

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009-2010

課題番号：21790012

研究課題名（和文） ナカドマリン A の不斉全合成研究

研究課題名（英文） Study of asymmetric total synthesis of nakadomarin A

研究代表者

稲垣 冬彦（INAGAKI FUYUHIKO）

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：80506816

研究成果の概要（和文）：分子内 Pauson-Khand 反応では、四級炭素形成を伴うビシクロ[4.3.0]骨格の構築は従来困難とされていたものの、今回、反応を助長させるような基質の設計を行うことにより、その閉環が進行することを見出した。この概念に基づいた合成を行うことにより、当初計画していた多環状骨格を有する(+)-ナカドマリン A の高立体選択的かつ効率的な形式不斉全合成を達成したばかりでなく、短工程での(±)-メロシンの全合成にも至った。一方、自身らが開発したアレン-アルケン体の分子内 Pauson-Khand 型反応を用いれば、上記のような基質特異性を利用することなく四級炭素形成を伴うビシクロ[4.3.0]骨格の構築が可能であり、その一般性を明らかなものとした。

研究成果の概要（英文）：We completed the total synthesis of (+)-nakadomarin in a highly stereoselective manner from the commercially available L-pyroglutamic acid. The most significant point of this synthesis involves the intramolecular Pauson-Khand reaction between the alkyne and *N*-protected-dihydropyrrole functionalities, which enabled us to construct the diazatriacyclo[6.4.0.0^{1,5}]dodecadienone product. This reaction was also useful for the short-step synthesis of (±)-meloscine. In addition, we succeeded to extend the application of the rhodium catalyzed Pauson-Khand type reaction of allenenes for the construction of bicyclo[4.3.0] skeletons containing quaternary carbon at the ring juncture. This method provided a new procedure for the construction of the tricyclo[6.4.0.0^{1,5}]dodecenone framework in a satisfactory yield.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：有機化学, ナカドマリン A, Pauson-Khand 反応, 天然物合成, アレン

1. 研究開始当初の背景

分子内 Pauson-Khand 反応とは、コバルト

金属を活用したアルキンとアルケンを分子内に併せもつ化合物（エンイン体）と一酸化炭素との形式的な[2+2+1]型の環化付加反応

を示す。最近ではコバルトの他に、様々な金属が用いられるようになってきている。筆者は、修士及び博士課程在学中に、アルキンの代わりにアレンを有するアレニルアルケン体を基質とするロジウム触媒分子内 Pauson-Khand 型反応を検討し、ビスクロ [4.3.0] 誘導体を与えることを見出した (*Org. Lett.* **2006**, *8*, 1217)。一方、4級炭素の構築は一般的に困難であり、エンイン体を用いる従来の Pauson-Khand 反応では、アンギュラー位に置換基を有するビスクロ [4.3.0] 誘導体の効率的な合成は難しいことが報告されている (Bolton, G. L. et al. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6611)。筆者が新たに開発したロジウム触媒を活用するアレニルアルケン体の Pauson-Khand 型反応では、4級炭素を含むビスクロ [4.3.0] 誘導体を効率よく合成することを見出した。(-)-ナカドマリン A (Kobayashi, J. et al. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9236) は、15 員環、8 員環を含む高度に縮合した 6 環性構造を有しており、その ABD 環部が 4 級炭素で連結されている非常に興味深い構造を持っている。L1210 細胞に対する抗腫瘍活性や CDK4 阻害活性などの生物活性を有するものの、単離量が少なく (湿海綿重量の $1.8 \times 10^{-3}\%$)、十分な活性評価がなされていない。(-)-ナカドマリン A は西田ら (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2020) により、またそのエナンチオマーの (+)-ナカドマリン A (1) は Kerr ら (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465) のグループによりそれぞれ全合成が達成されているが、いずれの合成においても長い工程数を必要としていた。その一因は段階的環形成に基づく合成であるためと考えられる。自身らが開発したアレニルアルケン体を利用したロジウム触媒分子内 Pauson-Khand 型反応を利用すれば、一挙に 4 級炭素を有する 3 環性化合物を構築でき、これまでの合成より格段に効率的な合成法につながるものと考えた。以上が着想に至った経緯である。

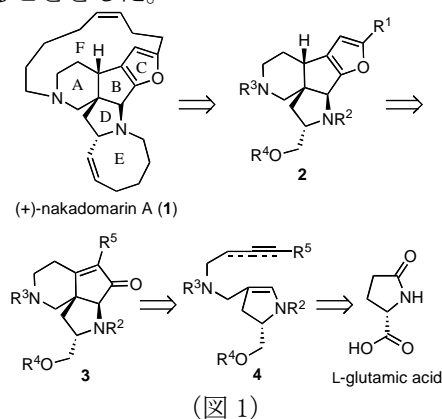
2. 研究の目的

今回筆者は、新規に開発した Pauson-Khand 型反応を用いてアレニルアルケン体から立体選択的に三環性化合物を合成する手法を確立する。また安価に入手可能な L-グルタミン酸を出発原料として、研究期間内に (+)-ナカドマリン A の全合成を達成する。

