慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	生物活性天然物の全合成研究 : キラルプール法の新たな展開を目指して
Sub Title	Synthetic study of biologically active natural products based on the novel chiral pool approach
Author	千田, 憲孝(Chida, Noritaka)
Publisher	
Publication year	2018
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	天然より容易に得られる糖類などを出発原料として, そのキラリティーと炭素を利用するキラルプール法は, 生物活性天然物を光学的に純粋に合成する上で信頼性の高い方法論である。本研究では, 抗腫瘍性ジテルペノイドであるタキソール, 鎮咳活性を有するアルカロイドであるネオステニン, グルタミン酸レセプターのアンタゴニストであるアミノ酸誘導体, カイトセファリンのキラルプール法による合成を試み, それぞれの合成を完成させた。これによりバイオマス・キラル炭素資源を利用するキラルプール合成方法論の新たな展開を提示することができた。 The chiral pool approach is a highly effective and reliable method for the synthesis of biologically active natural products in optically pure form. In this project, synthetic studies toward taxol (diterpenoids possessing anticancer activity), neostenine (alkaloid with antitussive activity), and kaitocephalin (amino acid with antagonistic activity of glutamate receptor), based on the chiral pool approach utilizing carbohydrate as starting material, were carried out. The successful syntheses of these natural products revealed the effectiveness of the chiral pool methodology and brought about the progress of the methodology.
Notes	研究種目 : 基盤研究(B)(一般) 研究期間 : 2014 ~ 2017 課題番号 : 26288018 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_26288018seika

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.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　３０　年　　５　月　１５　日現在

機関番号：　３２６１２
研究種目：　基盤研究(B)（一般）
研究期間：　2014～2017
課題番号：　２６２８８０１８

研究課題名（和文）生物活性天然物の全合成研究－キラルプール法の新たな展開を目指して

研究課題名（英文）Synthetic Study of Biologically Active Natural Products Based on the Novel Chiral Pool Approach

研究代表者

千田　憲孝（CHIDA, Noritaka）

慶應義塾大学・理工学部（矢上）・教授

研究者番号：５０１９７６１２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　12,800,000円

研究成果の概要（和文）：天然より容易に得られる糖類などを出発原料として、そのキラリティーと炭素を利用するキラルプール法は、生物活性天然物を光学的に純粋に合成する上で信頼性の高い方法論である。本研究では、抗腫瘍性ジテルペノイドであるタキソール，鎮咳活性を有するアルカロイドであるネオステニン，グルタミン酸レセプターのアンタゴニストであるアミノ酸誘導体，カイトセファリンのキラルプール法による合成を試み，それぞれの合成を完成させた。これによりバイオマス・キラル炭素資源を利用するキラルプール合成方法論の新たな展開を提示することができた。

研究成果の概要（英文）：The chiral pool approach is a highly effective and reliable method for the synthesis of biologically active natural products in optically pure form. In this project, synthetic studies toward taxol (diterpenoids possessing anticancer activity), neostenine (alkaloid with antitussive activity), and kaitocephalin (amino acid with antagonistic activity of glutamate receptor), based on the chiral pool approach utilizing carbohydrate as starting material, were carried out. The successful syntheses of these natural products revealed the effectiveness of the chiral pool methodology and brought about the progress of the methodology.

研究分野：　有機合成化学

キーワード：　天然物合成　キラルプール法　タキソール　ネオステニン　カイトセファリン

１．研究開始当初の背景

抗腫瘍活性や神経系作用活性など、有用な生物活性を有する天然有機化合物の効率的な全合成は、現代有機合成化学における重要な課題である。天然より容易に得られる糖類などを出発原料として、そのキラリティーと炭素を利用するキラルプール法は、生物活性天然物を光学的に純粋に合成する上で信頼性の高い方法論であり、これまで多くの研究例が報告されている（最近の総説：*Comprehensive Chirality*, ed. by Carreira, M.; Yamamoto, H., Elsevier, Oxford, 2012, Vol. 2.）。本法は出発原料のキラル炭素が効率的に標的化合物の炭素骨格として利用されるため、植物由来の炭素資源の有効利用（炭素戦略）という面でも意義深い。また、出発原料のキラリティーを利用するので、キラル補助子・触媒を使用する必要がないなどの特徴を有する。一方、多官能性の糖類などを扱うため、水酸基の保護／脱保護が必須になるなど、工程数が多くなる欠点がある。

