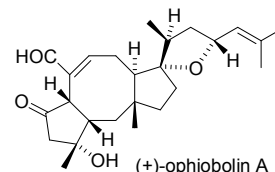
3. 研究の方法

(1) **cyathane 類の不斉全合成研究**: cyathane 骨格を有する化合物群の構造活性相関研究への展開を念頭に置き、収束的不斉全合成を検討する。(-)-erinacine E については、不斉触媒反応により創製したキラルビルディングブロックより合成したフラグメントのカップリングを経由して得られる中間体から世界初の不斉全合成達成を目指す。



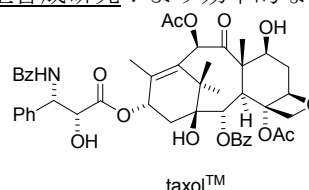
(2) **(+)-ophiobolin A の不斉全合成研究**:

ophiobolin A の収束的不斉全合成に挑戦する。これまでに、豚肝臓エステラーゼを利用して分子内細見-桜井反応の基質を合成した。そして、その反応によりスピロエーテル環を含む CD 環部分の立体選択的合成に成功している。そこで、これを活用する収束的な合成ルートにより、(+)-ophiobolin A の世界初不斉全合成達成を目指す。



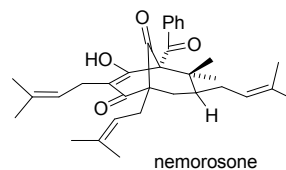
(3) **taxol の不斉全合成研究**: より効率的な taxol の収束的

不斉全合成を目指す。これまでに A, C 環をそれぞれ含む光学活性なフラグメントの合成に成功し、それらのカップリングが立体選択的に進行すること、生成物より立体選択的に得られるエポキシドを BF₃·OEt₂ で処理すると、エポキシドの開環に伴いベンジル位水素原子が 1,5-hydride shift を起こして C3 位に移動し、ベンジリデンアセタールの形成を経て、所望の 3 連続不斉中心を持つ生成物が得られることを見出している。また、Pd 触媒による 8 員環構築が効率的であることも見出している。そこで、これらの実験結果をもとに、taxol の新しいルートでの収束的不斉全合成達成を目指す。



(4) **nemorosone の不斉全合成研究**: nemorosone は bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,9-trione を骨格とする polyprenylated acylphloroglucinol (PPAP) の 1 種である。

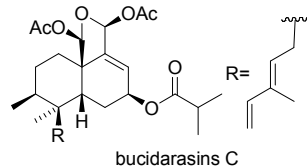
bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,9-trione の構造上の対称性に着目し、分子の非対称化を



含む合成計画を立てた。この非対称化には分子内シクロプロパン化 (IMCP) が有効であることを見出しているため、その不斉触媒化に基づく PPAP の一般的な不斉合成法の確立と nemorosone の世界初不斉全合成を目指す。

(5) bucidaracin C の不斉全合成研究：

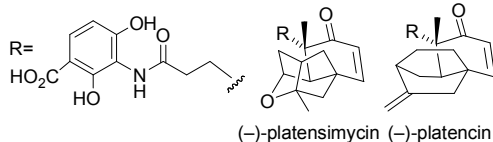
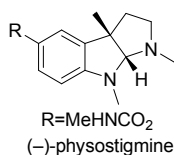
bucidaracin C は、clerodane 型テルペノイドの 1 種である。我々は独自に開発した CAIMCP をもと



に、bucidaracin C の基本骨格の構築に成功している。そこで、この骨格上へのアルキル置換基を立体選択的に導入し、ジエン側鎖の導入を経ることにより、clerodane 型テルペノイドの一般的な合成法の確立と bucidaracin C の世界初不斉全合成を目指す。

(6) 新規「キラルビルディングブロック」の創製研究：生体触媒反応および不斉触媒反応をもとに新たなキラルビルディングブロックを創製する。また、その実用性を検証するために、それらをもとに生物活性天然物の不斉全合成を行う。具体的には (-)-physostigmine, (-)-platensimycin, (-)-platencin の不斉全合成を目指す。