3. 研究の方法

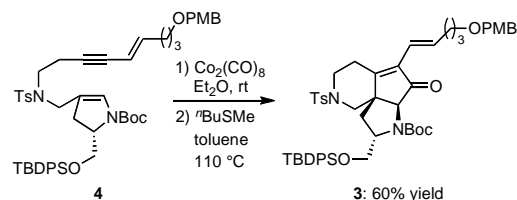
図 1 に (+)-ナカドマリン A (1) の逆合成解析を示した。E, F 環構築は、四環性化合物 **2** より 2 度のオレフィンメタセシスにより誘導可能であり、**2** は Pauson-Khand 成積体 **3** の R⁵

を足掛かりに誘導可能と考えた。三環性化合物 **3** は D 環をあらかじめ有する化合物 **4** の分子内 Pauson-Khand (型) 反応により構築することとし、**4** は L-グルタミン酸を出発物質として合成することとした。尚、D-グルタミン酸から合成すると天然型の (-)-ナカドマリン A が得られるが、より安価な出発原料を用いることとした。



4. 研究成果

6 環構造 (A-F 環) を有するナカドマリン A の核となる ABD 環部分の合成として、アルキン末端に二重結合を導入したジエンイン体 **4** を、Co₂(CO)₈ と ^tBuSMe を用いた Pauson-Khand 反応の条件に付したところ、良好な収率かつ高立体選択的に目的の三環性化合物 **3** が得られることを見出した (図 2)。尚、アルキン末端に二重結合を導入していない基質では、目的の反応が進行しない。

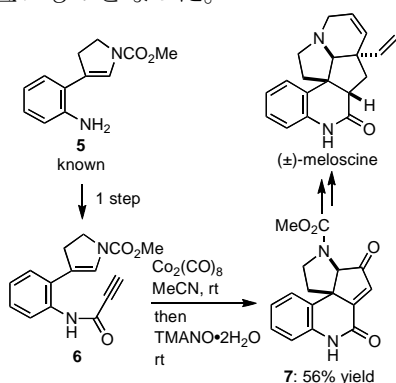


(図 2)

当初予定していたアレニルアルケン体を用いた Pauson-Khand 型反応を用いずとも反応が進行したため、環化体 **3** を用いてその後の環構築を行った。得られた環化体 **3** の二置換オレフィン、つまり Pauson-Khand 反応で必要であった二重結合部分はフラン環 (C 環) の生成に有用であったことから、アルキン末端に導入した二重結合は Pauson-Khand 反応の反応性を促進するのみならず、その後のフラン環合成の足がかりとしても利用可能であった。その後の官能基変換を経て (+)-ナカドマリン A の形式合成に至った。

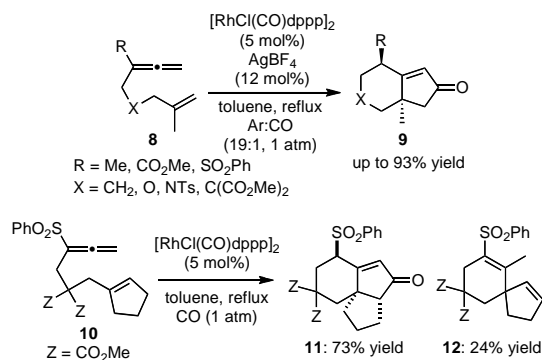
以上のように閉環を助長するような基質の設計を行えば、従来の Pauson-Khand 反応を用いても縮環部に 4 級炭素を有するビス

クロ[4.3.0]誘導体の構築が可能であることを見出した。そこで、新たに得られたこの知見をもとに、次にキョウチクトウ科の植物から単離されるメロシンの全合成を行った(図3)。本合成では、側鎖のベンゼン環のテンプレート効果を巧みに利用したエンイン体**6**のPauson-Khand反応により、5環性構造のメロシンの核となる5-6-5員環**7**の構築が実現可能であった。その後、各種官能基変換を経て、目的の(±)-メロシンの全合成を達成した。四級炭素の構築に加え、二環性化合物を一挙に合成できる本法は、天然物合成の効率化に大きく寄与しており、本合成経路はこれまでに報告されている経路に比べて格段に工程数の短いものとなった。



(図3)

ナカドマリリンAの全合成では当初、自身らが開発したロジウム触媒によるアレン-アルケン体の分子内 Pauson-Khand 型反応を利用する予定であった。本法は、閉環を助長するような反応部位を設計することなく四級炭素構築を含むビシクロ[4.3.0]誘導体**9**の合成が可能である点で、基質特異性を利用する**4**→**3**, **6**→**7**のような従来法とは一線を画している(図4)。しかしながら、一般性については更なる検討の余地があったため、反応性を精査した。その結果、本合成法が広範な実用性を示すことのみならず、5-6-5員環**11**の構築にも応用可能であることを実証した。



(図4)

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)

