

Title	カスケード型シグマトロピー転位反応を活用した生物活性物質の全合成研究
Sub Title	Total synthesis of biologically active compounds based on the cascade-type sigmatropic rearrangements
Author	千田, 憲孝(Chida, Noritaka)
Publisher	
Publication year	2012
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2011.)
JaLC DOI	
Abstract	キラルなアリルジオールに対し、連続的なシグマトロピー転位反応を行うことにより、C-O結合をC-C、あるいはC-N結合に不斉転写を伴って変換する反応を開発した。カスケード型Claisen転位、またOverman転位反応により、モルヒネ、アゲラスタチンAなど興味有る生物活性を有する化合物の全合成を達成した。またジオールの保護/脱保護を必要としないオルトアミド型ClaisenならびにOverman転位反応を見だし、本反応によりカイニン酸、プロツソネチンFを効率的に全合成した。
Notes	研究種目：基盤研究(B) 研究期間：2008～2011 課題番号：20350021 研究分野：有機合成化学 科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20350021seika

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.

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20350021

研究課題名（和文） カスケード型シグマトロピー転位反応を活用した生物活性物質の全合成研究

研究課題名（英文） Total Synthesis of Biologically Active Compounds Based on the the Cascade-Type Sigmatropic Rearrangements

研究代表者

千田 憲孝 (CHIDA NORITAKA)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：50197612

研究成果の概要（和文）：キラルなアリルジオールに対し、連続的なシグマトロピー転位反応を行うことにより、C-O結合をC-C、あるいはC-N結合に不斉転写を伴って変換する反応を開発した。カスケード型 Claisen 転位、また Overman 転位反応により、モルヒネ、アゲラスタチンAなど興味有る生物活性を有する化合物の全合成を達成した。またジオールの保護/脱保護を必要としないオルトアミド型 Claisen ならびに Overman 転位反応を見だし、本反応によりカイニン酸、ブロッソネチン F を効率的に全合成した。

研究成果の概要（英文）：Development of the cascade-type sigmatropic rearrangements of chiral allylic vicinal diol compounds which generates new C-C or C-N bonds via chirality transfer of C-O bonds of the substrate has been investigated. Biologically active compounds such as morphine and agelastatin A were successfully synthesized using the cascade-type Claisen and Overman rearrangements. The orthoamide-type Claisen and Overman rearrangements, which required no protecting group manipulation, were also developed. Based on the orthoamide-type rearrangement, effective total syntheses of kainic acid and broussonetine F were achieved.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	2,200,000	660,000	2,860,000
年度			
総計	11,700,000	3,510,000	15,210,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：シグマトロピー転位・Claisen 転位・Overman 転位・カスケード型転位・モルヒネ・アゲラスタチンA・カイニン酸・ブロッソネチン

1. 研究開始当初の背景

[3,3]シグマトロピー転位は不斉転写を伴うペリ環状反応であり、熱のみで進行し、特殊な試薬・触媒を必要としないなど、環境受容性の高い反応である。その有用性から天然物合成などにおいて広く用いられている。しか

しながら[3,3]シグマトロピー転位をカスケード型で連続的に進行させる試みはほとんど報告されていなかった。われわれの研究グループでは、隣接位に複数の水酸基を有するアリルアルコールにおいてシグマトロピー転位を行えば、一段階の反応で複数回の転位

がカスケード型に起こり、有用物質合成のための新しい、有効な方法論になり得るのではないかという着想を得た。このような背景からカスケード型シグマトロピー転位反応の開発と、本反応を利用した生物活性物質の全合成研究を計画した。

2. 研究の目的

(1) カスケード型 Claisen 転位の開発と生物活性化合物合成への展開：カスケード型 Claisen 転位の反応条件の最適化を行い、アリルアルコール構造を有する基質の複数の C-O 結合を複数の C-C 結合に不斉転写を伴って変換する。また本反応を利用してモルヒネの全合成を試みる。

