

# 博士論文概要

## 論文題目

遷移金属触媒によるシクロプロパン形成反応  
と PPAP 類の触媒的不斉全合成の研究

Research on Transition Metal-Catalyzed  
Cyclopropane Formation and Catalytic  
Asymmetric Total Synthesis of PPAPs

申請者

植竹	裕太
Yuta	UETAKE

化学・生命化学専攻 化学合成法研究

2014 年 12 月

複雑な構造と生物活性を併せ持つ天然物は有機合成化学者を魅了し、その全合成への興味を掻き立て続けてきた。とりわけ、有用な生物活性を示す天然物は医薬品の原型として活用され、多くの人々の命を救い、健康と福祉に貢献してきた。自然界が生産する天然物には数多くの類縁体が存在し、それぞれ違った生物活性を示すことがある。そのため、それら類縁体を共通中間体から合成できる合成経路を開発できれば、複数の天然物を効率的かつ網羅的に合成することが可能となり、医薬・薬学分野への大きな波及効果が期待できる。そのような科学的見知から申請者は、**polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol (PPAP)** 類という天然物群に着目した。PPAP 類は現在までに 150 種類もの同族体が報告されており、構造的な多様性に富んだ化合物群である。その中でも **bicyclo[3.3.1]nonane** を共通骨格として有する化合物として、**nemorosone**、**garsubellin A**、**clusianone**、**hyperforin** などの生物活性天然物が知られている。興味深いことに上記の天然物は、極めて類似性の高い構造を有するにも関わらず、大きく異なった生物活性を示すことが知られている。そのため PPAP 類の合成を行う上で、まず **bicyclo[3.3.1]nonane** 部位を構築し、合成後半でその部位に結合する置換基を導入するという戦略が、合成効率や構造活性相関研究への展開を考えると理想的である。これまでも多くの研究グループが PPAP 類の全合成や合成研究を報告していることは、PPAP 類が有機合成化学、医薬・創薬の観点から高い関心を持たれていることを示している。しかし、これまでに共通中間体から複数の PPAP 類を分岐的に合成する試みは、殆ど行われていない。以上の観点から申請者は、**bicyclo[3.3.1]nonane** 骨格を有する PPAP 類の包括的な不斉全合成を達成すべく、新規な不斉合成ルートの開拓とシクロプロパン形成反応に関する研究を行った。以下に本研究の概要をまとめる。本論文は 7 章からなり、その各章の概要は以下の通りである。

第 1 章は序論であり、本研究の研究背景について述べる。

第 2 章では、触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応(CAIMCP)を活用した、**bicyclo[3.3.1]nonane** 骨格の構築について述べる。上記 4 つの天然物は、当研究室で全合成が達成されているが、全てラセミ体での合成であった。天然に存在する生物活性化合物はその殆どが光学活性体として存在しているため、構造活性相関研究を行うためには、光学活性体として合成することが必須である。そこで申請者は、これまでの合成中間体である **bicyclo[3.3.1]nonane** 誘導体を光学活性体として得るために、1 価のカチオン性銅塩と光学活性ビスオキサゾリン配位子からなる不斉触媒を用いた  $\alpha$ -ジアゾケトンの触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応(CAIMCP)を検討した。しかし、所望のシクロプロパン体は得られるものの、そのエナンチオマー過剰率は最高でも 41% ee と低く、不斉全合成に用いることができる水準に達しなかった。そこでエナンチオ選択性を向上させるため、嵩高いスルホン基を有する基質の CAIMCP を行った。しかし、 $\alpha$ -ジアゾ  $\beta$ -ケトスルホンの

CAIMCP を行ったところ、予想に反してシクロプロパン環が開環した bicyclo[3.3.1]nonane 誘導体(62%, 84% ee)と、骨格転位による生成物と考えられる bicyclo[4.3.0]nonane 誘導体(26%, 84% ee)が生成する結果となった。これは生成物のシクロプロパンの置換基である電子供与性のメトキシ基および電子求引性のスルホニル基による push-pull 電子的効果と立体反発によってシクロプロパン環が開環しやすく、オキソニウムイオン中間体に変化しやすいことが原因であると考えられた。以上の結果及び考察から、系中で生成するオキソニウムイオン中間体の転位よりも水との反応が優先して進行する条件を探索した。その結果、反応系中に水を 10 当量添加した場合に転位反応を完全に抑制できることを見出し、良好な収率、エナンチオ選択性で bicyclo[3.3.1]nonane 誘導体(79%, 84% ee)を得ることに成功した。また、モレキュラーシーブス 4Å を脱水剤として添加すると、転位反応が優先して進行し、bicyclo[4.3.0]nonane 誘導体(91%, 84% ee)のみが選択的に得られるという興味深い知見を得た。