研究代表者は植物由来の糖質を利用したキラルプール法により、これまでアクチノボリン、サリノスポラミドA、カイニン酸、モルヒネなど、顕著な生物活性を有する天然物の合成を報告してきた。これらの合成研究において、キラルなエノンを用いる立体選択的３成分連結反応、糖質の不斉環境を利用する立体選択的なシグマトロピー転位、不斉転写型シグマトロピー転位による C-C ならびに C-N 結合生成などを開発し、天然物合成へ応用してきた。また、水酸基の保護／脱保護工程を最小限とした、アリル隣接ジオールの連続的カスケード型シグマトロピー転位・環状オルトアミドを経由する１回転位などの開発にも成功した。本研究では、キラルプール法にこれら新規反応を適用し、より複雑な構造の天然物の効率的な合成を行うことにより、バイオマス・キラル炭素資源を利用するキラルプール合成方法論の新たな展開とさらなる発展を試みることとした。

２．研究の目的

本研究課題では、糖類などのバイオマス・キラル炭素資源を出発原料とし、３成分連結反応、水酸基の不斉転写を伴うシグマトロピー転位、ラジカル反応による環構築などの効率の高い反応を駆使し、タキソール、ネオステニン、カイトセファリンなど、複雑な構造と顕著な生物活性を有する生物活性天然物の合成を行い、糖質利用キラルプール法による天然物合成の方法論の新たな展開と発展を図ることを目的とする。より具体的には以下に示す（図１）。

(1) タキソールの全合成研究：タキソールは抗ガン剤として著名な天然物であり、その特異な構造から多くの有機化学者の興味を集め、これまで８例の全合成・形式合成が報告されている。本研究では、D-グルコースを出出発原料とした全合成研究を展開する。これ

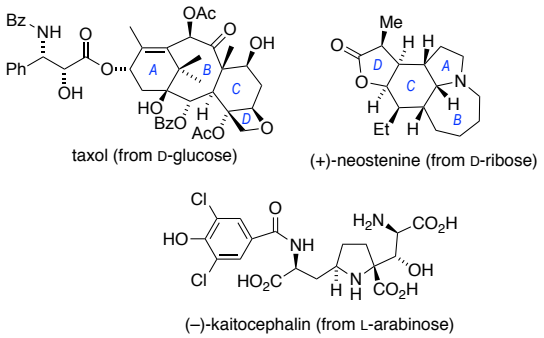

図１

まで糖質をキラル炭素源として用いたタキソール合成は、Ermolenko らのアプローチなどが報告されているが、全合成まで至った例はない。われわれはタキソールの C 環部を D-グルカールから Ferrier 環化反応、３成分連結反応などを利用して合成する手法を確立し（*Chem. Commun.* **2000**, 2237）、SmI_2 を用いる 8 員環形成反応などにより ABC 環部の合成に成功している。本研究では、ABC 環部のより効率的な構築条件を見出すなどして、タキソールの全合成を達成する。糖質利用のキラルプール法が複雑な多環性の天然物合成においても有用であることを示す代表的な合成例としたい。

(2) ネオステニンの全合成研究：ネオステニンは４環性のアルカロイドであり、顕著な鎮咳活性を示す。これまで２例のラセミ合成が報告されている。本研究では、ネオステニンの初のキラル合成を目指し、L-リボースを原料とした合成を試みる。リボース由来の直鎖状アリルアルコールにおいて Claisen 転位により C 環上の官能基を不斉転写により導入する。得られるアリル隣接ジオールに、当研究室で開発した連続的 Overman/Claisen 転位（*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12052）を適用することにより AC 環を合成する。さらに SmI_2 による環化反応により ACD３環性化合物を得、最後に B 環を形成し、キラルプール法と不斉転写を駆使した全合成を達成する。