(2) カスケード型 Overman 転位の開発と生物活性化合物合成への展開：カスケード型 Overman 転位の反応条件の最適化を行い、アリルアルコール構造を有する基質の複数の C-O 結合を複数の C-N 結合に不斉転写を伴って変換する。また本反応を利用して A-315675、アグラストチン A などの含窒素生物活性化合物の全合成を試みる。

(3) カスケード型シグマトロピー転位の新展開：連続的なカスケード型転位が一度の操作で何回まで進行するか、また逆に転位を1回のみで制御できるか、などカスケード型転位のスコープ&リミテーションを明らかにする。特に水酸基の保護/脱保護反応を経ることなく転位を1回に制御できれば、生じる新たなアリルアルコールには様々な化学変換を施す可能となるので、有用な新規方法論となることが期待される。

以上、カスケード型シグマトロピー転位反応の開発と生物活性物質への展開を行うことにより、有用物質合成において効果的な新規方法論の創出を試みる。

3. 研究の方法

(1) カスケード型 Claisen 転位の開発と生物活性化合物合成への展開

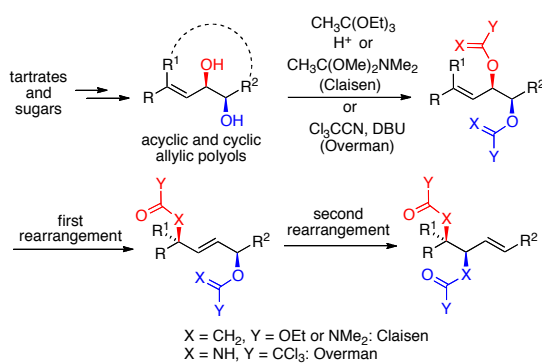


図 1

D-グルコースなどの糖質や酒石酸などが

ら環状または鎖状のアリリックポリオールを合成する。これに過剰量のオルト酢酸トリエチルと酸触媒または *N,N*-ジメチルアセタミドジメチルアセタールの存在下加熱することにより、Claisen 転位を進行させる。一度目の転位が進行すれば、新たなアリルアルコール構造が生じるので、2 回目の転位がワンポットで進行することが期待される (図 1)。このカスケード型の二重転位反応が進行するか否か、また進行する場合には反応条件の最適化を検討する。また、転位は水酸基の立体化学の不斉転写を伴って進行することが予想されるが、転位体のジアステレオ選択性、また立体化学の決定も重要な事項である。本カスケード型 Claisen 転位をシクロヘキセン誘導体に適用し、モルヒネの合成を試みる。

(2) カスケード型 Overman 転位の開発と生物活性化合物合成への展開

Claisen 転位と同じ[3,3]シグマトロピー転位である Overman 転位についても前節と同様の検討を行う (図 1、X = NH, Y = CCl₃)。また、本反応を利用して A-315675、アグラストチン A などの含窒素生物活性化合物の全合成を試みる。

(3) カスケード型シグマトロピー転位の新展開

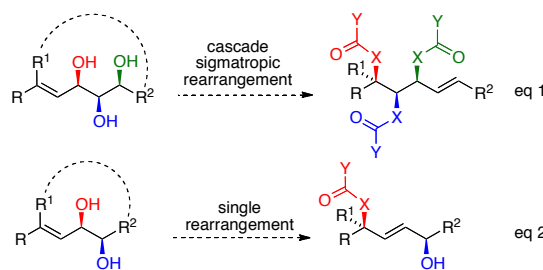


図 2

環状または鎖状のアリリックポリオールにおいて、連続的なカスケード型シグマトロピー転位を何回まで起こすことができるかを検討する (図 2、eq 1)。また、アリリックビシナルジオールにおいて、シグマトロピー転位を一回のみに制御できるかどうかを検討する (図 2、eq 2)。この場合、ジオール部の保護/脱保護反応を施すことなく反応を進行させる条件検討を行う。