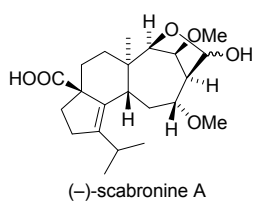
具体的には (-)-physostigmine, (-)-platensimycin, (-)-platencin の不斉全合成を目指す。



(7) 新規「キラルビルディングブロック」の創製研究：分子内シクロプロパン化 (IMCP) は汎用性があり、また、ene-yne 環化反応は原子効率が高い。新たなキラルビルディングブロックの創製を目的とし、前例のない α -ジアゾ- β -ケトホスフィンオキシドの触媒的不斉 IMCP を検討する。また、Au(I)あるいは Pt(II) を触媒とする ene-yne 環化の不斉触媒化を目指す。

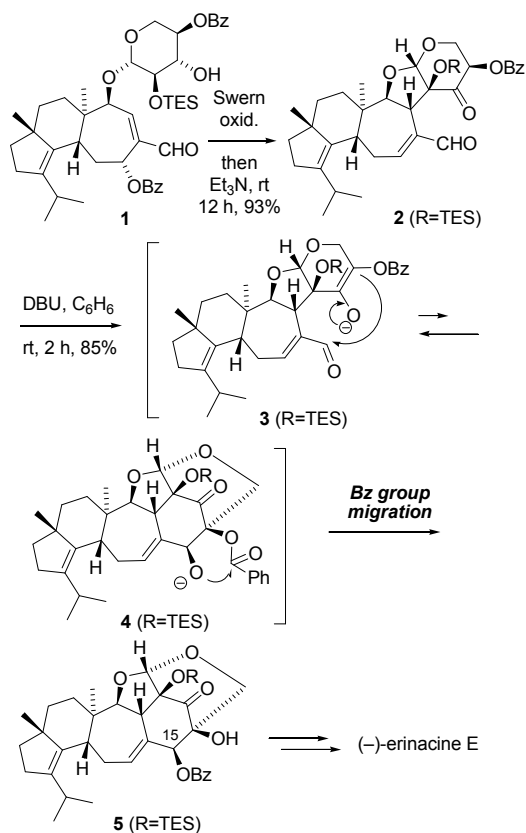
4. 研究成果

(1) cyathane 類の不斉全合成研究：当研究室で開発した α -ジアゾ- β -ケトスルホンの CAIMCP、パン酵母を用いる不斉還元により、5、6 員炭素環を含む光学的に純粋なキラルビルディングブロックを創製した。これらを用いた全合成により、強い NGF 合成促進活性を示す



(-)-scabronine A の高立体選択的骨格構築に成功した。

また、 κ -オピオイド受容体の選択的アゴニストである (-)-erinacine E の世界初不斉全合成に成功した。本研究成果はアメリカ化学会誌の select issue #1 で紹介された。