(3) カイトセファリンの全合成研究：カイトセファリンはグルタミン酸レセプターの強力なアンタゴニスト活性を示す天然物である。これまで北原ら、畑山らの優れた全合成が報告されているが、本研究では L-アラビノースを用いたキラルプール法による合成を行う。本合成では、当研究室で開発したオルトアミド型 Overman 転位（*Org. Lett.* **2011**, *13*, 616）により不斉転写による含窒素４置換炭素を検討する。ついで分子内 S_N2' 反応、２回目の Overman 転位など、カイトセファリンの右側部分の３連続不斉中心をすべてアラビノース由来の水酸基の不斉転写によって構築する。左側部分とのカップリングでは、当研究室で開発されたシュワルツ試薬によるアミドカルボニルの選択的活性化反応（*Org. Lett.* **2012**, *14*, 950）を試み、新規全合成法を

確立する。

３．研究の方法

(1) タキソールの全合成研究：これまでの研究により、D-グルコースから２工程で合成できる tri-*O*-acetyl-D-glucal を出発原料とし、Ferrier 環化反応、３成分連結反応などにより、タキソール C 環前駆体 **1** を高収率で合成する経路を確立した（図２）。**1** と A 環部をカップリングさせ、官能基変換により AC 環 **2** を得た。**2** を SmI_2/HMPA と反応させると、ABC 環 **3** が収率 57%で得られることを見出した。この ABC 環合成はこれまでに例のない新規アプローチである。本研究ではまず３成分連結反応による **2** の合成の効率化と、SmI_2 環化反応の収率向上を重点的に研究する。次に **3** への橋頭位オレフィンの導入を試みる。予備的な実験から２つの水酸基を同時に Chugaev 脱離させる条件が好結果を与えることが見出されているので、本条件を **4** に適用することとする。得られる **5** の水素添加反応は２置換オレフィンのみを還元し、橋頭位オレフィンを有する ABC 環を与えることが期待される。化合物 **5** を用いてオキセタン環を構築し、高橋のタキソール合成の中間体 **6**（Takahashi *et al*. *Chem*. *Asian J*. **2006**, *1*, 370）へ導き、タキソールの形式合成を達成する。同時に ABC 環 **4**, **5** などを利用した新規全合成ルートの開拓も合わせて検討する。

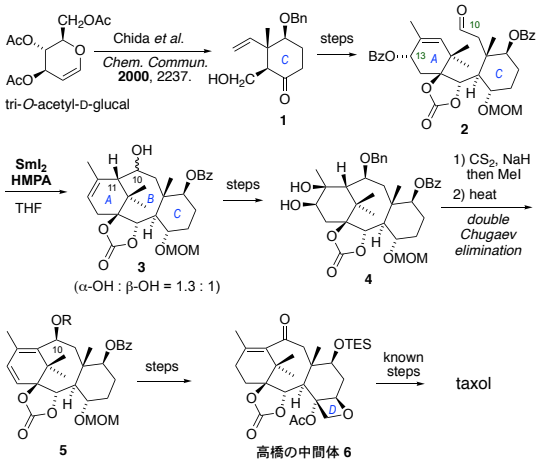

図２

(2) ネオステニンの全合成研究：ネオステニンの初のキラル合成を目指し、D-リボースを出発原料とするキラルプール法によるアプローチを検討する（図３）。D-リボースを直鎖状アリルアルコール **7** へ導き、Claisen 転位を行うことにより転位体 **8** を得る。この時、側鎖エチル基の立体制御が重要となる。条件検討により、立体選択的な転位反応を開発したい。得られた転位体 **8** のエステル部を還元、保護し、環状オルトアミド **10** へ誘導し、ワンポット Overman/Claisen 転位反応を試みる。すなわち **10** を加熱しオルトアミド型 Overman 転位を施す。ついで同一フラスコ内で Claisen 転位を行い、連続転位により **11** を得る。ワンポット Overman/Claisen 転位は、構造がより単純なアリル隣接ジオールでは収率 50～60%で進行しており（*Chem*. *Eur*. *J*. **2013**, *19*, 12052)、**10** でも良好な結果が得られることと予想した。

