

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23510258

研究課題名(和文)窒素原子が結合した不斉四級炭素をもつ天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies of natural products with a quaternary stereocenter attached to nitrogen

研究代表者

市川 善康 (Ichikawa, Yoshiyasu)

高知大学・自然科学系・教授

研究者番号：60193439

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：協奏的な機構で進行する転位反応は、有機合成化学の分野において重要な地位を占めている。転位反応は立体選択的に結合を構築するための手法として重用されている。本研究は炭素-窒素結合を形成するアリルシアナートの転位反応を活用して、窒素原子が結合した不斉四級炭素をもつ天然物の新しい合成ルートの開発を目指した。この結果、海洋天然物マンザシジンと光学活性なゲラニルリナロイルイソシアニドの合成に成功した。これによってゲラニルリナロイルイソシアニドの立体化学を解明することができた。さらに、含窒素天然物スフィンゴファンジンEの合成研究を実施して、重要中間体の合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：Sigmatropic rearrangement of allyl cyanate offers an efficient transformation of the allyl alcohols into the allyl amines with high stereospecific manner. We have planned to apply this rearrangement to the synthesis of natural products. Synthetic efforts focused on the synthesis of marine natural products, such as geranylinaloisocyanide and manzacidins. As a result, the first non-racemic synthesis of geranylinaloisocyanide, starting with lactic acid methyl ester, has been accomplished by exploiting a sigmatropic rearrangement of allyl cyanate. An efficient synthetic method for stereoselective construction of asymmetric quaternary carbon stereocenters, bearing nitrogen in the form of Boc-protected allyl amines, has been developed. This methodology is employed in the synthesis of marine alkaloids, manzacidin A and C.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物活性分子の設計・合成

キーワード：全合成 天然物化学 有機合成 含窒素天然物 転位反応 海洋天然物 テルペン アルカロイド

### 1. 研究開始当初の背景

協奏的な機構で進行する転位反応は、天然物合成において重要な地位を占めている。例えば Cope 転位や Claisen 転位反応は、炭素-炭素結合を立体選択的に構築するための欠かせない手法として汎用されている。これに対して炭素-窒素結合を形成する転位反応として、研究代表者はアリルシアナートの転位反応を開発した (Ichikawa, Y. *Synlett* **2007**, 2927)。アリルアルコールからアリルカルバメートを調製する。アリルカルバメートを脱水すると発生するアリルシアナートは、短寿命の活性種である。このためアリルシアナートは単離されることなく、室温以下でアリルイソシアナートに転位する。高い反応性をもつイソシアナートの特徴を活かして、そのまま反応系中に (1) アミンを加えればウレアを、(2) トリメチルアルミニウムを用いればアミドを、(3) 適当なアルコールと処理すれば所望のカルバメートを自在につくり分けることができる。このアリルシアナートの転位反応は協奏的に進行するので、出発原料の不斉中心を完璧に窒素原子が結合した不斉炭素上に転写する。

### 2. 研究の目的

アリルシアナートの転位反応は、立体障害が顕著な位置でも炭素-窒素結合を形成することができる。この利点を活用して、窒素原子が結合した不斉四級炭素をもつ含窒素天然物の効率的な合成ルートの開拓を目指した。標的化合物として、ゲラニルリナロイソシアニド、マンザシジン、スフィンゴファンジン E を選んだ。ゲラニルリナロイソシアニドは、海綿より抗菌活性を示す物質としてハワイ大学の故 Scheuer 教授によって単離・構造決定された。この海洋天然物は、イソニトリル基をもつジテルペンとして、はじめて報告された例であ

る。しかし、3 位のイソニトリル基が結合した不斉四級炭素の立体化学は決定されていない。そこで、1) アリルシアナートの転位反応を活用した合成ルートの開発と、2) ゲラニルリナロイソシアニドの立体化学の解明を目的とした。

マンザシジン A と C は、1991 年に北海道大学の小林らによって、沖縄の万座ビーチに生息する海綿の一種 *Hymeniacidon* 種より単離・構造決定された海洋天然物である。構造的な特徴として、プロモピロールと、窒素原子が結合した四級不斉炭素を含むテトラヒドロピリミジン環から構成されており、それらがエステル結合を介して連結している。

マンザシジン A と C に関しては、その特異な構造の故に世界中の合成化学者の研究対象となっている。窒素原子が結合した不斉四級炭素の構築法を中心課題として、Du Bois (Stanford University), Lanter (Johnson & Johnson), Deng (Brandeis University), 丸岡 (京都大学), Shibi (North Dakota University), Leighton (Columbia University) による合成が報告されている。

スフィンゴファンジン E は、メルク社が報告して免疫抑制作用が期待されている天然物であり、千田 (慶応大学) によって合成が報告されている。

### 3. 研究の方法

絶対立体配置が未知のゲラニルリナロイソシアニドの合成計画を立案した。乳酸は両鏡像体が入手可能である。よって絶対構造が未決定なゲラニルイソシアニド合成の出発原料とした。

マンザシジンの合成計画として、プロモピロールとアミジン部位との連結を最終段階として想定した。またデヒドロアミノ酸の不斉還元反応をもちいて  $\alpha$ -アミノ酸部位を、不

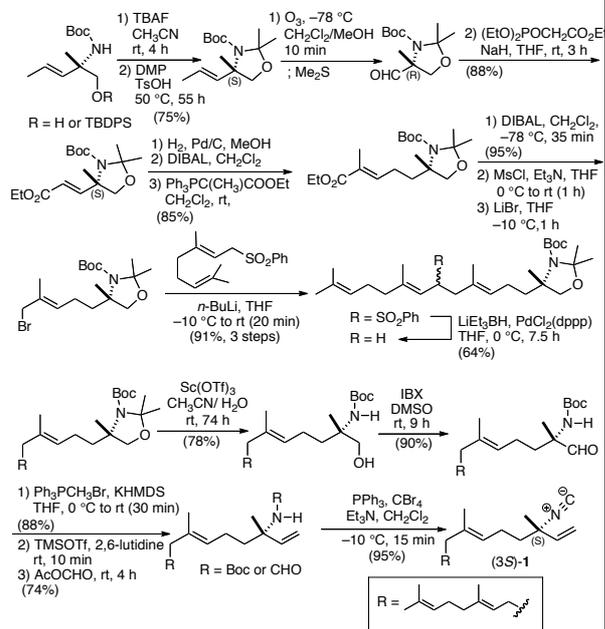
斉四級炭素はアリルシアナートのシグマトロピー反応をもちいて構築する計画を立案した。

グルコノラクトンを出発原料とするスフィンゴファンジン E の合成を計画した。ヒドロキシル基の選択的保護を行い，分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応によってシクロヘキセノン合成する。続いてアリルシアナートの転位反応による不斉四級炭素の構築を行う。そして，二重結合部位を酸化的に開裂して得られるジアルデヒドを増炭して，合成を完結する計画である。

#### 4. 研究成果

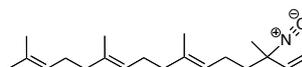
##### 【ゲラニルイソシアニドの合成】

スルホンカルバニオンを用いた炭素-炭素結合の生成反応，Wittig反応による末端オレフィンの導入，さらにアリルシアナートの転位反応による不斉転写をもちいて窒素原子が結合した不斉四級炭素を構築して，合成に成功した。



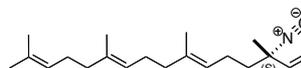
光学純度はイソシアニドの酸化反応によって発生するイソシアナートと光学活性なフェネチルアミンとの反応によって生成するウレアのNMR解析によって決定した。さらに合成品と

天然物の旋光度を比較して，未解明であった天然物の絶対構造を決定した。



geranylallinoyl isocyanide from the marine sponge *Halichondria* sp., collected by trawling at 200 m north of Oahu in Hawaii