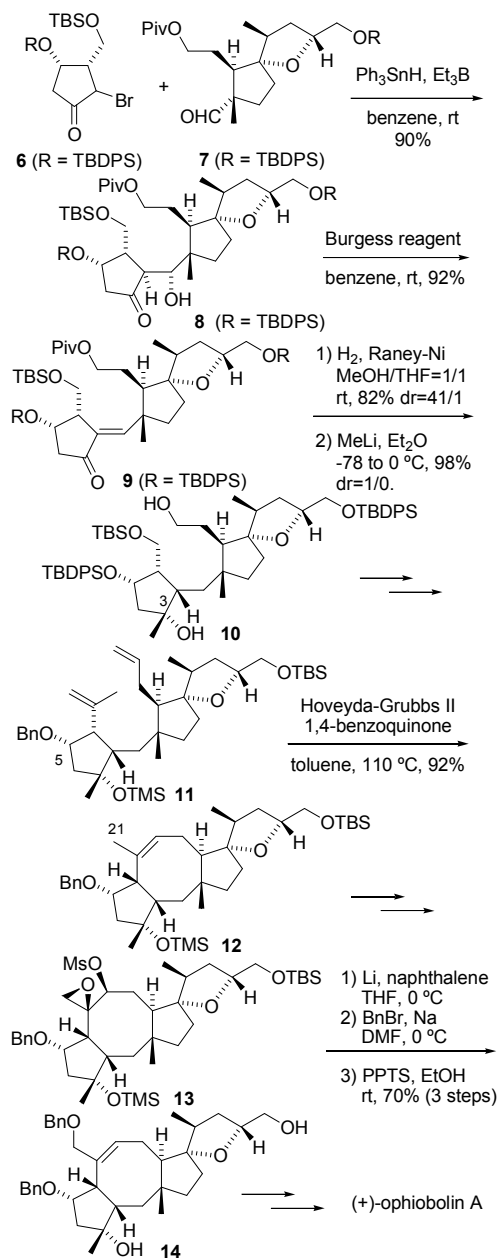


化合物 1 の Swern 酸化を行うと、系中で分子内 C-C 結合生成反応が立体選択的に進行することを見出した。また、化合物 2 の DBU 処理によりアシル基の転位を伴う 3 から 4 を経由して 5 を与える分子内アルドール反応が進行することを見出し、化合物 5 を得ることができた。この反応はアシル基の転位がレトロアルドール反応を抑制し、歪のかかった環状構造を構築可能とするため、一般性のある手法として開発するべく検討を進めている。

(2) (+)-ophiobolin A の不斉全合成研究：内本

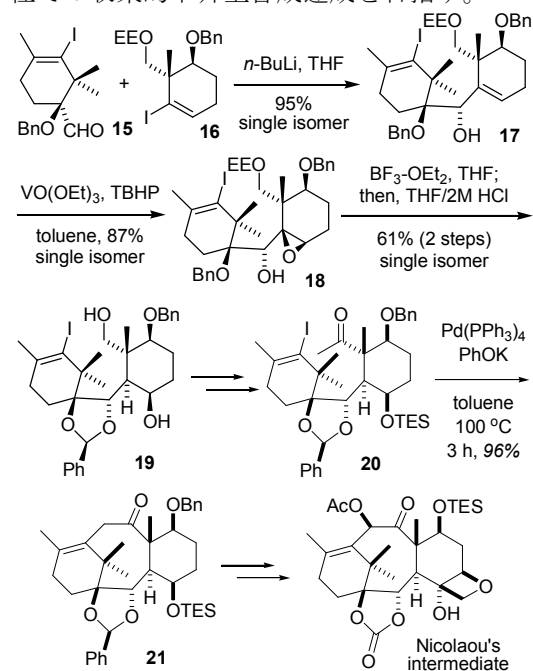
らが報告した反応を利用し、Sharpless 酸化を利用して合成した A 環部分のフラグメント 6 と CD 環部分のフラグメント 7 を効率よくカップリングすることに成功した。生成物 8 の Burgess 試薬による脱水は 9 を立体選択的に与え、その立体選択的水素添加、立体選択的なメチル基の付加により 10 を得た。閉環メタセシス (RCM) による 8 員環の構築は基質構造に大きく依存した。すなわち、10 より得た 11 の C5 位が TBDPSO 基であると反応はまったく進行しなかったが、嵩の小さい BnO 基とすることにより、高収率で RCM による閉

環に成功し **12** を得ることができた。その後 **12** を **13** に変換し、**14** を経由して (+)-ophiobolin の世界初の不斉全合成を達成した。

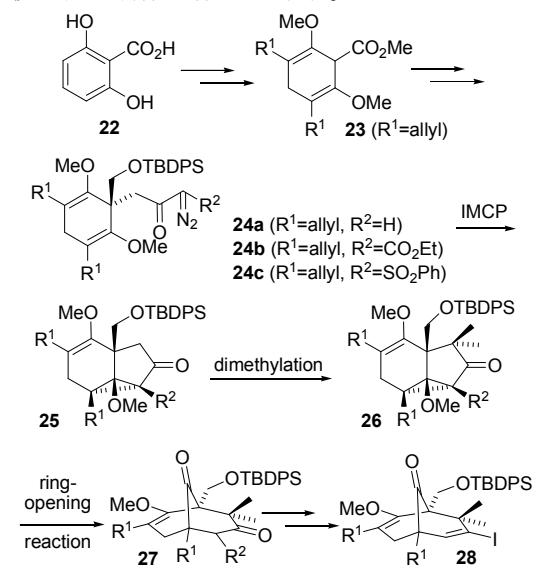


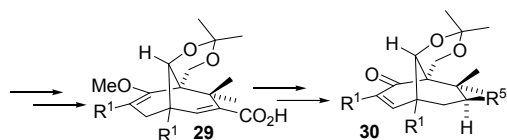
(3) taxol の不斉全合成研究：A 環フラグメント **15** と C 環フラグメント **16** のカップリングは **17** を単一生成物として与えた。また、**17** のエポキシ化は、**18** を単一生成物として与えた。**18** に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させると 1,5-ヒドリドシフトとそれに続くベンジリデン形成が進行し **19** が単一生成物として得られることを見出した。**19** をメチルケトン **20** に誘導し、その分子内アルケニル化反応を行うと、6-8-6 のタキサン骨格をもつ **21** が収率 96% で得られることを見出した。さらに **21** は酸素官能基の導入を経て Nicolaou らの taxol の合成中間体へ変換できた。これにより **21** の絶対立体配置を確認でき、taxol の形式的な不斉全合成

を達成した。今後は上記合成ルートをもとに新しい合成ルートによる taxol の世界最短工程での収率的な不斉全合成達成を目指す。

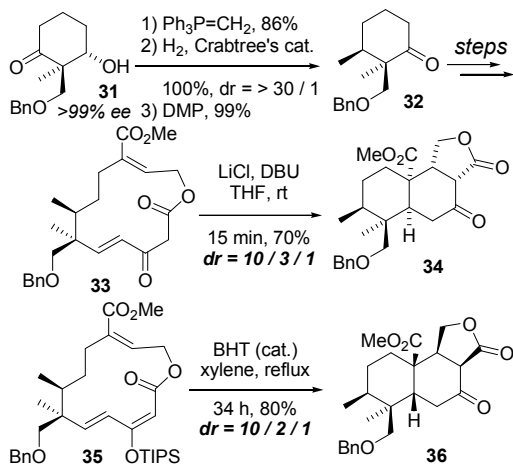


(4) nemorosone の不斉全合成研究：化合物 **22** の Claisen 転位と Birch 還元を経て **23** を合成した。**23** よりジアゾ化合物 **24a-c** を合成し、**24** の IMCP、**25** のジメチル化、**26** の開環反応を検討した。その結果、**24a** を用いた場合にこの 3 工程の総収率が最も良いことが分かった。**27** からは **28** を経て、Pd を用いた一酸化炭素挿入反応により **29** を得た。 α, β -不飽和カルボン酸の二重結合の立体選択的還元、アリル位酸化により、nemorosone の持つ不斉中心をすべて備えた **30** の合成に成功した。今後は、この研究で得た知見をもとに、IMCP の不斉触媒化を進め、PPAP 類の一般的な不斉合成法を開発するとともに、nemorosone の世界初不斉全合成達成を目指す。

