

機関番号 : 36102

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : H20 ~ 22

課題番号 : 20590029

研究課題名 (和文) エナンチオ選択的キャロル転位反応を利用したテトラアルキル不斉炭素構築法

研究課題名 (英文) Construction of Tetraalkylated Chiral Carbon Center utilizing Enantioselective Carroll rearrangement

研究代表者

江角 朋之 (ESUMI TOMOYUKI)

徳島文理大学・薬学部・講師

研究者番号 : 50315264

研究成果の概要 (和文) : 3-ブチンオールから根岸ヨードメチル化に続く TBDPS 化および Pd(0) 触媒下での一酸化炭素挿入を伴う (S)-フェニルオキサゾリジノンとのカップリングにより高立体選択的かつ効率的に **3** を得た。次いで,  $(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  を **3** と反応させると, 高ジアステレオ選択的 (95 : 5) かつ高収率 (92%) で付加体 **2** が得られることを見いだした。さらに, **3** 段階の反応によりオキサゾリジノン部を除去して共通中間体 **1** へと変換できた。これにより, ビブサニン類の合成における共通中間体 **1** が光学的に純粋な形で大量供給可能となった。光学的に純粋な **1** を **6** 段階の反応により,  $\omega$ -アルケニル- $\alpha$ -ヨードアルケン **4** へと変換後, 根岸らの方法に準じ, 環化カルボニル化-エステル化タンデム反応に付したところ, 良好な収率で環化体 **5** が得られてきた。本反応を **6** 員環の形成に用いた例はほとんど知られておらず, 複雑な構造を持つ天然物の合成に使われた初めての例である。続いて, **6** 段階の変換により, 今川・西澤らによる ( $\pm$ )-ネオビブサニン **B** の合成中間体 **6** に光学的に純粋な形で導くことができた。これにより, (+)-ネオビブサニン **B** の初のエナンチオ選択的な形式合成が完了した。

研究成果の概要 (英文) : Neovibsanins A and B, vibsane-type diterpenoids, which were isolated from the leaves of *Viburnum awabuki* by Fukuyama *et al.*, have attracted considerable synthetic attention because of their challenging structures combined with interesting neurotrophic activity. They have been found to significantly promote the neurite outgrowth of NGF-mediated PC12 cells, and thus have shown potential as drugs for the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. Recently, Nishizawa *et al.* achieved the total synthesis of ( $\pm$ )-neovibsanin B. However, no enantioselective synthetic study on neovibsanins has been published. Herein, we report the first enantiocontrolled formal synthesis of (+)-neovibsanin B based on asymmetric 1,4-addition and a modified Negishi cyclic carbopalladation-carbonylative esterification tandem reaction. The asymmetric 1,4-addition reaction of  $(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  to the trisubstituted  $\alpha,\beta$ -carboxylic acid derivative **1**, which was prepared from 4-pentyne-1-ol over 3 steps, gave rise to **2** as a diastereomeric mixture of 95 (11*S*):5 (11*R*) in good yield. After the separation by silica gel column chromatography, the optically pure (11*S*)-**2** was stereoselectively transformed to (*Z*)-iodoalkene **3**. Then we tried to construct the cyclohexene core and found that the following reaction conditions of 24 equiv of MeOH, 4 MPa CO and a temperature of 60 °C, led to the formation of **4** in ca. 70% yield as a diastereomeric mixture (10*R*:10*S* = 2.6:1). Each diastereomer of **4** was readily separated by silica gel column chromatography to give (10*R*)-**4** and (10*S*)-**4**. Furthermore, treatment of the undesired isomer, (10*S*)-**4** with MeOLi in MeOH gave the equilibrating diastereomers. Thus, repeating this operation enabled the conversion of the undesired isomer (10*S*)-**4** to the desired isomer (10*R*)-**4**. Finally (10*R*, 11*S*)-**4** was converted to the Imagawa-Nishizawa's intermediate **5** as an optically pure form ( $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +20.1$  (*c* 1.05, MeOH)).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	2,300,000	540,000	2,840,000
21年度	1,100,000	330,000	1,430,000
22年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,900,000	1,020,000	4,920,000