第 3 章は、nemorosone、garsubellin A、clusianone、hyperforin の形式不斉全合成について述べる。当初は CAIMCP により得た光学活性なシクロプロパン体の位置選択的なアルキル化により C8 位 4 級炭素を構築する計画であったが、CAIMCP により生成したシクロプロパン体は不安定で速やかに開環すること、開環した生成物の C8 位アルキル化が困難であることが判明した。そこで申請者は C6 位のスルホニル基を除去し、より立体障害が小さく反応性の高い C6 位をベンジリデン基で保護することにより、C8 位のアルキル化を行う計画を立てた。CAIMCP と続くシクロプロパンの位置選択的開環により生成した bicyclo[3.3.1]nonane 誘導体のスルホニル基を Al/Hg で除去し、位置選択的なシリルエノールエーテル生成、向山アルドール反応、シロキシ基の脱離を行い C6 位へのベンジリデン基導入に成功した。得られた化合物の C8 位アルキル化を行い、続いて  $n\text{Bu}_4\text{NOH}$  を用いたベンジリデン基の除去を行うことで、nemorosone、garsubellin A、clusianone、hyperforin の合成中間体を光学活性体として合成することに成功し、これら 4 つの天然物の形式不斉全合成を達成した。

第 4 章は、Au(I)触媒と quinoline *N*-oxide を用いた酸化的エンイン環化によるシクロプロパン形成反応の開発について述べる。遷移金属触媒による不飽和結合の活性化を利用した反応は、従来の反応に比べ必要な官能基が少ないため原子効率が本質的に高く、近年では複雑な天然物の合成にも多く用いられている。第 2 章で述べた様に、申請者は bicyclo[3.3.1]nonane 骨格を構築するために、基質として  $\alpha$ -ジアゾ  $\beta$ -ケトスルホンを用いた。アリールスルホニル基の利用は CAIMCP のエナンチオ選択性を飛躍的に向上させ、結晶化を容易にし、生成物の官能基変換に選択性をもたらすなど利点は多いものの、原子効率の点では有利とはいえない。2011年に Liu らは、Au(I)触媒と 8-methylquinoline *N*-oxide をアルキンに作用

させることで、 $\alpha$ -オキソ Au(I)カルベン種が生じることを報告し、今まで基質の合成に多段階の工程を要した多くのカルベンの反応を、アルキンやアレンといった炭化水素から出発して行えることを見出した。この報告を元に申請者は、CAIMCPと同等の結果を得ることができる、より原子効率の高いシクロプロパン形成反応の開発を目指し、Au(I)触媒を用いた酸化的エンイン環化によるシクロプロパン形成反応の開発を行った。多くの検討の結果、末端アルキンを有する 1,5-エンインに対して、10 mol %の (4-MeO-Ph)<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> 存在下、8-methylquinoline *N*-oxide を作用させることで、目的の tricyclo[4.3.0.0<sup>5,7</sup>]nonane 骨格を有するシクロプロパンを収率 62%で得ることに成功した。また、イノエートを基質として用いた場合には *c*HexJohnPhosAuCl/AgSbF<sub>6</sub> 存在下、8-methylquinoline *N*-oxide が位置選択的に反応することを見出し、最高収率 75%で目的のシクロプロパンを合成することに成功した。得られた化合物は  $\alpha$ -ジアゾ  $\beta$ -ケトエステルから生成するシクロプロパン化合物と同じであり、シクロプロパン環を開環することで、その tricyclo[4.3.0.0<sup>5,7</sup>]nonane 骨格はテルペン類の天然物に共通する bicyclo[4.3.0]nonane 骨格へと誘導できるため、有機合成化学的に価値が高い。