$[\alpha]_D^{21} +15, c 2.8$  in  $CCl_4$

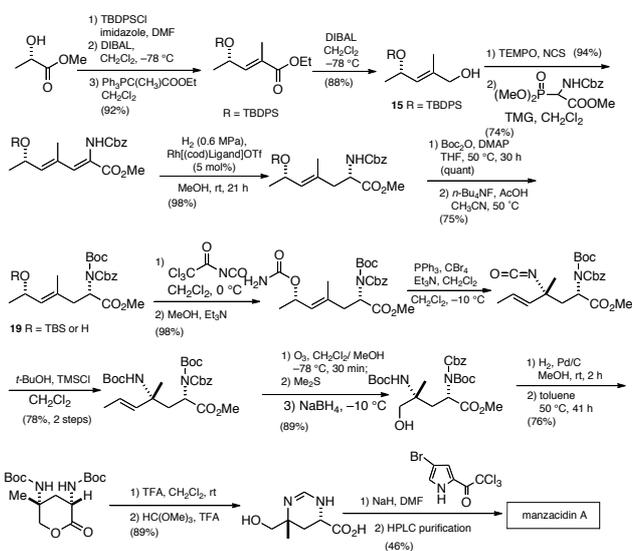


synthetic (3S)-geranylallinoyl isocyanide

$[\alpha]_D^{25} = +27.8, c 2.24$  in  $CCl_4$

##### 【マンザシジンAの合成】

市販の L-乳酸メチルエステルを出発原料として，光学活性な三置換アリルアルコールを合成し，Horner-Emmons 反応によってデヒドロアミノ酸とした。さらに，Burk の不斉配位子をもちいたデヒドロアミノ酸の不斉還元を行って，右側部位のアミノ酸部分を構築した。アリルカルバメートの脱水反応によってアリルシアナートを発生させた。このシグマトロピー反応を用いた 1,3-不斉転写によって，乳酸由来の不斉中心を転写して，窒素原子が結合した不斉四級炭素を構築した。さらに二重結合を酸化的に切断してアミジン環を形成して，最後にプロモピロールを導入して，マンザシジン A の合成を完了した。



## 【スフィンゴファンジンEの合成研究】

グルコノラク톤を出発原料とするスフィンゴファンジンEの合成を行った。ヒドロキシル基の選択的保護を行い、分子内Horner-Wadsworth-Emmons反応によってシクロヘキセノンの合成を検討したが、低収率の結果であった。計画を変更して、出発原料をマンニトールに代えて検討した。アセトンとマンニトールとの反応によって、マンニトールのアセトニド誘導体を合成した。末端のアセトニドを選択的に加水分解してジオールに誘導した。シリル基を用いて、一級の水酸基を選択的にシリルエーテルに変換して保護した。残った二級水酸基を酸化してWittig反応で増炭した。さらにアリルアルデヒドに誘導して、ジエチル亜鉛の不斉付加反応によって、二級のアリルアルコールとした。合成したアリルアルコールを用いてアリルシアナートの転位反応を行い、窒素が結合した不斉四級炭素を構築してスフィンゴファンジンEの右側部分の合成に成功した。スフィンゴファンジンEの左側部分に関しては、ビニルホウ素のトランスメタリゼーションにより調製される有機亜鉛のアルデヒドに対する付加反応を用いる合成ルートを検討した。

### 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 8 件, すべて審査有り)

1. Organocatalytic Friedel-Crafts Benzoylation of Heteroaromatic and Aromatic Compounds via an SN1 Pathway Watanabe, N.; Matsugi, A.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Synlett* **2014**, 25, 438-442.
2. Yoshiyasu Ichikawa, Noriko Kariya, and Tomoyuki, Hasegawa. 'Allyl Cyanate-To-Isocyanate Rearrangement: Preparation of *tert*-Butyl 3,7-Dimethylocta-1,6-dien-3-ylcarbamate' *Org. Synth.* **2013**, 90, 271-286.