4. 研究成果

(1) カスケード型 Claisen 転位の開発と生物活性化合物合成への展開

①鎖状アリリックビシナルジオールでのカスケード型 Claisen 転位 (図 3)：酒石酸または D-リボースより合成した鎖状のアリリックビシナルジオールにおいて、カスケード型の二重転位を検討した。各種反応パラメータを精査したところ、*N,N*-ジメチルアセタミ

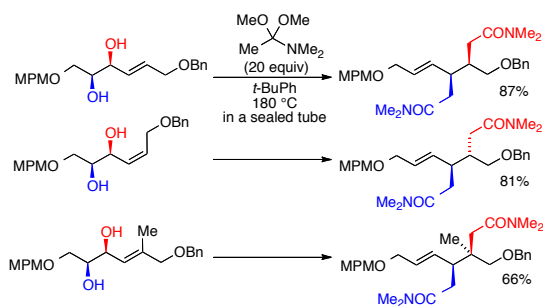


図 3

トジメチルアセタール (20 等量) を用いる Eschenmoser 型の条件で、溶媒として *t*-ブチルベンゼンを用い、封管中で 180°C に加熱することにより、カスケード型の 2 回転位が高収率で進行することを見いだした。オルト酢酸トリエチルを酸触媒存在下に作用させる Johnson 型の条件では、低収率 (20% 程度) であった。得られた転位体は単一のジアステレオマーであり、環状化合物に導いて立体化学を決定し、水酸基の不斉が完璧に生成物に転写されていることを確認した。

②環状化合物におけるカスケード型 2 回転位反応を利用したモルヒネの形式合成 (図 4) : D-グルコースから合成した環状アリルジオール **1** について、カスケード型 Claisen 転位を試みた。化合物 **1** の場合は、2-ニトロフェノールを酸触媒として用いる Johnson 型の反応が好結果を与え、2 回転位体 **2** を 36% の収率で与えた。収率は満足すべき値ではないが、一段階の反応で 3 級炭素と 4 級炭素を一挙に構築することができた。得られた転位体 **2** は種々の官能基変換により、化合物 **3** を経由してジヒドロイソコデインへ導くことができた。ジヒドロイソコデインはモルヒネへ変換することが可能なので、モルヒネの形式合成を達成した。

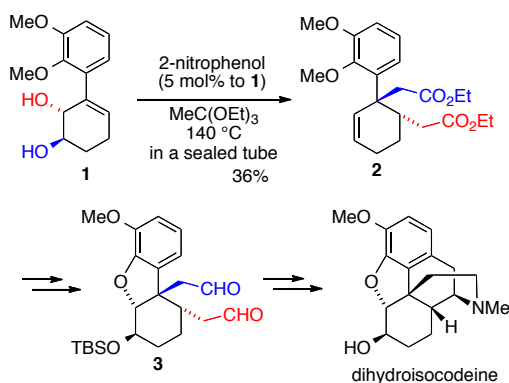


図 4

(2) カスケード型 Overman 転位の開発と生物活性化合物合成への展開

①カスケード型 Overman 転位を鍵反応とし

た A-315675 の全合成 (図 5) : 鎖状のアリリックビシナルジオールにおいてカスケード型の 2 回 Overman 転位を試み、インフルエンザ治療薬として開発された A-315675 の全合成を検討した。D-酒石酸エステルより合成した鎖状のアリルジオール **4** を、触媒量の DBU 存在下過剰量のトリクロロアセトニトリルと反応させると、ビストリクロロアセトイミデート **5** が生成した。これをキシレン中 150°C で封管中で加熱したところ、Overman 転位がカスケード型に 2 回起こり、二重転位体 **6** を良好な収率で、単一のジアステレオマーとして得ることができた。先に述べたカスケード型 Claisen 転位と同様、不斉転写は完璧であり、一度の反応で 2 箇所 C-N 結合を一挙に、かつ立体選択的に構築することができた。得られた二重転位体は、Claisen 転位による増炭など、種々の官能基変換を施すことにより、ピロリジン誘導体 **7** へ誘導した。ピロリジン **7** に炭素側鎖、カルボキシ基を導入することにより、A-315675 の全合成を達成した。