- ① Inagaki, F., Itoh, N., Hayashi, Y., Matsui, Y., Mukai, C., *Beilstein J. Org. Chem.* **7** (2011), 404-409, 査読有
- ② Hayashi, Y., Inagaki, F., Mukai, C., *Org. Lett.* **13**, (2011), 1778-1780, 査読有
- ③ Inagaki, F., Kitagaki, S., Mukai, C., *Synlett* (2011), 594-614, 査読有
- ④ Kawamura, T., Inagaki, F., Narita, S., Takahashi, Y., Hirata, S., Kitagaki, S., Mukai, C., *Chem. Eur. J.* **16**, (2010), 5173-5183, 査読有
- ⑤ Inagaki, F., Kinebuchi, M., Miyakoshi, N., Mukai, C. *Org. Lett.* **12**, (2010), 1800-1803, 査読有
- ⑥ Inagaki, F., Sugikubo, K., Miyashita, Y., Mukai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, (2010), 2206-2210, 査読有
- ⑦ Aburano, D., Inagaki, F., Tomonaga, S., Mukai, C., *J. Org. Chem.* **74**, (2009), 5590-5594, 査読有
- ⑧ Inagaki, F., Mizutani, M., Kuroda, N., Mukai, C., *J. Org. Chem.* **74**, (2009), 6402-6405, 査読有

[学会発表] (計27件)

- ① 稲垣冬彦, 小林春美, 向 智里, ニトロンとスルホニルアレンとの位置選択的分子内[3+2]環化付加反応, 日本薬学会第131年会, 2011年3月31日, 東日本大震災のため誌上開催
- ② 稲垣冬彦, 高橋康仁, 向 智里, Diels-Alder 反応を利用したビシクロ[m.4.0]骨格(m=6,7)の効率的構築法の開発, 日本薬学会第131年会, 2011年3月31日, 東日本大震災のため誌上開催
- ③ 稲垣冬彦, 多重結合の特性を活用した分子内環化反応とその応用, 日本薬学会北陸支部第122回例会, 2010年11月21日, 北陸大学(石川県)
- ④ 稲垣冬彦, 高橋康仁, 小川久美子, 成田集, 向 智里, 多置換型ビスアレンを用いたRh(I)触媒分子内 Pauson-Khand 型反応の開発, 日本薬学会北陸支部第122回例会, 2010年11月21日, 北陸大学(石川県)
- ⑤ 稲垣冬彦, 川村行正, 杉窪克哉, 成田集, 宮下祐輔, 平田修一, 北垣伸治, 向 智里, アレンを基盤とする中員環含有双環性骨格

の新規構築, 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム-ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成-, 2010 年 11 月 1 日, ウィンクあいち(愛知県)

⑥水谷仁弥, 稲垣冬彦, 向 智里, Goniomitine の不斉全合成研究, 第 40 回複素環化学討論会, 2010 年 10 月 15 日, 仙台市民会館 (宮城県)

⑦稲垣冬彦, 林 佑次郎, 杵渕政彦, 宮腰直樹, 向 智里, Pauson-Khand 反応を活用した効率的な多環状天然物の合成: (±)-meloscine 及び(+)-nakadomarin A の全合成, 第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2010 年 5 月 14 日, 日本薬学会会長井記念ホール(東京都)

⑧稲垣冬彦, Montaser Ahmed SHAYKOON, 向 智里, 2 位置換アザインドール合成法の開発, 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 30 日, 岡山大学 (岡山県)

⑨稲垣冬彦, 杉窪克哉, 宮下祐輔, 向 智里, Rh(I) 触媒を活用したアルキン-アレニルシクロプロパンの [5+2] 環化付加反応, 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 30 日, 岡山大学 (岡山県)

⑩ Yasunari Otsuka, Takashi Kozaka, Fuyuhiko Inagaki, Chisato Mukai, Stereoselective Total Syntheses of five *Lycopodium* Alkaloids Based on Pauson-Khand Reaction, 金沢大学薬学系 北京大学薬学院 国際学術交流協定に基づく合同セミナー2010, 2010 年 3 月 12 日, 石川県広坂庁舎 (石川県)

⑪稲垣冬彦, Pauson-Khand 反応を活用した効率的な多環状天然物の合成: (+)-ナカドマリン A 及びメロシンの全合成, 金沢大学薬学シンポジウム, 2010 年 1 月 12 日, 金沢大学 (石川県)

⑫ 大塚安成, 稲垣冬彦, 向 智里, Fawcettimine の全合成, 第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム-ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成-, 2009 年 11 月 16 日, 金沢市文化ホール (石川県)

⑬ 林 佑次郎, 稲垣冬彦, 松井祐美, 向 智里, (±)-Meloscine の全合成研究, 第 39 回複素環化学討論会, 2009 年 10 月 14 日, さわか千葉県民プラザ (千葉県)

⑭ Inagaki, F.; Kinebuchi, M.; Miyakoshi, N.; Kitagaki, S.; Mukai, C. Synthetic

studies on (+)-nakadomarin A, 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry, 2009. 8. 6, Delta hotel, St. John's, Newfoundland and Labrador (Canada)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲垣 冬彦 (INAGAKI FUYUHIKO)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号: 80506816

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし