

Title	環転位メタセシスおよび生合成模倣反応を利用した新規骨格構築法の開発とその応用
Sub Title	Development and application of methods for constructing new skeletons by use of ring-rearrangement metathesis and biomimetic reactions
Author	高尾, 賢一 (Takao, Kenichi)
Publisher	
Publication year	2018
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>近年の有機合成化学の分野では、「ideal synthesis」を実現させるための画期的な合成戦略が求められている。このような観点から、私たちは連続メタセシス反応に着目し、高度に歪んでいるシクロブテンカルボン酸エステルからγ-ブテノリド骨格を構築する環転位メタセシス反応を開発した。本研究では、環転位メタセシス反応のさらなる応用を図るとともに、生合成を模倣した反応と組み合わせることで、より複雑な構造を有する天然物の合成研究を行った。その結果、クラビラクトンDの全合成および構造訂正を達成することができた。さらに、アクアトリドの生合成前駆体の合成にも成功した。</p> <p>In the field of synthetic organic chemistry, a revolutionary new strategy is needed to achieve "the ideal synthesis". From this perspective, we focused on sequential metathesis and developed a novel ring-rearrangement metathesis, which allows the one-pot transformation of a strained cyclobutenecarboxylate into a γ-butenolide. In this study, further applications of the ring-rearrangement metathesis were examined and a biomimetic reaction was used to construct more complex structures of natural products. As a result, we achieved the total synthesis and structural revision of clavilactone D. In addition, we succeeded in the synthesis of a biogenetic precursor of aquatolide.</p>
Notes	研究種目：基盤研究(C)(一般) 研究期間：2015～2017 課題番号：15K05504 研究分野：有機合成化学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15K05504seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05504

研究課題名(和文) 環転位メタセシスおよび生合成模倣反応を利用した新規骨格構築法の開発とその応用

研究課題名(英文) Development and Application of Methods for Constructing New Skeletons by Use of Ring-Rearrangement Metathesis and Biomimetic Reactions

研究代表者

高尾 賢一 (Takao, Ken-ichi)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授

研究者番号：70287481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年の有機合成化学の分野では、「ideal synthesis」を実現させるための画期的な合成戦略が求められている。このような観点から、私たちは連続メタセシス反応に着目し、高度に歪んでいるシクロブテンカルボン酸エステルから γ -ブテノリド骨格を構築する環転位メタセシス反応を開発した。本研究では、環転位メタセシス反応のさらなる応用を図るとともに、生合成を模倣した反応と組み合わせることで、より複雑な構造を有する天然物の合成研究を行った。その結果、クラビラクトンDの全合成および構造訂正を達成することができた。さらに、アkuatリドの生合成前駆体の合成にも成功した。

研究成果の概要(英文)：In the field of synthetic organic chemistry, a revolutionary new strategy is needed to achieve “the ideal synthesis”. From this perspective, we focused on sequential metathesis and developed a novel ring-rearrangement metathesis, which allows the one-pot transformation of a strained cyclobutenecarboxylate into a γ -butenolide. In this study, further applications of the ring-rearrangement metathesis were examined and a biomimetic reaction was used to construct more complex structures of natural products. As a result, we achieved the total synthesis and structural revision of clavilactone D. In addition, we succeeded in the synthesis of a biogenetic precursor of aquatolide.

研究分野：有機合成化学

キーワード：メタセシス 骨格変換 天然物合成 シクロブテンカルボン酸 ブテノリド 生合成模倣反応

1. 研究開始当初の背景

近年の有機合成化学の分野では、「ideal synthesis」を実現させるための方法論の開発が重要度を増している。特異な構造を有する標的分子をできる限り短工程で合成するには、従来にはない画期的な合成戦略が求められている。このような観点から、本研究者は連続メタセシス反応に着目した。現在までに国内外の研究グループから、いくつもの連続メタセシス反応が報告されてきた(総説: S. Blechert et al. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1064)。本研究も、7-オキサノルボルネン誘導体を基質に用いた連続メタセシス反応を開発し、それをを用いた(+)-マイコエポキシジエンの全合成を達成している(K. Takao et al. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8789)。さらなる研究を重ねた結果、今まで積極的に利用されることが少なかったシクロブテンカルボン酸エステルを基質に用いた骨格変換を伴う新規なメタセシス反応(環転位メタセシス反応)の開発に成功し、チロシンキナーゼ阻害活性を有する(+)-クラビラクトン A および(-)-クラビラクトン B の全合成を達成することができた(K. Takao et al. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5582)。開発された反応は開環メタセシスと閉環メタセシスが組み合わされており、塩基性および酸性にセンシティブな、 γ -二置換 γ -ブテノリド骨格を中性条件で構築することが可能で、生成物の光学純度の低下も起こらない有用な反応である。このような連続メタセシス反応は、一度の反応操作で複数の炭素-炭素結合の形成もしくは切断がおり、より直裁的に骨格変換を達成できる特長を有している。

一方、生合成を模倣した天然物の合成が注目を集めている。天然が編み出す合成法は、驚くほどシンプルで非常に複雑な構造の化合物を作り上げている。これをフラスコの中で再現できれば合成経路の短縮化を実現でき、まさしく「ideal synthesis」に近づくことができる。しかしながら、生合成中間体と想定されている化合物は高い反応性を有しているがゆえに、その合成は困難を伴うことが多く、生合成模倣合成はチャレンジングな課題である。

そこで本研究者は、開発した環転位メタセシス反応のさらなる応用を図るとともに、これに生合成を模倣した反応を組み合わせることで、極めて複雑な構造を有する分子の構築が可能になるのではないかと考え、本研究に着手した。

2. 研究の目的

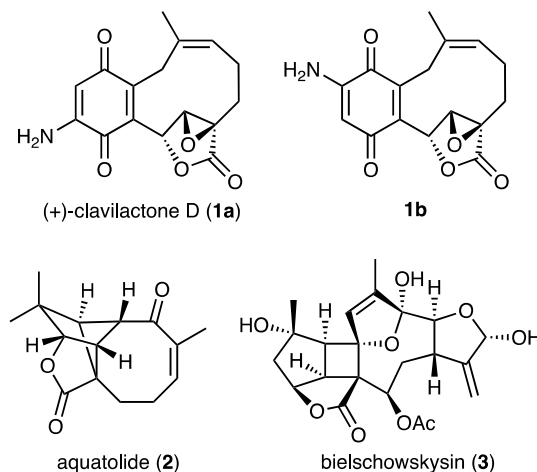
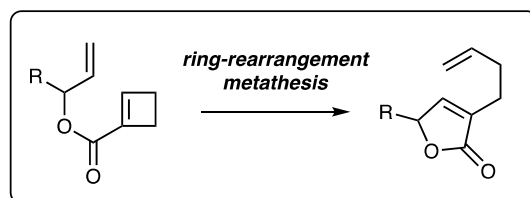
(1) 本研究者が開発したシクロブテンカルボン酸エステルを基質に用いた環転位メタセシス反応を種々の天然物合成に応用し、その汎用性ならびに有用性を証明する。

(2) 環転位メタセシス反応によって合成した、 γ -二置換 γ -ブテノリドから、生合成中間

体と想定されている化合物に誘導し、生合成模倣型反応を利用することにより、短工程での全合成経路を確立する。

3. 研究の方法

本研究では、構造が明らかになっていないクラビラクトン D (**1a**)、特異なピシクロ [2.1.1]ヘキサン構造を含む四環性セスキテルペノイドのアクアトリド (**2**)、および今までに例のない六環性骨格を有するフラノセンブライド類のビールショウスキーシン (**3**) の3つの天然物を標的分子として設定した。クラビラクトン D については、真の構造である可能性の高い2つの化合物 **1a** および **1b** の合成を行った。アクアトリド (**2**) およびビールショウスキーシン (**3**) は、いずれも複雑な分子構造中にシクロブタン環を有しており、その生成機構は[2+2]環化付加反応によるものと推定されている。想定される環化付加反応の前駆体は、反応部位となる γ -ブテノリド構造を含んでいる。これらの化合物の合成に、本研究者が開発した環転位メタセシス反応が有効であると考えた。

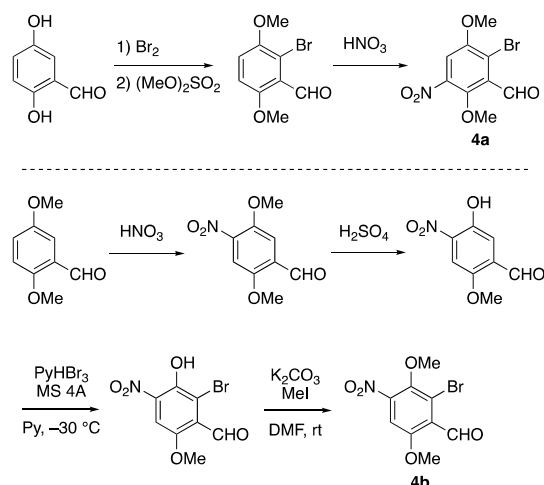


4. 研究成果

(1) クラビラクトン D の全合成および構造訂正

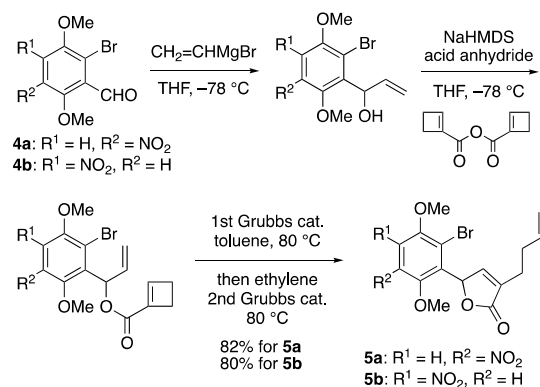
本研究者がクラビラクトン A および B の全合成を報告した後、相次いで2つのグループが本天然物の全合成を達成した。その中で Liらは、クラビラクトン D の提唱構造も合成したが、スペクトルが天然物のものとは一致せず、その構造は不明のままとなっていた(Z. Li et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4164)。そこで本研究者は、報告されているオリジナルのスペクトルデータを再検証し、クラビラクトン D の真の構造は **1a** もしくは **1b** であると推測した。これらの推定構造を合

成するため、5 置換ベンゼンの位置異性体 **4a** および **4b** をそれぞれ Scheme 1 に示すように調製した。



Scheme 1

化合物 **4a** および **4b** からシクロブテンカルボン酸エステルに誘導し、開発した環転位メタセシス反応を施したところ、収率良く反応は進行し、 γ -ブテノリド **5a** および **5b** をそれぞれ得ることができた (Scheme 2)。

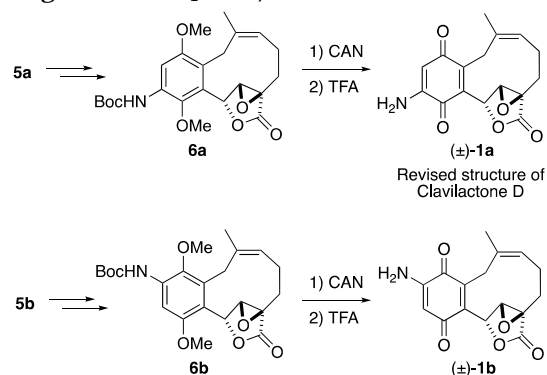


Scheme 2

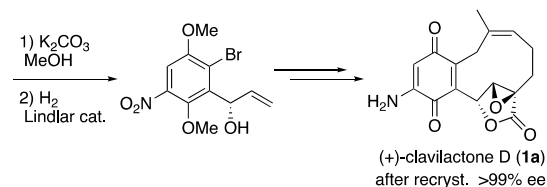
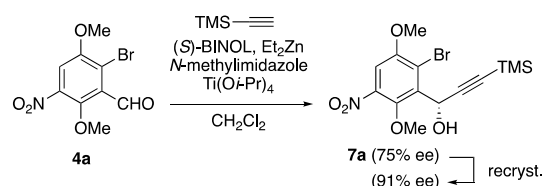
以降はクラビラクトン A および B の全合成経路を利用して、**5a** および **5b** から **6a** および **6b** に誘導した (Scheme 3)。最後に酸化的脱メチル化、続く脱 Boc 化により (\pm)-**1a** および (\pm)-**1b** の合成を達成した。それぞれの化合物のスペクトルデータを天然物のものと比較したところ、**1a** が極めて良い一致を示した。これにより、クラビラクトン D の構造を **1a** に訂正することができた (K. Takao et al. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3828)。

さらに、本全合成を不斉合成に発展させた (Scheme 4)。すなわち、化合物 **4a** に対する不斉アルキニル化反応により付加体 **7a** を 75% ee で得た。再結晶により光学純度を 91% ee に高めることができた。アルキニル基をビニル基に変換後、前述と同様にして最終生成物まで導き、(+)-クラビラクトン D (**1a**) の不斉全合成を完了した (K. Takao et al. *J.*

Org. Chem. in press)。



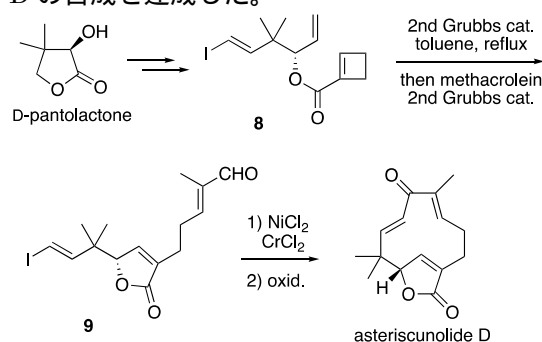
Scheme 3



Scheme 4

(2) アクアトリドの全合成研究

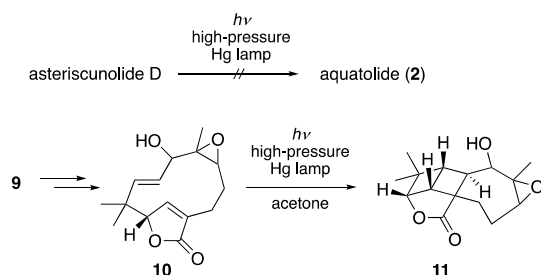
まず、環転位メタセシス反応を用いて、アクアトリドの生合成前駆体と考えられているアステリスクノリドの合成を行った (Scheme 5)。容易に入手可能な D-パントラクトンから高井反応を経てシクロブテンカルボン酸エステル **8** を合成した。この基質に対し、開環/閉環メタセシス、続く交差メタセシスをワンポットで行い、 γ -ブテノリドが構築された不飽和アルデヒド **9** を得た。分子内野崎-檜山-高井-岸反応により 11 員環を構築し、酸化することでアステリスクノリド D の合成を達成した。



Scheme 5

アステリスクノリド D に光を照射し、二重結合の異性化を伴いながら [2+2] 環化付加反応が起こることを期待したが、異性化は観察されるものの、望む環化付加反応は進行しなかった (Scheme 6)。そこで、反応性の違いを期待して、3 置換オレフィンを異性化した後

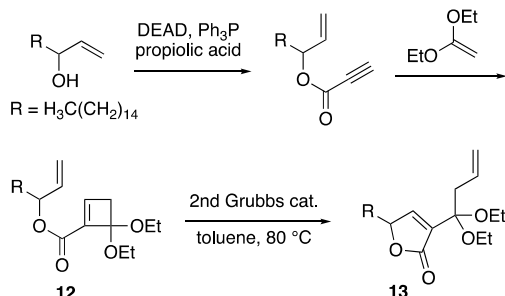
にエポキシ化し、基質 **10** を合成した。これに光を照射したところ、[2+2]環化付加反応は進行したが、ピシクロ[2.2.0]ヘキサン骨格が構築され、**11** が得られた。現在は、ピシクロ[2.1.1]ヘキサン骨格が形成されるような基質の探索を行っている。



Scheme 6

(3) ビールショウスキーシンの全合成研究

本天然物は、 γ -ラク톤の隣接位に酸素官能基(アセトキシ基)を有する。そのような構造を構築する環転位メタセシス反応の開発を行った(Scheme 7)。モデル実験として長鎖アルコールから誘導したアリルアルコールを用い、光延反応の条件下、プロピオール酸と縮合させ、ケテンアセタールと[2+2]環化付加反応を行い、酸素官能基を有するシクロブテンカルボン酸エステル **12** を合成した。第二世代 Grubbs 触媒を用いて **12** の環転位メタセシス反応を行ったところ、問題なく望む γ -ブテノリド **13** が得られた。この知見をもとに、ビールショウスキーシンの骨格形成を目指し検討を行っている。



Scheme 7

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Ken-ichi Takao, Kento Mori, Kenya Kasuga, Ryuki Nanamiya, Ayumi Namba, Yuuki Fukushima, Ryuichi Nemoto, Takuma Mogi, Hiroyuki Yasui, Akihiro Ogura, Keisuke Yoshida, and Kin-ichi Tadano, "Total Synthesis of Clavilactones" *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, in press. 査読有 DOI: 10.1021/acs.joc.7b03268

Ken-ichi Takao, Ryuichi Nemoto, Kento Mori, Ayumi Namba, Keisuke Yoshida, and Akihiro Ogura, "Total Synthesis and Structural Revision of Clavilactone D"

Chem. Eur. J. **2017**, *23*, 3828-3831. 査読有 DOI: 10.1002/chem.201700483

高尾賢一・吉田圭佑・只野金一 「連続オレフィンメタセシス反応を用いた天然物の全合成」 *有機合成化学協会誌*, **2015**, *73*, 1192-1199. 査読有 <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaiishi.73.1192>

〔学会発表〕(計10件)

長田直朗・杉本康慎・小椋章弘・高尾賢二 「ゼイラニジンの全合成研究」 *日本化学会第98春季年会(船橋市)*, 2018年3月

森 健斗・根本龍一・難波あゆみ・吉田圭佑・小椋章弘・高尾賢二 「クラビラクトンDの全合成および構造訂正」 第112回有機合成シンポジウム(東京), 2017年12月

甲斐大敬・山田 愛・小椋章弘・高尾賢二 「アクアトリドの全合成研究」 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム(名古屋市), 2017年10月

Ken-ichi Takao, "Total Synthesis of Clavilactones" The 13th Yonsei CBMH-Keio LCC Joint Symposium (Seoul, Korea), October 2017.

甲斐大敬・山田 愛・小椋章弘・高尾賢二 「アクアトリドの全合成研究」 第73回有機合成化学協会関東支部(目白)シンポジウム(東京), 2017年5月

森 健斗・小椋章弘・高尾賢二 「クラビラクトンDの全合成および構造訂正」 *日本化学会第97春季年会(横浜市)*, 2017年3月

高尾賢二 「天然物合成を指向した合成法の開発」 *有機合成化学協会 有機合成化学後期(秋季)講習会(東京)*, 2016年11月

山田 愛・福島悠貴・吉田圭佑・高尾賢二 「アクアトリドの全合成研究」 *日本化学会第96春季年会(京田辺市)*, 2016年3月

杉本康慎・安田直彦・吉田圭佑・高尾賢二 「ゼイラニジンの全合成研究」 *日本化学会第96春季年会(京田辺市)*, 2016年3月

杉本康慎・安田直彦・吉田圭佑・高尾賢二 「環転位メタセシス反応を用いたゼイラニジンの全合成研究」 第32回有機合成化学セミナー(熱海市), 2015年9月

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高尾 賢一 (TAKAO, Ken-ichi)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号：7 0 2 8 7 4 8 1