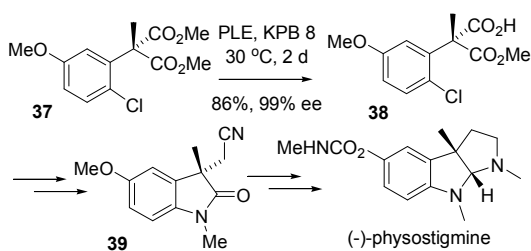




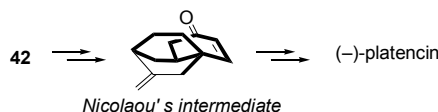
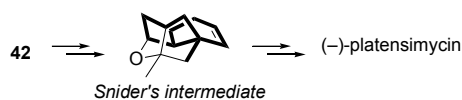
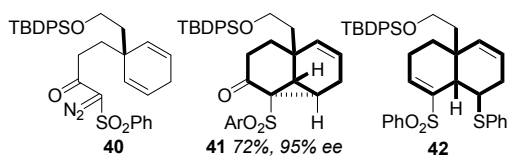
(5) bucidaracin C の不斉合成研究：キラルビルディングブロック **31** を **32** に変換し、さらに **33** へ誘導した。**33** の渡環型連続マイケル反応は立体選択的に **34** を与え、**33** から得た **35** の渡環型 Diels-Alder 反応は bucidaracin C の立体配置を有する **36** を立体選択的に与えることを見出した。今後は、この研究で得た知見をもとに bucidaracin C の世界初の不斉全合成達成を目指す。



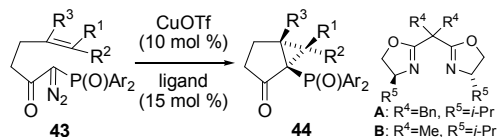
(6) 生体触媒反応および不斉触媒反応に基づくキラルビルディングブロックの創製と生物活性天然物の不斉全合成研究：マロン酸ジメチルエステル誘導体 **37** を豚肝臓エステラーゼで処理すると 99% ee の **38** が得られることを見出した。**38** を用い (-)-physostigmine の形式的な不斉全合成を達成した。



40 の CAIMCP により **41** を 95% ee で得ることに成功した。**41** を **42** に変換し、これを Snider らの合成中間体に変換することにより (-)-platensimycin の形式的な不斉全合成を達成した。**42** は Nicolaou らの合成中間体に変換することもでき、(-)-platensimycin の形式的な不斉全合成も達成した。

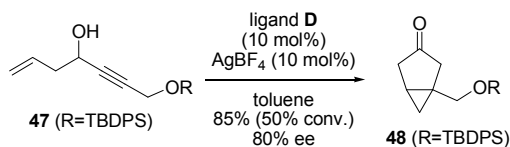
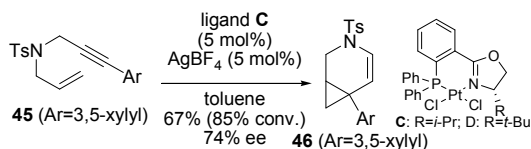


(7) 新規「キラルビルディングブロック」の創製研究： α -ジアゾ- β -ケトホスフィンオキシド **43** の CAIMCP を検討した。



CuOTf とビスオキサゾリン A, B からなる不斉触媒を用い CAIMCP を検討した。その結果、配位子 A を用いた **43** ($R^1=R^2=R^3=H$, Ar=Ph) の CAIMCP は **44** ($R^1=R^2=R^3=H$, Ar=Ph) を収率 99%、48% ee で与えた。また、配位子 A を用いた **43** ($R^1=R^2=Me$, $R^3=H$, Ar=Ph) の CAIMCP は、**44** ($R^1=R^2=Me$, $R^3=H$, Ar=Ph) を収率 59%、86% ee で与えた。配位子 A の代わりに配位子 B を用いた場合は、収率 43%、63% ee であった。さらに、CuBF₄ と配位子 A を用いた **43** ($R^1=R^2=Me$, $R^3=H$, Ar=*o*-tol) の CAIMCP は、**44** ($R^1=R^2=Me$, $R^3=H$, Ar=*o*-tol) を収率 44%、90% ee で与えた。このように α -ジアゾ- β -ケトホスフィンオキシド **43** の CAIMCP は高いエナンチオ選択性で進行することを見出した。生成物は結晶性が高いため再結晶による光学純度の向上が見込まれる。今後は絶対配置の決定を行い、生成物のシクロプロパン環を開環した化合物は Horner-Wittig タイプの反応が進行するため、創製したキラルビルディングブロックを活用する天然物のエナンチオ選択的合成へ研究を展開していく予定である。

ene-yne 環化異性化反応の不斉触媒化を検討した。



Pt 錯体 C を 1 等量の AgBF₄ で処理した不斉触媒を用い **45** の触媒的不斉環化異性化を行ったところ、**46** が 67% (85% conv.), 74% ee で得られた。また、Pt 錯体 D を 1 等量の AgBF₄

で処理した不斉触媒を用い **47** の触媒的不斉環化異性化を行ったところ、**48** が 85% (50% conv.), 80% ee で得られた。まだ、収率、エナンチオ選択性に向上の余地はあるものの、本手法によるキラルビルディングブロックの創製は原子効率に優れているため、医薬品創製に役立つ、含ヘテロ原子キラルビルディングブロックの創製も含めて、今後、さらに検討する予定である。

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 12 件) (すべて査読有)

① Hirai, S.; Nakada, M. Enantioselective Divergent Approaches to both (-)-Platensimycin and (-)-Platencin, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 518–530 (査読有) .

② Hirai, S.; Nakada, M. An Enantioselective Approach to (-)-Platencin via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5076–5079 (査読有) .

③ Abe, M.; Saito, A.; Nakada, M. Synthetic Studies on Nemorosone via Enantioselective Intramolecular Cyclopropanation, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1298–1302 (査読有) .

④ Asakawa, K.; Noguchi, N.; Takashima, S.; Nakada, M. Preparation of a Chiral Building Block with a Stereogenic Benzylic Quaternary Carbon Center and Formal Total Synthesis of (-)-Physostigmine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2304–2309 (査読有) .

⑤ Watanabe, H.; Takano, M.; Nakada, M. Total Synthesis of (+)-Allocyathin B₂, (-)-Erinacine B, and (-)-Erinacine E, *J. Synth. Org. Chem.* **2008**, *66*, 1116–1125 (査読有) .

⑥ Utsugi, M.; Kamada, Y.; Miyamoto, H.; Nakada, M. Synthetic Studies on the Taxane Skeleton: Effective Construction of the Eight-membered Carbocyclic Ring by Palladium-catalyzed Intramolecular α -Alkylation of Methyl Ketone, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4754–4757 (査読有) .

⑦ Watanabe, H.; Nakada, M. Biomimetic Total Synthesis of (-)-Erinacine E, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1150–1151 (査読有) .

⑧ Watanabe, H.; Nakada, M. Synthetic Studies on (-)-Scabronine A *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1518–1522 (査読有) .

その他 4 件

[学会発表] (計 35 件) (うち招待講演 10 件)

① 綱和宏、野口直義、中田雅久、(+)-ophiobolin A の不斉全合成、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月、神奈川

② 綱和宏、野口直義、中田雅久、(+)-ophiobolin

A の不斉全合成研究、第 36 回反応と合成のシンポジウム、2010 年 11 月、名古屋
③ 中田雅久、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、理研シンポジウム第 5 回「有機合成化学のフロンティア」、2010 年 7 月、埼玉 (招待講演)

④ 平井祥、中田雅久、同一中間体を經由する (-)-platencin と (-)-platensimycin の形式不斉全合成、第 97 回有機合成シンポジウム、2010 年 6 月、東京

⑤ 中田雅久、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、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月、大阪 (特別講演)

⑥ 阿部正人、斎藤彩、中田雅久、Nemorosone の不斉全合成研究、第 96 回有機合成シンポジウム、2009 年 11 月、東京

⑦ 中田雅久、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、第 95 回有機合成化学シンポジウム、2009 年 6 月、東京 (招待講演)

⑧ 平井祥、中田雅久、(-)-platencin の形式不斉全合成、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月、千葉

⑨ 中田雅久、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、高知大学学術講演会、2008 年 9 月、高知 (招待講演)

⑩ 阿部正人、中田雅久、Studies on Asymmetric Total Synthesis of Hyperforin, The 2nd Global COE International Symposium on ‘Practical Chemical Wisdom’ 2008 年 7 月、東京

⑪ 鎌田恭明、宇津木雅之、中田雅久、タキソールの不斉全合成研究、第 93 回有機合成シンポジウム、2008 年 6 月、東京

その他 24 件

[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：10198131

(2) 研究分担者

野口 直義 (NOGUCHI NAOYOSHI)

早稲田大学・理工学術院・助手

研究者番号：70454048

(H20 年度)