3. Saito, K.; Nishimori, A.; Mimura, R.; Nakano, K.; Kotsuki, H.; Masuda, T.; Ichikawa, Y. A Biomimetic Approach to the Synthesis of the Core Structure of the Marine Sponge Terpene Halichonadin G, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7041-7043.
4. Saito, K.; Nishimori, A.; Kotsuki, H.; Nakano, K.; Ichikawa, Y. A Biomimetic Approach to Terpenes Isolated from Marine Sponges: a Ugi Coupling Reaction in a Hypothetical Biosynthesis, *Synlett* **2013**, 24, 757-761.
5. Aminohydroxyacetone synthons: Versatile Intermediates for the Organocatalytic Asymmetric Aldol Reaction, Komatsu, Y.; Watanabe, R.; Ikishima, H.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2993-3001.
6. Synthesis of Manzacidin A and C: Efficient Construction of Quaternary Carbon Stereocenters Bearing Nitrogen Substituents, Y. Ichikawa, K. Okumura, Y. Matsuda, T. Hasegawa, M. Nakamura, A. Fujimoto, T. Masuda, K. Nakano, H. Kotsuki, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 614.
7. Synthesis of Urea and Carbamate Glycosides Employing Unprotected Carbohydrates, Yoshiyasu Ichikawa, Shohei Kusaba, Takahiro Minami, Yumiko Tomita, Keiji Nakano, Hiyoshizo Kotsuki, *Synlett* **2011**, 1462-1466.
8. Asymmetric Synthesis of (+)-Geranylinalo-isocyanide: Assignment of Absolute Stereochemistry, Y. Ichikawa, T. Matsuda, K. Okumura, M. Nakamura, T. Masuda, H. Kotsuki, and K. Nakano, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2520-2523.

[学会発表] (計 7 件)

- 1) ミリオシンの合成研究 (高知大理), 絹谷孝弘・市川善康, 日本化学会第 92 春季年会(2012), 横浜, 慶応義塾大学 日吉・矢上キャンパス (3. 25~28, 2012)

- 2) 無保護糖を用いたウレアグリコシドの合成研究 (高知大理), 南貴弘, 佐伯宣佳・市川善康, 日本化学会第92春季年会(2012), 横浜, 慶応義塾大学 日吉・矢上キャンパス (3.25~28, 2012)
- 3) ミリオシンの合成研究 (高知大理), 絹谷孝弘・市川善康, 日本化学会第93春季年会(2013), 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(3.23~25, 2013)
- 4) 1,2-ジアミノ骨格を持つ天然物の合成研究 (高知大理), 西森歩・仮谷典子・市川善康, 日本化学会第93春季年会(2013), 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(3.23~25, 2013)
- 5) 窒素原子が結合した不斉四級炭素を持つ天然物の合成研究 (高知大理), 奥村 健・市川善康, 日本化学会第93春季年会(2013), 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(3.23~25, 2013)
- 6) Ugi反応を用いた海洋天然物の合成研究, (高知大理) 齋藤 健太・三村 利香・市川 善康, 第43回複素環化学討論会, 長良川国際会議場, 2013年10月17日~10月19日
- 7) 1,2-ジアミノ骨格を持つ天然物の合成研究, (高知大理) 西森 歩・市川 善康, 第43回複素環化学討論会, 長良川国際会議場, 2013年10月17日~10月19日

[図書] (計1件)

山岡 具倫, 市川 善康, 小槻 日吉三,  
“海洋天然物アゲラスタチン A の合成”,  
有機合成化学協会誌, **70**, 615-628  
(2012).

## 6. 研究組織

(1) 市川 善康 (Ichikawa, Yoshiyasu)  
高知大学・教育研究部自然科学系・教授  
研究者番号: 60193439

### (2) 連携研究者

増田 俊哉 (Masuda, Toshiya)  
徳島大学・総合科学部・教授  
研究者番号: 10219339

小槻 日吉三 (Kotsuki, Hiyoshizo)  
高知大学・総合研究センター・特任教授  
研究者番号: 80093954

中野 啓二 (Nakano, Keiji)  
高知大学・教育研究部自然科学系・准教授  
研究者番号: 50399747