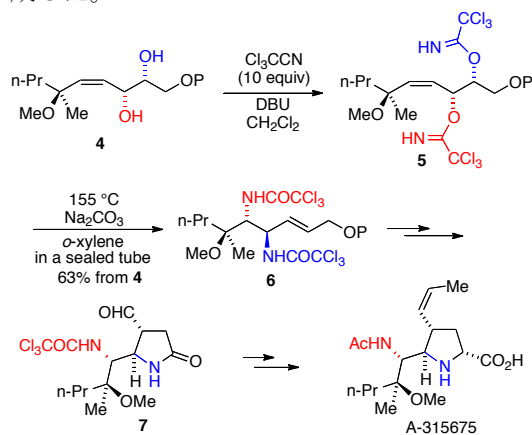


図 5 P = -Si(*t*-Bu)Ph₂

②カスケード型 Overman 転位/Mislow-Evans 転位を用いたアゲラスタチン A の全合成 (図 6) : 鎖状のアリリックジオールのカスケード型 Overman 転位、引き続き Mislow-Evans 転位という、3 回のシグマトロピー転位を用いるアゲラスタチン A の合成を試みた。アゲラスタチン A は顕著な抗腫瘍活性を示す海洋天然物である。D-酒石酸エステルから誘導したスルフィドを有するアリリックビシナルジオール **8** において、カスケード型 Overman 転位を施したところ、2 回の転位はワンポットで進行し、二重転位体 **9** が良好な収率、かつ完全な立体選択性で得られた。次いでスルフィドを mCPBA により酸化し、Mislow-Evans 転位を行いジエンアルコール **10** を得た。RCM によりシクロペンテン環を構築し、プロモピロール部位の導入などにより化合物 **12** とし、この分子内アザ Michael 反応、ウレア部の脱保護によりアゲラスタチン A の全合成を達成した。

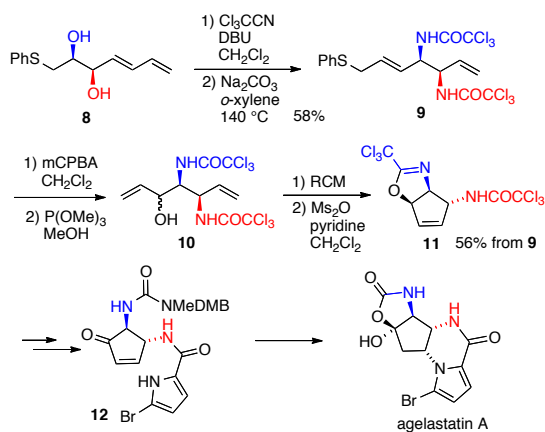


図6 DMB = 2,4-dimethoxybenzyl

(3) カスケード型シグマトロピー転位の新展開

①カスケード型 Claisen 三重転位の試み：ここまでの研究からワンポット反応による2回のシグマトロピー転位は高収率で進行することがわかった。そこでモルヒネ合成に用いた基質から誘導した環状のアリリックトリオールにおいて、Johnson 型の3回転位を試みた。しかし基質の分解が観測されるのみで三重転位体を得ることはできなかった。今後、鎖状のトリオールで三重転位を試みる予定である。

②オルトアミド型 Claisen 転位の開発とカイニン酸の全合成 (図7、8)：アリリックビシナルジオールにおいて Claisen 転位を一度のみ起こさせることができれば、生じる転位体は新たなアリリックアルコール構造を有するので、他の種類のシグマトロピー転位や、Sharpless 不斉エポキシ化、 S_N2 反応など、種々の有用な反応の基質となる。しかし転位を一回に制御するためには、通常ホモアリル位の水酸基の保護が必要であり、工程数が長くなる欠点がある。そこでジオール部の保護/脱保護の工程を経ない一回転位反応の開発研究を行った。

