

分子内野崎-檜山-高井-岸反応を用いた天然物の全合成

Total Synthesis of Natural Products Using the Intramolecular Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi Reaction

慶應義塾大学理工学部 教授 **高尾 賢一**

Ken-ichi Takao, PhD (Professor)

Faculty of Science and Technology, Keio University



キーワード

天然物の全合成、中員環形成、有機クロム反応剤

01 | はじめに

天然物を全合成するための合成戦略を立てるときに、研究者は鍵となる反応を考える。天然物合成にとって、「何を作るか」はその研究の本質を決めると言っても過言ではないが、「どのようにして作るか」も重要極まりない。標的として選んだ分子の構造をじっと眺めながら、逆合成解析ではどこで結合切断するか、合成計画ではそれをどのような反応を用いて結合形成するか、熟考することになる。その答えは千差万別で、それぞれの研究者がどのような研究を行ってきたかによっても大きく左右される。私達の研究グループは、中員環を有する天然物の全合成に興味を持ち、合成研究を展開してきた。中員環形成は、渡環相互作用などにより困難を伴うことが多く、だからこそ研究テーマに相応しい。十数年ほど前、本研究に取り組んでいた私達は、ひとつの反応に救われた。それが「野崎-檜山-高井-岸反応 (NHTK 反応)」である¹⁾⁻⁴⁾。本反応は、ハロゲン化ビニルまたはハロゲン化アリールと塩化クロム(II)との反応により有機クロム(III)反応剤が生成し、アルデヒドと官能基選択的に反応して対応するアリルアルコールを与えるものである²⁾。後になって、痕跡量のニッケル塩が炭素-クロム結合の形成を触媒的に促進していることが見出された^{3),4)}。温和な条件下で炭素-炭素結合形成を官能基選択的に達成できることから、本反応は強力な合成法のひとつとなり、複雑な構造を有する様々な天然物の全合成に応用されてきた⁵⁾。筆者が相模中央化学研究所に勤めていたときは、隣の研究室の檜山為次郎先生(京都大学名誉教授、中央大学教授)には大変お世話になった。さらに、本反応の発見物語を高井和彦先生(岡山大学教授)の講演で拝聴する機会があったので、チャンスがあればこの魅力的なNHTK反応にチャレンジしたいと考えていた。本稿では、私達が中員環形成のために鍵として分子内NHTK反応を用いて達成した3つの天然物の全合成について紹介する。

02 | ペスタロチオプシンAの全合成^{6),7)}

ペスタロチオプシンA (1) は、セイヨウイチイに寄生する微生物が産生する二次代謝産物として、1996年に菅原らにより単離されたカリオフィレン型セスキテルペノイドである(図1)⁸⁾。その構造は高度に酸素官能基化されており、新規な三環性骨格を有している。私達は、(1) 高度に歪んだトランスオレフィンを含む9員環骨格の効率的な構築法、(2) 多置換シクロブタン化合物の不斉合成法、の開発を主要テーマと設定し1の全合成研究に着手した。カリオフィレンの全合成と言えば、CoreyらによるGroβ開裂や⁹⁾、大塚/大石らによる環縮小反応がよく知られている¹⁰⁾。本研究では、直接的な閉環反応による9員環形成に絞って検討を行った。しかしながら、図1に示したように、種々の閉環反応を試しても不成功に終わり、時間と労力を費やすのみであった(青色で示した結合形成)。ある時、1の構造にひとつのヒドロキシ基を加えて分子内NHTK反応を利用する案が浮かんだ(赤色で示した結合形成)。この合成戦略のみが、現在のところ本天然物を合成することのできる唯一の方法である。

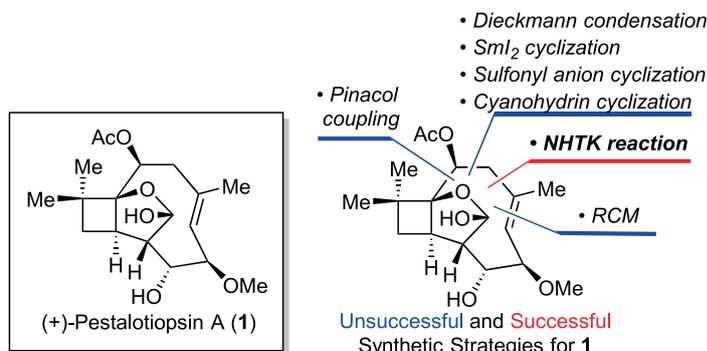


図1 ペスタロチオプシンAの構造と合成戦略

本合成は、シクロブタン化合物の不斉合成から開始した(図2)。この不斉合成法は、**1**の全合成のために開発した方法である。プロピオール酸にOppolzerのカンファースルタムを装着した**2**とケテンアセタール**3**との[2+2]環化付加反応により、シクロブタン体**4**を得た。L-セレクトリドによる**4**の1,4-還元、続くプロトン化は高い立体選択性にて進行し、シクロブタン体**5**をほぼ単一のジアステレオマーとして与えた。ついで不斉補助基を還元的に除去することで、適切に官能基化されたシクロブタン化合物**6**が高い光学純度(>95% ee)で合成された。本合成法は、マルチグラムスケールにおいても効率良く進行した。

