

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

# 博士論文概要

## 論文題目

連続反応に基づく多環式天然物の合成研究

Research on Total Synthesis of Polycyclic  
Natural Products Based on Cascade  
Reactions

申請者

|      |     |
|------|-----|
| 大木   | 雄太  |
| Yuta | OKI |

化学・生命化学専攻 化学合成法研究

2017年12月

人類は古来より身近な植物などを薬として利用できることを経験的に学び、民間療法として役立ててきた。学問の発達に伴い、自然界に産出するどの化合物が生物活性を示すか明らかにされ、現在も海や土中などあらゆる場所から新たな生物活性物質が発見されている。その生物活性物質を薬のリード化合物として利用するために、有機合成化学は欠かすことのできない学門分野であり、希少な化合物の供給や薬効の最適化に大きく貢献してきた。一方で、自然界に産出する天然物と呼ばれる有機化合物のなかでも、複雑な構造を持つ化合物を合成することは、人類の自然に対する挑戦であり、有機合成化学の力量を検証する機会にもなる。今日の化合物の製造においては、純粋なものを作ることのみならず、コストや効率・簡潔さも重視され、また、環境に優しい合成が必要とされている。加えて副作用低減の観点から、生体における受容体に特異的に作用する複雑な構造の医薬品が求められ、製造されている。こうした現状を踏まえ、複雑な構造を持つ化合物の量的供給を目指した効率的な連続反応を開発することは、有機化学の発展に寄与するものであると考え、研究に着手した。

連続反応は、複数の反応を連続して進行させる手法であり、合成の効率化に有効な手法として認識されている。適切に基質をデザインすることで、一挙に多くの結合形成を行うことが可能であるため、天然物合成における骨格構築にもしばしば活用されてきた。その歴史は古く 1900 年初頭の Robinson による tropinone の合成を皮切りに、今日までに様々な形式の連続反応と、それらを鍵とする全合成が報告されてきた。連続反応は系中で反応活性種を連鎖的に発生させるため、試薬の節約や単離操作の削減が可能なケースも多く、コストの抑制と作業の簡素化が期待できる。また、触媒を用いる連続反応の開発は、効率と有用性を高め、不斉触媒反応の開発にも繋がる。このような観点から、多環式天然物の骨格を構築する、新規な連続反応を開発することを研究の目的とした。

本論文は全 6 章から構成され、各章の概要は以下のとおりである。

第 1 章は序論であり、本研究の目的や背景を記す。

第 2 章では、*trans/cis* 縮環を持つ三環式化合物を構築する Liebeskind-Srogl カップリング/分子内 Diels-Alder 連続反応の開発について記す。天然物合成において、分子内 Diels-Alder 反応 (IMDA 反応) は環構築を行うための強力な手法である。しかしながら、全炭素 4 級不斉中心の形成を伴う際には、ルイス酸の添加や加熱など厳しい条件を要することが多い。そこで、その環化反応を温和な条件で行うために、環化基質の親ジエン部位に二つのカルボニル基を導入することにより、活性化することを計画した。その際、強く活性化された親ジエン部位は反応性が高い故に不安定であることが懸念されたため、ジエンを有するチオエステルを反応基質として、アルケニルスズ化合物を用いた Liebeskind-Srogl カップリングを行い、アルケンを導入することを考えた。そして、その結果得られる生

成物の IMDA 反応がワンポットで連続的に進行することを期待した。そこでまず、既知のアルデヒドを出発原料とし、複数の変換を経て合成したチオエステルと methyl 2-tributylstannylacrylate との Liebeskind-Srogl カップリングを検討した。反応には、パラジウム触媒として tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) を 10 mol %、配位子として triphenylarsine を 30 mol % 使用し、さらに反応を促進する添加剤として copper(I) 2-thiophenecarboxylate を 3.0 当量加えた。その結果、アリールチオエステルを用いた場合のみカップリング反応は進行し、さらに IMDA 反応も連続的に進行し、目的の三環式化合物を 81% の収率で立体選択的に得ることに成功した。生成物は詳細な構造解析の結果、*trans/cis* 縮環を有する化合物であった。この結果を受け、ジエン部位および親ジエン部位に置換基を導入した基質の合成と連続反応の検討を行った。具体的にはメチル基、*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl 基を導入したジエン、*E* 体および *Z* 体の三置換アルケニルスズ化合物を合成し、検討に用いた。それぞれの反応の結果、ジエン部位あるいは親ジエン部位のいずれかに置換基を導入した場合は、カップリングおよび環化反応が進行し、目的の三環式化合物を最高収率 66% で立体選択的に得ることに成功した。ただし、ジエン部位および親ジエン部位の両方に置換基を導入した場合、カップリング反応のみが進行した。このように Liebeskind-Srogl カップリング/IMDA 連続反応の開発により、三環式化合物を立体選択的に得ることに成功した。本反応の特長は、前例のない Liebeskind-Srogl カップリングを起点とする連続反応であること、三環式化合物を立体選択的に構築可能であることである。得られた *trans/cis* 縮環を持つ三環式化合物は kaurane 類や atisene 類の合成へ応用することが可能であると考えている。

第 3 章では、エナンチオ選択的 1,6-エンイン環化異性化について記す。エンイン環化反応などのポリエン環化はステロイド類の生合成仮説に端を発し、実験的にも研究され、発展を遂げてきた。現在では、様々な官能基を反応開始部位とするポリエン環化が開発され、天然物合成にも応用されている。また、2010 年には Toste らにより、金二核錯体を用いた高エナンチオ選択的なエンイン環化異性化も報告された。金触媒を用いたエンイン環化異性化は少ない触媒量で進行し、原子効率にも優れた反応であり、複数の不斉中心を一挙に立体選択的に構築可能である。そこで、電子豊富なベンゾフランを反応停止部位とするエンイン環化異性化を計画した。しかし、これまでにベンゾフランを反応停止部位とした基質の反応例はない。そこでベンゾフランを反応停止部位とする基質を合成し、chloro(triphenylphosphine)gold(I) (5 mol %) と silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (5 mol %) から反応系中で生成したカチオン性金錯体を作用させたところ、原料は消失し、複数の生成物が得られた。しかし、いずれも目的物ではなかったため、Thorpe-Ingold 効果による環化の促進を期待し、容易に除去可能なフェニルスル

ホニル基を導入した基質を合成して環化異性化を検討した。その結果、単一の生成物が得られたが、所望の化合物ではなく、エンインメタセシスを経由して生じる5員環を有する化合物であった。期待した環化異性化が進行しない原因はフェニルスルホニル基の嵩高さにあると考え、より小さな置換基であるエステル基やシアノ基に置き換えた基質で反応を試みた。その結果、シアノ基を有する基質の場合に目的生成物を単一生成物として立体選択的に得ることに成功した。

次に、この環化異性化の不斉触媒化を試み、当研究室で開発した *N*-ヘテロ環状カルベン配位子のカチオン性金錯体を *m*-xylene 中で用いると、生成物が収率 41%、85% ee で得られることを見出した。2,4-dibenzyloxy-3-methoxyphenyl 基を反応停止部位とする基質の触媒的不斉環化異性化も検討した。その結果、この基質においては、(*S*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl を配位子とするカチオン性金錯体が有効であり、収率 94%、86% ee で生成物を得た。本反応は非常に電子豊富な芳香環を反応停止部位とするエンイン環化反応の初めての例であり、生成物は高度に酸化された天然物の骨格構築に利用可能である。

第4章では、第3章において開発したエナンチオ選択的 1,6-エンイン環化異性化により得られた三環式化合物を出発原料とする bruceantin の全合成研究について記す。bruceantin は Kupchan らによってエチオピア産ニガキ科植物の樹皮から単離・構造決定された化合物であり、皮膚がん等のさまざまな腫瘍細胞に対し、増殖阻害活性を示すことが知られている。しかし、天然から多量に得ることは困難であるため、構造活性相関研究は滞っている。bruceantin はラクトン環、テトラヒドロフラン環を含む五環式化合物であり、高度に酸化された骨格を有している。そのユニークな構造から研究者の注目を集め、多くの合成研究が報告されているが、これまでに達成された全合成は2例のみである。一例はラセミ体の合成、もう一例はリレー合成であり、不斉全合成は未だ達成されていない。このような背景から、bruceantin の初の不斉全合成を達成すると共に、その供給を可能とする手法の開発を目的として研究を開始した。第3章に記載した 1,6-エンイン環化異性化により得られる三環式化合物はトランス縮環を持ち、高度に酸化された骨格を有するために、bruceantin へ利用可能であると考え、出発原料に設定した。1,6-エンイン環化異性化の反応停止部位として利用した芳香環に数工程の変換を施し、種々の  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和ケトンを合成した。この化合物に対し、全炭素4級不斉中心の構築およびラクトン環の形成を検討した。効率的環化異性化に必要であったシアノ基は還元反応により除去し、続いて酸化反応を行うことで bruceantin の構造に対応するよう官能基変換を行った。

第5章では、本論文を総括し、当研究で明らかにした結果をまとめる。

第6章では、実験項として本研究において合成した化合物の合成法および物性を記載すると共に、参考文献の一覧を示す。

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

氏名 大木 雄太 印

(2018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>○“Research on Liebeskind-Srogl coupling/intramolecular Diels-Alder reaction cascade”<br/>Fujii, T.; <u>Oki, Y.</u>; Nakada, M.<br/><i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2018</b>, in press.<br/>DOI:10.1016/j.tetlet.2018.01.046</p> <p>○“Research on Au(I)-catalyzed ene-yne cycloisomerization for construction of quassinoid scaffold”<br/><u>Oki, Y.</u>; Nakada, M.<br/><i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2018</b>, in press.<br/>DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.01.069</p> <p>○“Substituent effect on reaction pathway of Au(I)-catalyzed ene-yne cycloisomerization”<br/><u>Oki, Y.</u>; Nakada, M.<br/><i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2018</b>, in press.<br/>DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.01.068</p> |
| 学会発表  | <p>“新規不斉 NHC-Au(I)錯体の設計・合成と触媒活性”<br/><u>大木雄太</u>、中田雅久<br/>日本化学会 第98春季年会、千葉、2018.3.</p> <p>“金触媒を用いた立体選択的 1,6-エンイン環化による抗腫瘍性抗生物質 bruceantin の合成研究”<br/><u>大木雄太</u>、角谷弘樹、中田雅久<br/>第6回 CSJ 化学フェスタ 2016、東京、2016.11.</p> <p>“Research on the Enantioselective Total Synthesis of Bruceantin via Gold(I)-Catalyzed 1,6-Ene-Yne Cyclization”<br/><u>Yuta OKI</u>, Masahisa NAKADA<br/>Molecular Chirality Asia 2016, Osaka, 2016.4.</p> <p>“金触媒による 1,6-エンイン環化を用いた抗腫瘍性抗生物質 bruceantin の合成研究”<br/><u>大木雄太</u>、中田雅久<br/>日本化学会 第96春季年会、奈良、2016.3.</p>   |