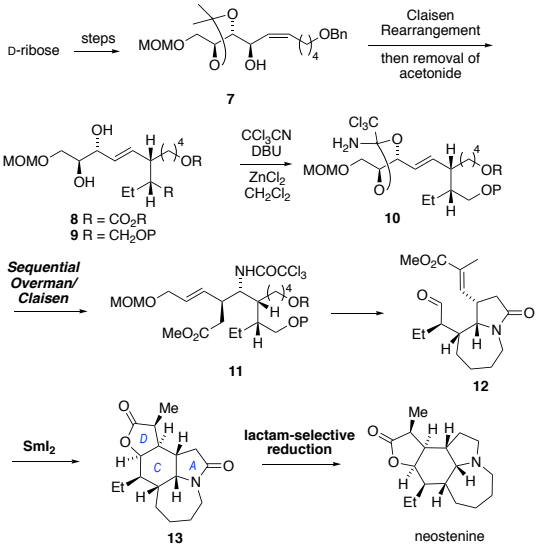

図３

得られた **11** をアルデヒド **12** とする。**12** を SmI_2 と反応させ、還元的ラジカル環化・ラクトン化により、ACD 環 **13** を一挙に得る計画である。**13** のラクトン部の立体制御が鍵となるが、分子モデリングより、望む **13** が主生成物となることを予想している。ラクトン **13** が得られれば、シュワルツ試薬によるアミドカルボニル選択的な還元（*Org*. *Lett*. **2012**, *14*, 950）により、ネオステニンの全合成を完成させる計画である。

(3) カイトセファリンの全合成研究：カイトセファリンの合成研究では、含窒素四置換炭素の構築に Overman 転位を適用する計画である（図４）。L-アラビノースから Wittig 反応などにより直鎖状のジオール **14** を得た。これをα,β-不飽和エステル **15** へ変換する。**15** の Overman 転位は **16** を与えるであろう。これを分子内 S_N2'反応によるオキサゾリン形成反応で **17** へ誘導する。オキサゾリンの開環により **18** とし、ラクタム選択的な還元によりイミニウムイオンを形成させ、これを左側部分 **20** とカップリングさせる。当初はシュワルツ試薬による還元／カップリングを想定していたが、この反応は進行しないことが予備的な実験から判明したので、ニトロン **19** と左側部分 **20** とカップリングすることにより **21** を得ることとした。**21** の窒素と酸素を保護した化合物 **22** において、市川転位を施すことにより窒素官能基を立体選択的に導入し、化合物 **23** とする。オレフィン分の酸化を行い、最後にすべての保護基を除くことによりカイトセファリンの全合成を完成す