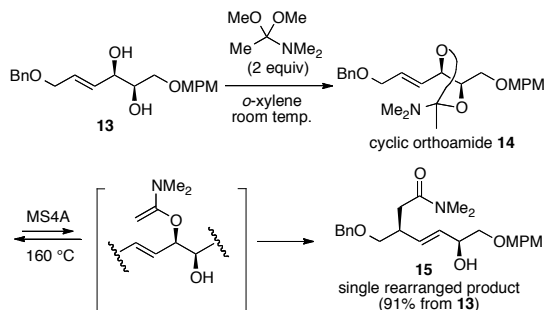


図7 オルトアミド型 Claisen 転位

種々条件を検討したところ、アリルジオール **13** を環状オルトアミド **14** へ導き、これを

モレキュラーシーブ存在下加熱することにより、一回転位体 **15** を高収率で得ることができた。この新規反応をオルトアミド型 Claisen 転位と呼ぶこととした (図7)。このオルトアミド型 Claisen 転位反応を D-アラビノースから合成したアリリックビシナルジオール **16** に適用したところ、1回転位体 **17** を高収率で与えた。得られたアリルアルコール **17** に Overman 転位を行い、窒素官能基を導入し、化合物 **18** へ導いた。二重結合の位置選択的開裂、分子内環化反応等により神経興奮作用を示す天然物、カイニン酸の全合成を達成した (図8)。

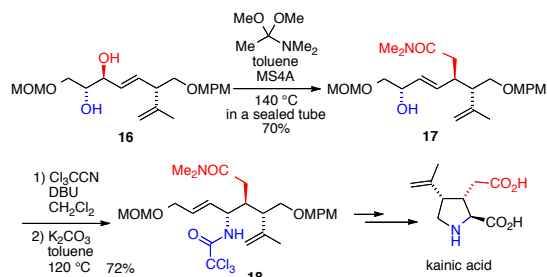


図8

③オルトアミド型 Overman 転位の開発とブロンソネチン F の全合成 (図9、10)：オルトアミド型 Claisen 転位と同様に、ジオール部の保護/脱保護という工程を経ることなく Overman 転位を一回の転位のみで制御できれば、得られた転位体は有用物質合成における有用な中間体となり得る。そこで Overman 転位を一回のみに制御する反応の開発を試みた。

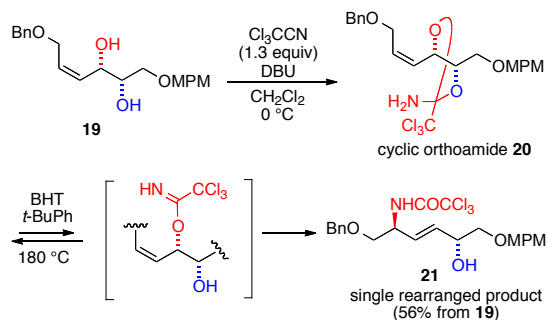


図9 オルトアミド型 Overman 転位

その結果、環状オルトアミドを経由することにより、一回転位体を合成できる反応を見いだすことができた (図9)。すなわち鎖状のアリリックビシナルジオール **19** を小過剰量のトリクロロアセトニトリルと塩基存在下反応させると環状オルトアミド **20** が生成する。これをブチルヒドロキシトルエン (BHT) 存在下封管中で加熱すると、一回転位体 **21** を中程度の収率で得ることができた (これをオルトアミド型 Overman 転位と呼ぶ)。得られた転位体にジヒドロキシ化を施し水酸基を導入後、細見-櫻井アリル化、分子内 S_N2

反応などによりピロリジン **23** とした。鈴木-宮浦カップリングにより炭素鎖を伸張し、グルコシダーゼ阻害活性を示すアルカロイドであるブROSSONEチン F の初の全合成を達成した (図 10)。