第5章は、不斉 *N*-heterocyclic carbene (NHC)三座配位子の開発について述べる。高活性な不斉配位子の開発は、現代の有機化学において重要な研究領域として認識され、多くの研究者によって精力的に行われている。しかしながら、天然物合成の中間体などの複雑な基質に対しての触媒効率、即ち触媒回転数・触媒回転速度は未だ改善の余地を残しており、この問題を打開する高性能かつ堅牢性の高い配位子の開発が望まれている。Grubbs 触媒や PEPPSI 触媒といった極めて有用な触媒に見られるように、NHC 配位子は多くの遷移金属と強固に結合し、安定な錯体を形成することが知られている。そこで申請者は、NHC 配位子と不斉源として信頼性の高い光学活性ビスオキサゾリンからなる不斉 NHC 三座配位子の開発とその錯体の触媒活性を探る研究を行った。多くの合成研究の後、市販のベンズイミダゾールから4工程で目的の Ag(I) 錯体を合成することに成功した。本研究で開発した配位子は、カラムクロマトグラフィーによる精製を1度しか必要としないため、大量合成が可能である。得られた Ag(I) 錯体に対し、CrCl<sub>2</sub> を作用させると速やかに金属交換が進行し、NHC-Cr 錯体を安定な結晶として単離することに成功した。得られた錯体の構造は、単結晶 X 線結晶構造解析を行った結果、Cr(III)錯体であることが判明した。三価の錯体が得られた理由は、金属交換によって生じた極めて電子豊富な Cr(II) 錯体が AgCl を還元したためであると推察している。また、開発した配位子の Pt 錯体の合成と、それを利用したエンイン環化によるシクロプロパン化合物の合成にも成功した。

第6章は総括であり、本研究で明らかとなった研究結果を総括する。第7章は実験項であり、本研究で合成した化合物の物性及び実験手法について記述する。

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

氏名 植竹 裕太 印

(2015年 2月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	<p>○“Synthesis of cycloalkanone-fused cyclopropanes by Au(I)-catalyzed oxidative ene-yne cyclizations”  <u>Yuta Uetake</u>; Takashi Niwa; Masahisa Nakada  <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2014</b>, 55, 6847–6850.            DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.10.084</p> <p>○“Enantioselective Approach to Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation”  <u>Yuta Uetake</u>; Masahiro Uwamori; Masahisa Nakada  <i>J. Org. Chem.</i> <b>2015</b>, 80, ASAP.            DOI: 10.1021/jo5026699</p> <p>○“Synthesis and characterization of a new <math>C_2</math>-symmetrical chiral tridentate <i>N</i>-heterocyclic carbene ligand coordinated Cr(III) complex”  <u>Yuta Uetake</u>; Takashi Niwa; Masahisa Nakada  <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> <b>2015</b>, 26, 158–162.            DOI: 10.1016/j.tetasy.2015.01.003</p>
講演	<p>有用な生理活性を有する PPAP 類の不斉全合成  <u>植竹 裕太</u>；遠藤 雄也；上森 理弘；中田 雅久            第4回 CSJ 化学フェスタ、東京、2014年10月、P3-050.</p> <p>“Synthetic Studies on Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols”  <u>Yuta Uetake</u>; Yuya Endo; Masahisa Nakada            XXVI International Conference on Organometallic Chemistry            Hokkaido, Japan, July 2014, 2P067.</p> <p>“PPAP 類の不斉全合成研究-1”  <u>植竹 裕太</u>；遠藤 雄也；中田 雅久            日本化学会第 94 春季年会、愛知、2014年3月、3H7-03.</p> <p>“PPAP 類の不斉全合成研究-2”            遠藤 雄也；<u>植竹 裕太</u>；中田 雅久            日本化学会第 94 春季年会、愛知、2014年3月、3H7-04.</p> <p>“Research on Collective Enantioselective Total Synthesis of PPAPs”  <u>Yuta Uetake</u>; Yuya Endo; Masahisa Nakada            International Symposium on Integration of Chemistry and Bioscience            Tokyo, Japan, January 2014, P19.</p>

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演	<p>“Collective Total Syntheses of Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols (PPAPs)” <u>Yuta Uetake</u>; Yuya Endo; Masahiro Uwamori; Masahisa Nakada XX International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry Nara, Japan, July 2013, P72.</p> <p>“金(I)触媒による酸化的 1,5-エンイン環化反応を利用したトリシクロ[4.3.0.0<sup>5,7</sup>]ノネン骨格の構築” <u>植竹 裕太</u>; 丹羽 節; 中田 雅久 日本化学会第 93 春季年会、京都、2013 年 3 月、1F4-05.</p> <p>“金触媒を用いたトリシクロ[4.3.0.0<sup>5,7</sup>]ノネン骨格の構築” <u>植竹 裕太</u>; 丹羽 節; 中田 雅久 第 59 回有機金属化学討論会、大阪、2012 年 9 月、P2B-09.</p> <p>“Research on the Gold Catalyzed Oxidative Cycloisomerization of 1,5-Enynes” <u>Yuta Uetake</u>; Takashi Niwa; Masahisa Nakada The 6th Global COE International Symposium on ‘Practical Chemical Wisdom’ Tokyo, Japan, December 2011, P28.</p>