る計画である。

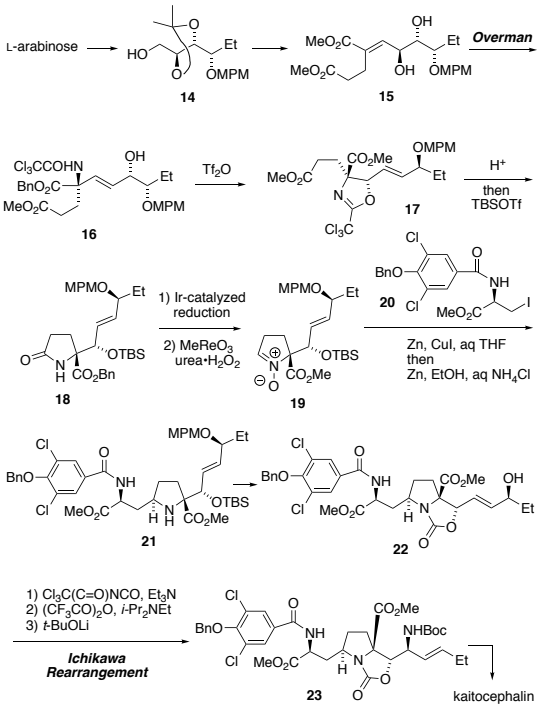

図４

４．研究成果

(1) タキソールの全合成研究：ヨウ化サマリウムを用いた環化反応の条件検討により、6-8-6 環化体 **3** の収率が 66%まで向上させることができた（図３）。また構築が難しいとされている橋頭位オレフィンの構築に二重 Chugaev 反応を用いることにより成功し、化合物 **5** を高収率で得た。これによりタキソールの ABC 環部の新規合成法を確立することができた。また、環化体の構造を X 線構造解析により確認することができた。さらにオキセタン環の効率的な構築法を開発し、高橋らのタキソール合成中間体 **6** を合成し、タキソールの形式全合成を達成した（主な発表論文等の雑誌論文⑦⑧）。

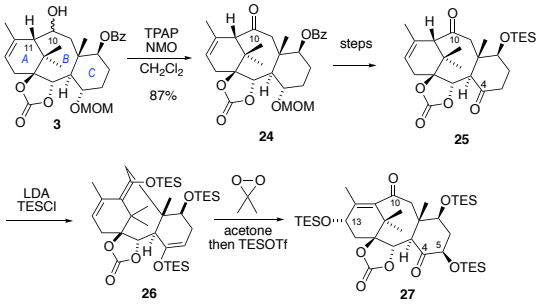

図５

より効率的なタキソールの合成を目指し、3-メトキシトルエンを出発原料とし、酵素による光学分割を用いた C 環部 **1** の大量合成法を開発した（主な発表論文等の雑誌論文⑤）。これにより原料の大量供給が可能となったので、タキソールの新規合成法（第二世代合成）の検討を行った。その結果、環化体 **3** から合成できるジケトン **25** より誘導されるジシリルエノールエーテル **26** のエポキシドを経由する橋頭位オレフィンと C13 ならびに C5 位水酸基の一挙導入に成功し、第二世代合成に有用と思われる中間体 **27** の合成を達成した（図 5）。

(2) ネオステニンの全合成研究：D-リボースより合成した直鎖状アリルトリオール **7** において、Claisen 転位、連続的 Overman/Claisen 転位という３回のシグマトロピー転位を行うことにより、トリオール水酸基の不斉を転写した化合物 **10** を立体選択的に合成することができた（図３）。さらに分子内縮合により５員環ラクタムを合成、ついで分子内アルキル化反応により含窒素７員環の構築し、アルデヒド **12** を合成した。アルデヒド **12** のヨウ化サマリウムによる分子内環化反応は、予想どおり四環性化合物 **13** を立体選択的に与えた。このラクタムカルボニルのシュワルツ試薬による還元は好結果を与えなかったが、Ir 触媒を用いる化学選択的な還元は高収率で進行し、ネオステニンの全合成を達成した（主な発表論文等の雑誌論文⑥）。

また、ジオール **28** に対し、オルトエステル **29** を経由する新規 Claisen 転位を開発し、水酸基の保護／脱保護の工程が必要ない転位が可能となった（図６）。合成したネオステニンのラクタムカルボニル基にブテノリドを導入することによるネオツベロステモニンの合成を検討した。モデル化合物 **31** に対し、イリジウム触媒とシラン還元剤でラクタム選択的な還元し、さらにシロキシピロールを反応させることにより、ラクタム選択的にブテノリドを導入することが可能な条件を見出した（主な発表論文等の雑誌論文③）。

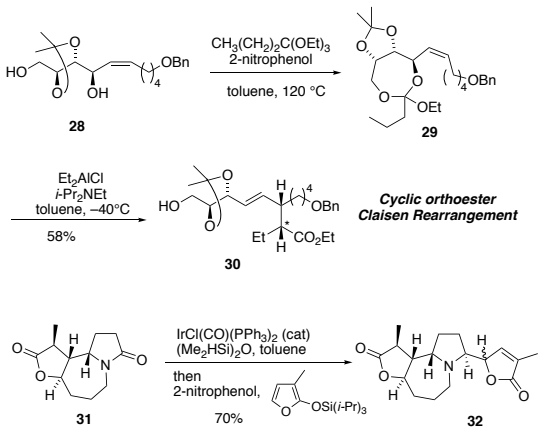

図６

(3) カイトセファリンの全合成研究：L-アラビノースよりα,β-不飽和エステル構造を有する直鎖状アリルアルコール **15** を合成し、この化合物における Overman 転位を試みた（図４）。これまでα,β-不飽和エステルの Overman 転位は、競争するアザ Michael 反応

のため、進行しないとされていたが、反応条件の精査により、本反応が進行することを見出し、化合物 **16** が得られ、含窒素四置換炭素の立体選択的構築に成功した（主な発表論文等の雑誌論文①）。さらに分子内 S_N2'反応によるオキサゾリン形成による水酸基の立体選択的導入により化合物 **17** とし、これをラクタム **18** へ誘導した。ラクタムカルボニル基を化学選択的に還元し、ついで酸化することでニトロン **19** とした。**19** と **20** より合成した有機亜鉛試薬のカップリング反応により化合物 **21** を得た。**21** の窒素原子を保護した **22** において、アリルシアネートの転位（市川転位）を施すことにより、３個目の窒素原子を立体選択的に導入し、化合物 **23** を得た。最後にオレフィン部を酸化開裂してカルボン酸とし、保護基を除くことにより、カイトセファリンの合成を達成した（主な発表論文等の雑誌論文②）。

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 32 件）

① Tomoya Sugai, Shunme Usui, Shun Tsuzaki, Hiroki Oishi, Daichi Yasushima, Shoko Hisada, Takahiro Fukuyasu, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Synthesis of β-Hydroxy-α,α-disubstituted Amino Acids through the Orthoamide-Type Overman Rearrangement of an α,β-Unsaturated Ester and Stereodivergent Intramolecular S_N2' Reaction: Development and Application to the Total Synthesis of Sphingofungin F”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **91**, 594-607, 平成 30 年 (2018). 査読有り.
DOI: 10.1246/bcsj.20170408

② Tomoya Sugai, Yuya Okuyama, Jaehyun Shin, Shunme Usui, Shoko Hisada, Ryosuke Osanai, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Synthesis of Kaitocephalin Facilitated by Three Stereoselective Allylic Transposition Reactions” *Chemistry Letters*, **47**, 454-457, 平成 30 年 (2018). 査読有り.
DOI: 10.1246/cl.171226

③ Makoto Yoritate, Yoshito Takahashi, Hayato Tajima, Chisato Ogihara, Takashi Yokohama, Yasuki Soda, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Unified Total Synthesis of Stemoamide-Type Alkaloids by Chemoselective Assembly of Five-Membered Building Blocks”, *Journal of the American Chemical Society,* **139**, 18386-18391, 平成 29 年 (2017). 査読有り.
DOI: 10.1021/jacs.7b10944

④ Yasuaki Nakayama, Yuichiro Maeda, Naoto Hama, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Total Synthesis of (–)-Stemoamide by Sequential Overman/Claisen Rearrangement”, *Synthesis,* **48**, 1647-1654, 平成 28 年 (2016). 査読有り.
DOI: 10.1055/s-0035-1561948