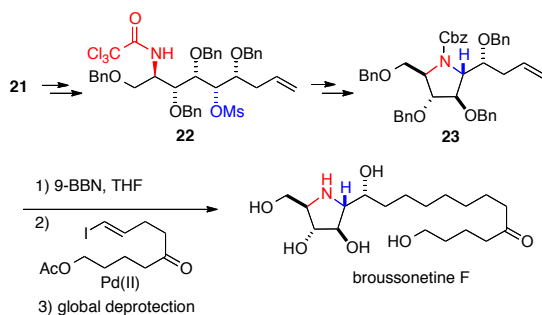


図 10

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 14 件)

- ① Naoto Hama, Toshihiko Aoki, Shohei Miwa, Miki Yamazaki, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Total Synthesis of Broussonetine F: The Orthoamide Overman Rearrangement of an Allylic Diol, *Organic Letters*, **13**, 616-619, 平成 23 年 (2011), 査読有.
- ② Katsunori Kitamoto, Mana Sampei, Yasuaki Nakayama, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Novel Sequential Sigmatropic Rearrangements of Allylic Diols: Application to the Total Synthesis of (-)-Kainic Acid, *Organic Letters*, **12**, 5756-5759, 平成 22 年 (2010), 査読有.
- ③ Naoto Hama, Tomoki Matsuda, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Total Synthesis of (-)-Agelastatin A: The Application of a Sequential Sigmatropic Rearrangement, *Organic Letters*, **11**, 2687-2690, 平成 21 年 (2009), 査読有.
- ④ Takayuki Momose, Naoto Hama, Chiharu Higashino, Hideyuki Sato, Noritaka Chida, Total Synthesis of A-315675 Based on the Cascade Overman Rearrangement, *Tetrahedron Letters*, **49**, 1376-1379, 平成 20 年 (2008), 査読有.
- ⑤ Hiroki Tanimoto, Ryosuke Saito, Noritaka Chida, Formal Synthesis of (-)-Morphine from D-Glucal Based on the Cascade Claisen Rearrangement, *Tetrahedron Letters*, **49**, 358-362, 平

成 20 年 (2008), 査読有.

[学会発表] (計 48 件)

- ① 中山泰彰, 北元克典, 三瓶真菜, 佐藤隆章, 千田憲孝, 光学活性なアリルジオールに対する連続的シグマトロピー転位, 第 55 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 平成 23 年 (2011) 11 月 19 日, 筑波大学.
- ② 北元克典, 三瓶真菜, 中山泰彰, 市來政人, 佐藤隆章, 千田憲孝, 連続的シグマトロピー転位の開発とカイノイド類全合成への応用, 第 53 回天然有機化合物討論会, 平成 23 年 (2011) 9 月 28 日, 大阪国際交流センター.
- ③ 千田憲孝, ワンポット連続反応を利用した生物活性アルカロイドの合成研究, 日本化学会第 4 回関東支部大会, 平成 22 年 (2010) 8 月 30 日, 筑波大学 (依頼講演).
- ④ Noritaka Chida, Total Synthesis of Biologically Active Alkaloids Based on the Cascade Sigmatropic Rearrangement, The 11th Florida Heterocyclic and Synthetic Conference, 平成 22 年 (2010) 3 月 9 日, フロリダ大学 (米国) (招待講演).
- ⑤ Katsunori Kitamoto, Mana Sampei, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Synthetic Study of (-)-Kainic Acid via Sequential Claisen-Overman Rearrangement, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 平成 21 年 (2009) 11 月 11 日, リーガロイヤルホテル京都.
- ⑥ 濱直人, 松田知樹, 三輪祥平, 佐藤隆章, 千田憲孝, Overman 転位ならびにそのカスケード型反応を利用した生物活性アルカロイド類の全合成, 第 51 回天然有機化合物討論会, 平成 21 年 (2009) 10 月 8 日, 名古屋市公会堂.

[図書] (計 1 件)

- ① Noritaka Chida, Springer, Chemistry of Opioids, 2011, 1-28.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

千田研究室ホームページ：
<http://www/applc.keio.ac.jp/~chida>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千田 憲孝 (CHIDA NORITAKA)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号：50197612

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし