

# 博士論文概要

## 論文題目

Cotylenin A の不斉全合成研究

Research on Enantioselective  
Total Synthesis of Cotylenin A

申請者

永谷	幸太郎
Kotaro	NAGATANI

化学・生命化学専攻 化学合成法研究

2016年12月

cotlylenin A は、植物成長調整物質として *Cladosporium* 属の代謝産物から単離された三環式ジテルペン配糖体である。cotlylenin A は前骨髄性白血病細胞に対して分化誘導活性を示し、更にインターフェロン  $\alpha$  存在下、種々の固形がん細胞に対してタンパク質間相互作用に基づく腫瘍増殖抑制活性を示す。一方で本化合物は正常細胞にはその影響が少ないことから、副作用の少ない新規抗がん剤候補化合物として注目を集めている。しかし、現在 cotlylenin A の生産菌の継代培養が途絶えているため、有機合成による供給が望まれている。また、これまでに cotlylenin A のアグリコンである cotlylenol の全合成については報告があるものの、cotlylenin A の全合成は報告がない。そこで、cotlylenin A の構造と生物活性、また量的供給に対する興味から本化合物の世界初の不斉全合成を目的として研究に着手した。その結果、「環状不飽和ケトリン酸エステルおよび環状不飽和ケトリンオキシドを基質とした新規触媒的不斉 Mukaiyama - Michael 反応の開発」、「 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -オキシシラン、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -オキシホスフィンオキシドの触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応(CAIMCP)の開発」、「 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトスルホン、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルの CAIMCP を用いた cotlylenin A の A 環フラグメントおよび C 環フラグメントの立体選択的合成」、また「分子内ピナコールカップリングによる cotlylenin A の八員炭素環の構築」に成功した。本博士論文は全 8 章で構成されており、各章の概要については以下の通りである。

第 1 章では、序論として本研究のターゲット化合物である cotlylenin A の構造と物性、本研究の目的、意義および逆合成解析などの研究計画について述べる。cotlylenin A の持つ三環式骨格 (A-B-C-ring) の構築法として、A 環フラグメントと C 環フラグメントをそれぞれ合成し、両フラグメントを結合させた後に、B 環となる八員炭素環を構築する収束的な不斉全合成を計画した。また A 環フラグメントおよび C 環フラグメントはそれぞれ CAIMCP もしくは触媒的不斉 Mukaiyama - Michael 反応によって合成できると考え、一般に合成が困難とされる八員炭素環の構築にはジアルデヒド化合物の分子内ピナコールカップリングを用いることにした。

第 2 章では、本研究において見出された環状不飽和ケトリン酸エステルおよび環状不飽和ケトリンオキシドを基質とした新規触媒的不斉 Mukaiyama - Michael 反応の詳細について述べる。エナンチオ選択的 Michael 反応は炭素 - 炭素結合形成と同時に、新たな不斉中心を構築することができるため有機合成化学において重要であり、天然物合成への応用が期待できる。これまで、多くの不斉 Michael 反応が報告されてきたが、環状  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンへのエナンチオ選択的 Michael 反応の前例は多くない。そこで我々は Michael 受容体として環状不飽和ケトリン酸エステルおよびリンオキシドに注目した。不飽和ケトリン酸エステルなどの二重結合は不飽和ケトエステルと同様に二つの電子求引性基によって活性化されているため、非常に反応性が高い。さらに、反応生成物である  $\beta$ -ケトリン酸エステル

は塩基性条件下、アルデヒドと反応させることで炭素 - 炭素結合を構築することができることから、本基質の立体選択的な Michael 反応の開発を行うことができれば cotylenin A を含む多くの化合物の合成に利用することができる。環状不飽和ケトリン酸エステルもしくは環状不飽和リンオキシドに対して、ジクロロメタンを溶媒とし、触媒量の二価の銅塩と不斉配位子としてビスオキサゾリン配位子を用いることにより、Mukaiyama-Michael 反応が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを見出した。また、cotylenin A の合成に応用することはできなかったものの、種々の基質、シリルエノールエーテルを用いても良好な結果が得られることが分かった。更に本章では反応の立体選択性発現メカニズムに関する考察や本反応を利用した抗腫瘍性化合物 homosarkomycin の不斉全合成についても述べる。

第 3 章では、cotylenin A の CAIMCP を鍵反応とした合成計画について述べた上で、CAIMCP を用いた A 環フラグメントの合成について述べる。 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -オキシシラン、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -オキシホスフィンオキシド、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトスルホンの CAIMCP を検討した結果、種々の基質において高収率、高エナンチオ選択的に目的のシクロプロパン体を得ることに成功した。いずれの化合物も Peterson 反応、Horner-Emmons-Wadsworth 反応などの反応により cotylenin A の C 環フラグメントと結合させることが可能であったが、化合物の物性や官能基変換のし易さを考慮して cotylenin A の A 環フラグメントの合成には  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトスルホンの CAIMCP を用いた。

第 4 章では、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトスルホンの CAIMCP を用いた A 環フラグメントの合成について述べる。まず A 環フラグメントの合成を行うべく、*E*-アルケンもしくは *Z*-アルケンを含む  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトスルホンを基質とする CAIMCP を検討した結果、最適な不斉配位子と塩化銅(I)、sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate を用いると、高収率かつ、高エナンチオ選択的に目的のシクロプロパン体を得られることを見出した。続いてシクロプロパンをジメチルスルホキシド中、シアン化ナトリウムと反応させると、シクロプロパンの開環体を単一生成物として得ることに成功し、化合物の絶対立体配置は単結晶 X 線結晶構造解析によって決定した。その結果、*E*-アルケンを持つ  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトスルホンの CAIMCP が所望の立体配置を有する化合物を与えることを確認し、更なる官能基変換を行うことで cotylenin A の A 環フラグメントの合成を達成した。

第 5 章では、CAIMCP を用いた cotylenin A の C 環フラグメントの合成について述べる。市販化合物より数工程で合成した  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトスルホンの CAIMCP により高収率、高エナンチオ選択的に全炭素四級不斉中心を有するシクロプロパン体を得ることができ、カリウムベンゼンチオラートとの反応によりシクロプロパンの開環体を得た。続いてヨウ化サマリウムを用いて脱スルホン化を行い、生

じたサマリウムエノラートをホルマリン水溶液で処理すると、ワンポットでスルホニル基の除去と位置選択的ヒドロキシメチル化が進行することを見出した。更なる官能基変換を種々行うことで C 環フラグメントの合成に成功したが、二重結合の異性化を行うためには、保護と脱保護、酸化と還元を繰り返す必要があったため、出発原料から 16 工程を要するので効率的合成とは言えなかった。そこで、より効率的な C 環フラグメントの合成方法として、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステル体の CAIMCP を検討した。 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルを基質とした CAIMCP を行うことができれば、ヒドロキシメチル化と二重結合の異性化を行う必要がなく、大幅な工程数の削減が見込まれた。しかし、これまでに  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルを用いた CAIMCP では十分なエナンチオ選択性が得られていなかった。その理由として  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルは相当する  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトスルホンに比べ、エステル部位の立体的かさ高さがスルホニル基と比較して小さいことが考えられた。そこでエステル部位の置換基および反応条件を更に検討した結果、2,4,6-トリメチルフェニルエステルの置換した  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルの CAIMCP が定量的かつ 86% *ee* で目的のシクロプロパン体を与えることを見出した。また、生成物となるシクロプロパン体は再結晶により光学的に純粋な化合物にできることを見出し、その絶対配置は単結晶 X 線結晶構造解析によって目的の絶対配置であることを確認した。続く官能基変換では、ナトリウムベンゼンチオラートによるシクロプロパンの開環、エノールトリフラート化、カップリングの三工程を連続的にワンポットで行い、出発原料から 10 ポットで cotylenin A の C 環フラグメントを効率的に合成することに成功した。

第 6 章では、前章で述べたフラグメントのカップリングと八員炭素環の構築について述べる。cotylenin A の合成に必要な A 環および C 環フラグメントのカップリング反応を内本らが報告したトリエチルボランとトリフェニルスズヒドريدを用いる条件下で行った。このカップリング反応は室温で速やかに進行し、カップリング生成物を高収率で単一の異性体として得ることに成功した。また、A 環部位の第三級アルコールの形成は、生成物の脱水反応を行った後、Wittig 反応を行い、四酸化オスニウムによるジヒドロキシル化を行うことで、高立体選択的に高収率で行えることを見出した。続いて、第一級アルコールの選択的なメチル化は、2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine と Meerwein 試薬によって達成できた。更に、四工程の官能基変換により分子内ピナコールカップリングの反応基質であるジアルデヒドの合成に成功し、四塩化チタンと亜鉛、ピリジンを用いた分子内ピナコールカップリングにより cotylenin A の八員炭素環の構築に成功した。

第 7 章は本論文の総括であり、本研究によって得られた結果についての総括と、本研究の今後の展開について述べる。

第 8 章は実験項であり、本研究で合成した化合物の合成手法およびスペクトルデータについて記載する。

# 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

氏名 永谷 幸太郎 印

(2017 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>○“Enantioselective Mukaiyama-Michael Reaction of Cyclic <math>\alpha</math>-Alkylidene <math>\beta</math>-Keto Phosphine Oxide and Phosphonate, and Asymmetric Synthesis of (<i>R</i>)-Homosarkomycin”  <u>Kotaro Nagatani</u>, Atsushi Minami, Haruka Tezuka, Yunosuke Hoshino, and Masahisa Nakada  <i>Org. Lett.</i> <b>2017</b>, in press.                      DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03798</p> <p>○“Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of <math>\alpha</math>-Diazo-<math>\alpha</math>-Silyl Acetate”                      Saori Inoue, <u>Kotaro Nagatani</u>, Haruka Tezuka, Yunosuke Hoshino and Masahisa Nakada  <i>Synlett</i> <b>2017</b>, in press.                      DOI: 10.1055/s-0036-1588414</p> <p>○“Enantioselective preparation of C-ring fragment of cotylenin A via catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation of <math>\alpha</math>-diazo <math>\beta</math>-keto ester”  <u>Kotaro Nagatani</u>, Yunosuke Hoshino, Haruka Tezuka and Masahisa Nakada  <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2017</b>, in press.                      DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.01.076</p>
講演	<p>“CATALYTIC ASYMMETRIC INTRAMOLECULAR CYCLOPROPANATION OF <math>\alpha</math>-DIAZO-<math>\alpha</math>-PHOSPHORYL ACETATE”                      Saori Inoue, <u>Kotaro Nagatani</u>, Yunosuke Hoshino, Haruka Tezuka, and Masahisa Nakada  <i>HETEROCYCLES</i> <b>2017</b>, <i>accepted</i>.</p> <p>“環状不飽和ケトリン酸エステルの触媒的不斉 Michael 反応”                      日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月, 愛知                      永谷幸太郎, 南篤志, 中田雅久</p> <p>“Catalytic Asymmetric Michael Reaction of Cyclic Unsaturated Keto Phosphonate”                      ICOMC 2014, Hokkaido  <u>Kotaro NAGATANI</u>, Atsushi MINAMI, Masahisa NAKADA,</p> <p>“Cotylenin A の不斉全合成研究”                      日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月, 千葉                      永谷幸太郎, 中田雅久</p> <p>“Cotylenin A の不斉全合成研究”                      Molecular Chirality 2015, 2015 年 6 月, 東京                      永谷幸太郎, 手塚悠, 中田雅久</p> <p>“Cotylenin A の不斉全合成研究”                      日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 3 月, 京都                      永谷幸太郎, 星野雄之介, 手塚悠, 中田雅久</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>“Cotylenin A の C 環フラグメントの合成研究” 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 3 月, 京都 星野雄之介, <u>永谷幸太郎</u>, 中田雅久</p> <p>“Enantioselective Cu(II)-Catalyzed Mukaiyama–Michael Reaction of Silyl Ketene Acetals to Cyclic Unsaturated Keto Phosphonate” Molecular Chirality 2016, April, Osaka <u>Kotaro NAGATANI</u>, Atsushi MINAMI, Masahisa NAKADA</p> <p>“Enantioselective Synthesis of C-ring Fragment of Cotylenin A” Molecular Chirality 2016, April, Osaka Yunosuke HOSHINO, <u>Kotaro NAGATANI</u>, Masahisa NAKADA</p> <p>“Cotylenin A の不斉全合成研究” 第 109 回有機合成シンポジウム 2016【春】, 2016 年 6 月, 東京 <u>永谷幸太郎</u>, 星野雄之介, 手塚悠, 中田雅久</p> <p>“Cotylenin A の不斉全合成研究” 第 58 回天然有機化合物討論会, 2016 年 9 月, 宮城 <u>永谷幸太郎</u>, 星野雄之介, 南篤志, 上森理弘, 中田雅久</p> <p>“Cotylenin A の C 環フラグメントの合成研究” 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 2016 年 11 月, 東京 星野雄之介, <u>永谷幸太郎</u>, 手塚悠, 中田雅久</p>