⑤ Keisuke Fukaya, Yu Yamaguchi, Ami Watanabe, Hiroaki Yamamoto, Tomoya Sugai, Takeshi Sugai, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Practical Synthesis of the C-Ring Precursor of Paclitaxel from 3-Methoxytoluene”, *The Journal of Antibiotics*, **69**, 273-279, 平成 28 年 (2016). 査読有り.
DOI: 10.1038/ja.2016.6

⑥ Yasuaki Nakayama, Yuichiro Maeda, Masayuki Kotatsu, Ruriko Sekiya, Masato Ichiki, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Enantioselective Total Synthesis of (+)-Neostenine, *Chemistry A European Journal,* **22**, 3300-3303, 平成 28 年 (2016). 査読有り.
DOI: 10.1002/chem.201600058

⑦ Keisuke Fukaya, Keisuke Kodama, Yuta Tanaka, Hirohisa Yamazaki, Tomoya Sugai, Yu Yamaguchi, Ami Watanabe, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Synthesis of Paclitaxel. 2. Construction of the ABCD Ring and Formal Synthesis”, *Organic Letters*, **17**, 2574-2577, 平成 27 年 (2015). 査読有り.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01174

⑧ Keisuke Fukaya, Yuta Tanaka, Ayako C. Sato, Keisuke Kodama, Hirohisa Yamazaki, Takeru Ishimoto, Yauyoshi Nozaki, Yuki M. Iwaki, Yohei Yuki, Kentaro Umei, Tomoya Sugai, Yu Yamaguchi, Ami Watanabe, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Synthesis of Paclitaxel. 1. Synthesis of the ABC Ring of Paclitaxel by SmI_2-Mediated Cyclization”, *Organic Letters*, **17**, 2570-2573, 平成 27 年 (2015). 査読あり.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01173

⑨ Shun Tsuzaki, Shunme Usui, Hiroki Oishi, Daichi Yasushima, Takahiro Fukuyasu, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Total Synthesis of Sphingofungin F by Orthoamide-Type Overman Rearrangement of an Unsaturated Ester” *Organic Letters*, **17**, 1704-1707, 平成 27 年 (2015). 査読有り.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00475

〔学会発表〕（計 75 件）

① 山本拓央，深谷圭介，山口友，渡部愛海，望月翔太，斎尾諒祐，佐藤隆章，千田憲孝，

パクリタキセルの改良合成，日本化学会第98春季年会，平成30年（2018）.

② 千田憲孝，生物活性天然物の合成研究：キラルプール法によるアプローチ，有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム多摩2017，平成29年（2017）.

③ 千田憲孝，タキソールの合成研究，第29回万有札幌シンポジウム，平成29年（2017）.

④ 須貝智也，臼井駿馬，奥山優也，久田祥子，申在賢，大石宙輝，佐藤隆章，千田憲孝，不飽和エステルのOverman転位の開発と(−)−カイトセファリンへの応用，第111回有機合成シンポジウム，平成29年（2017）.

⑤ 渡部愛海，深谷圭介，山本拓央，佐藤隆章，千田憲孝，タキソールの改良合成研究，日本化学会第97春季年会，平成29年（2017）.

⑥ 千田憲孝，生物活性天然物の合成研究–キラルプール法によるアプローチ–，有機合成セミナー（有機合成化学協会東海支部），平成28年（2016）

⑦ 千田憲孝，タキソールの合成研究，第71回有機合成化学協会関東支部シンポジウム，平成28年（2016）.

⑧ Keisuke Fukaya, Tomoya Sugai, Hirohisa Yamazaki, Keisuke Kodama, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Synthesis of Taxol, The 13th International Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), 平成27年 (2015).

〔図書〕（計　2件）

① 千田憲孝，化学同人，アルカロイドの科学，2017，239-268
ISBN: 978-4-7598-1418-7

② Noritaka Chida, Wiley, Molecular Rearrangements in Organic Synthesis, 2016, 363-399
ISBN: 978-1-118-34796-6

〔その他〕
ホームページ等
慶應義塾大学理工学部応用化学科 千田・佐藤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
な　し　（　　）