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：(1)ネオビブサニン (2)不斉反応 (3)天然物合成 (4)根岸環化カルボニル化 (5)抗アルツハイマー病薬 (6)全炭素四級不斉炭素 (7)オールカーボン四級炭素 (8)テトラアルキル四級炭素

1. 研究開始当初の背景

ビブサニン類<sup>1</sup>はサンゴジュ (*Viburnum awabuki*) の葉部から見出されたジテルペン<sup>2</sup>の一種である。それらは7員環型, 11員環型, 転位型の三種に分類され, これまでに約60種が知られている。そのほとんどは本学福山愛保教授らによって単離されたものである。ビブサニン類は多様な構造を持つだけでなく, 各々が特異な生物活性を示すことから多くの研究者の興味を引いてきた。中でもネオビブサニン A および B は低濃度 ( $10^{-8}$  M) でラット胎児大脳皮質由来の初代培養神経に対する突起進展促進活性ならびに細胞死保護作用を示すことが明らかとなり, アルツハイマー病を初めとする神経変性疾患治療薬開発の観点からも大きな注目を浴びている。これまで申請者は福山愛保教授らと協力し, ビブサニン類の合成研究を精力的に行ってきた。我々の合成経路における特徴の一は4-ペンチンオール<sup>(2)</sup>から出発し, 共通中間体<sup>4</sup>を得た後, 分岐して各々のビブサニンおよびその誘導体に任意に導くことが出来る点である。これは全てのビブサニン類が11位四級不斉炭素およびその周辺の構造を共通して持つことに由来する。その鍵となるのが11位キラル四級炭素の構築であるが, 適当な既知の方法が見つからなかったため, 申請者はキラルオキサゾリジノンを不斉補助基に持つ  $\alpha, \beta, \beta$ -三置換  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸誘導体<sup>3</sup>への1,4-付加反応による構築を試みた。その結果, <sup>3</sup>を  $(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_2\text{CuLi}$  と反応させることで高ジアステレオ選択的に望む(11S)-体<sup>4</sup>を主生成物として得ることができた。<sup>2</sup>本反応は0.1~5 gで再現性よく行えた。これまで<sup>3</sup>の様な $\alpha, \beta, \beta$ -三置換  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸誘導体の不斉1,4-付加反応に関する報告は皆無であり, 反応開発の観点からも興味深い結果である。これにより目的とする共通中間体<sup>4</sup>を任意のスケールで供給可能とな

ったが, 以下に示す課題も残された。

**不斉1,4-付加反応によるキラル四級不斉炭素構築における問題点**

- ① 高価な不斉補助基を当量以上使用しなければならない。
- ② <sup>3</sup>→<sup>4</sup>の反応後, 不要になった不斉補助基を効率的に回収できず再利用できない。
- ③ <sup>3</sup>→<sup>4</sup>の反応に際し, 毒性の高い有機スズや銅廃液を大量に排出してしまう。

2. 研究の目的

申請者はコスト削減や環境への配慮といった観点から, 上記①-③を早急に改善しなければならない課題として位置づけ, 本研究を企図した。

3. 研究の方法

**本研究の着眼点**

上記の問題点を解決するため, 以下の3つのコンセプトを柱とし, シード反応の選定を行った。

- ① 反応後, 不要となる置換基を出来るだけ基質に含めない。
  - ② 反応剤を出来るだけ用いない。
  - ③ 基質外に不斉源を置く。(キラル触媒の利用)
- ①, ②に関しては異性化反応が最も理想的である。そこで, 申請者は異性化反応の一種であるCarroll転位について開発を進めることにした。類似反応であるClaisen転位またはIreland転位に関してはキラルルイス酸触媒を当量以上必要とするものの, 高エナンチオ選択的に転位が進行することが知られている。また, Hiersemannらは2-アルコキシカ

ルボニルアリルビニルエーテルを基質とし、触媒量 (5~10 mol%) のビスオキサゾリン-銅錯体 [Cu<sup>II</sup>(box)] 存在下で反応を行うとエナンチオ選択的 (~88 %ee) に Claisen 転位が進行することを報告している。これらの事実から Carroll 転位についても ③ を達成することが十分可能であると判断した。 **転位前駆体のデザイン**

エナンチオ選択的 Claisen 転位および Ireland 転位を行う場合、キラルルイス酸が当量以上必要となる。これは、その遷移状態 **8** または **9** においてルイス酸性金属と配位するための足場となるヘテロ原子 (酸素原子) の塩基性が弱く、ルイス酸性金属と強く結合できないためと考えられる。また、一本の配位結合しか形成できないため、リガンドはその周辺で自由に回転できることも一つの理由である。これに対し、Hiersemann らは 2-アルコキシカルボニルアリルビニルエーテルを基質とし、反応を行うと触媒量 (5~10 mol%) で反応が完結することを報告している。この場合、遷移状態 **10** においてルイス酸性金属がカルボニル酸素およびエーテル酸素と配位し、安定な 5 員環キレートを形成するためと考えられる。このことから、基質の構造中に適度な塩基性を持つヘテロ原子がルイス酸性金属と環状キレートを形成できる位置に複数存在することが必須である。Carroll 転位の基質であるアリルマロン酸 **5** は 1,3-ジケト構造を有する。そのため、ルイス酸で処理すると、その遷移状態において 6 員環キレート **6** を形成し、高い反応性とエナンチオ選択性が得られるものと期待した。まず、アリルメチルマロン酸 (**5a**)、クロチルメチルマロン酸 (**5b**) およびメタリルメチルマロン酸 (**5c**) を基質とし、キラルビスオキサゾリジル (box) 配位子またはビスサリチリデンジアミノ (salen) 配位子とアルカリ土類金属イオン、ランタノイドイオン、Cu<sup>2+</sup>、Sn<sup>4+</sup>、Ti<sup>4+</sup>、Al<sup>3+</sup>などのルイス酸性金属から調製した触媒 **11-15** を用い、その反応性について調べる。

#### 4. 研究成果

3-ブチンオールから根岸ヨードメチル化に続く TBDPS 化および Pd(0) 触媒下での一酸化炭素挿入を伴う (S)-フェニルオキサゾリジノンとのカップリングにより高立体選択的かつ効率的に **3** を得た。次いで、(H<sub>2</sub>C=CH)<sub>2</sub>Cu(CN)Li<sub>2</sub> を **3** と反応させると、高ジアステレオ選択的 (95 : 5) かつ高収率 (92%) で付加体 **2** が得られることを見いだした。さらに、3 段階の反応によりオキサゾリジノン部を除去して共通中間体 **1** へと変換できた。これにより、ビブサニン類の合成における共通中間体 **1** が光学的に純粋な形で大量供給可能となった。光学的に純粋な **1**

を 6 段階の反応により、 $\omega$ -アルケニル- $\alpha$ -ヨードアルケン **4** へと変換後、根岸らの方法に準じ、環化カルボニル化-エステル化タンデム反応に付したところ、良好な収率で環化体 **5** が得られてきた。本反応を 6 員環の形成に用いた例はほとんど知られておらず、複雑な構造を持つ天然物の合成に使われた初めての例である。続いて、6 段階の変換により、今川・西澤らによる(±)-ネオビブサニン **B** の合成中間体 **6** に光学的に純粋な形で導くことができた。これにより、(+)-ネオビブサニン **B** の初のエナンチオ選択的な形式合成が完了した。

#### 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 7 件)

1) Chemistry and biological activities of of vibsanine-type diterpenoids. Fukuyama, Y.; Kubo, M.; Esumi T.; Harada, K.; Hioki, H. *Heterocycles*, **2010**, *81*, 1571-1602.

2) First enantiocontrolled formal synthesis of (+)-neovibsanin B, A neurotrophic diterpenoid. Esumi, T.; Mori, T.; Zhao, M.; Toyota, M.; Fukuyama, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 888-891.

3) Total synthesis of (+)-fostriecin and (+)-phoslactomycin B. Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Okamoto, N.; Esumi, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synthesis*, **2009**, *17*, 2935-2953.

4) Synthesis of riccardin C and its seven analogues. Part 1: The role of their phenolic hydroxy groups as LXRA agonists. Hioki, H.; Shima, N.; Kawaguchi, K.; Harada, K.; Kubo, M.; Esumi, T.; Nishimaki-Mogami, T.; Sawada, J.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Fukuyama, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 738-741.

5) Efficient construction of a chiral all-carbon quaternary center by asymmetric 1,4-addition and its application to total synthesis of (+)-bakuchiol. Esumi, T.; Shimizu, H.; Kashiwano, A.; Sasaki, C.; Toyota, M.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6846-6849.

6) Synthesis of (-)-talaumidin, a neurotrophic 2,5-biaryl-3,4-dimethyltetrahydrofuran lignan, and its stereoisomers. Fukuyama, Y.; Harada, H.; Esumi, T.; Hojyo, D.; Kujime, Y.; Kubo, M.; Hioki, H. *Heterocycles*, **2008**, *76*, 551-567.

7) Synthetic studies toward neovibsanins A and B: construction of of the neovibsanin core utilizing palladium(0)-catalyzed carbonylative cyclization with carbon monoxid. Esumi, T.; Zhao, M.; Kawakami, T.; Fukumoto, M.; Toyota, M.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2692-2696.

〔学会発表〕(計8件)

1) 神経栄養因子様活性天然物 (+)-ネオビブサニン B の形式合成. 森岳大, 趙明, 檜山明德, 清水裕行, ○江角朋之, 豊田正夫, 福山愛保, 日本薬学会第130年会, 2010, 3月, 岡山.

2) First Enantiocontrolled Formal Synthesis of (+)-Neovibsanin B, A Neurotrophic Diterpenoid, ○Esumi, T.; Mori, T.; Zhao, M.; Toyota, M.; Fukuyama, Y. The 18th Conference on Organic Synthesis, August 1st-6th, 2010, Bergen, Norway.

3) キラルテトラアルキル炭素構築法の開発およびビブサニン類の合成研究. ○江角朋之, 第49回日本薬学会中国四国支部学術大会, 2010, 11月, 米子. (奨励賞受賞講演)

4) First Enantiocontrolled Formal Synthesis of (+)-Neovibsanin B, ○Fukuyama, Y.; Esumi, T.; Mori, T.; Zhao, M. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, December 15-20th, 2010, Hawaii, USA.

5) 不斉 1,4-付加反応によるテトラアルキル四級炭素構築法の開発および(+)-Bakuchiol の全合成. ○江角朋之, 清水裕行, 檜山明德, 佐々木千寿, 豊田正夫, 福山愛保, 日本薬学会第129年会, 2009, 3月, 京都.

6) ネオビブサニン A, B のエナンチオ選択的合成研究. ○森岳大, 江角朋之, 豊田正夫, 福山愛保, 日本薬学会第129年会, 2009, 3月, 京都.

7) 神経栄養因子様活性天然物ネオビブサニン A, B のエナンチオ選択的合成研究. ○森岳大, 趙明, 江角朋之, 豊田正夫, 福山愛保, 第48回日本薬学会中四国支部学術大会, 2009, 11月, 徳島.

8) CF<sub>2</sub> 置換型スフィンゴミエリン誘導体の合成. ○江角朋之, 中曾根春美, 豊田正夫, 日本薬学会第128春期年会, 2008. 3, 横浜.

〔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〕

ホームページ等

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab23/esumi/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江角 朋之 (ESUMI TOMOYUKI)

徳島文理大学・薬学部・講師

研究者番号: 50315264