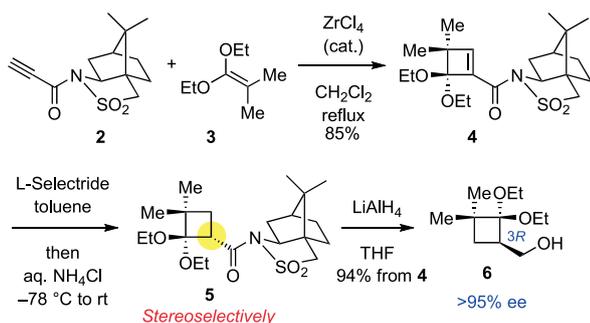


図2 シクロブタン化合物の不斉合成

シクロブタン化合物**6**より二環性ラクトン**7**に変換し、別途合成したアルデヒド**8**とアルドール反応を行った(図3)。反応は*anti*-付加体**9**を優先して与え、二連続不斉中心を望む立体化学にて構築できた。さらなる3工程にてヨウ化アルケニルアルデヒド**10**へと誘導した。これを基質とした分子内NHTK反応はすみやかに進行し、92%の高収率で閉環体**11**を単一のジアステレオマーとして得た。それまでの不成功の結果に鑑みると、トランスオレフィンを含む9員環骨格の構築が収率92%というのは、驚異的な数字である。

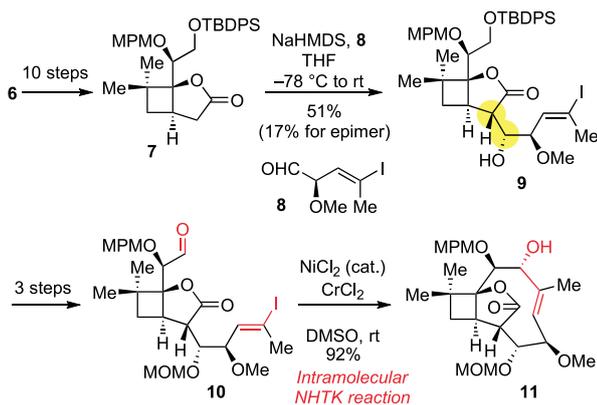


図3 分子内NHTK反応による9員環の構築

次の課題は、NHTK反応により生じた化合物**11**に存在するヒドロキシ基の除去であった。Bartonラジカル脱酸素化条件に付したところ、*E*-三置換オレフィン部が*Z*-オレフィンへと完全に異性化してしまった。一方、最終工程においてメキシメチル(MOM)基の効果的な脱保護も困難であることが判明した。これらの問題は以下のようにして解決された(図4)。MOM基をトリエチルシリル(TES)基に付け替え、メシラートとした**12**に対し、パラジウム触媒存在下NaBH₄で処理すると、*Z*-オレフィンへの異性化を伴うことなくデオキシ体**13**が収率良く得られた。

最後に温和な条件により脱保護し、ペスタロチオプシンA (**1**)の全合成を達成した。この研究成果を私達が論文発表した直後に、C5-C6結合を分子内NHTK反応によって形成する**1**の合成研究がProcterらによって報告された¹¹⁾。しかしながら、全合成には至っていなかった。一見するとヒドロキシ基の除去を必要としないProcterらの合成経路のほうが合理的に思えるが、実際には何かしらの障壁に行く手を阻まれたようである。このように、実際に実験をしてみると予想もなかった問題に突き当たることも多く、全合成は苦難の連続である。

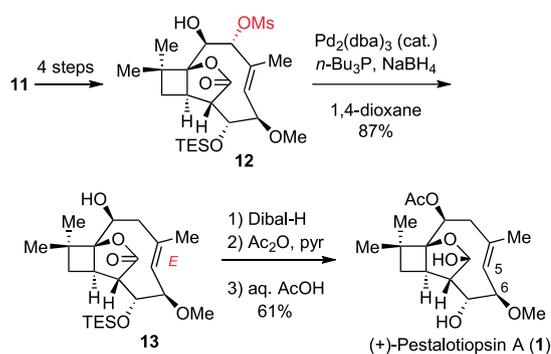


図4 ペスタロチオプシンAの全合成

03 | シトスポロリドAの全合成¹²⁾

シトスポロリドA (**14**) は、2010年にCheらによってチベット高原に生息する菌の培養液から単離された化合物である(図5)¹³⁾。その後、2011年にGeorgeらによって構造が**14**のように訂正された¹⁴⁾。その構造は、先例のない複雑な五環性骨格を有している。本天然物はともに単離されたカリオフィレン型セスキテルペノイドであるフスコアトロールA (**15**) と、CJ-12,373 (**16**) 由来の*o*-キノンメチド中間体**17**とのヘテロDiels-Alder反応によって生合成されていると考えられている。私達は、この生合成仮説に基づく**14**の全合成研究を行った。その目的は、全合成により**14**の構造を完全に確定することと、提唱されているヘテロDiels-Alder反応の妥当性を検証することである。そのためには、まず**15**と**16**を全合成しなければならない。そこで、**15**の合成に同族のペスタロチオプシンA (**1**)の合成経路を利用することとした。

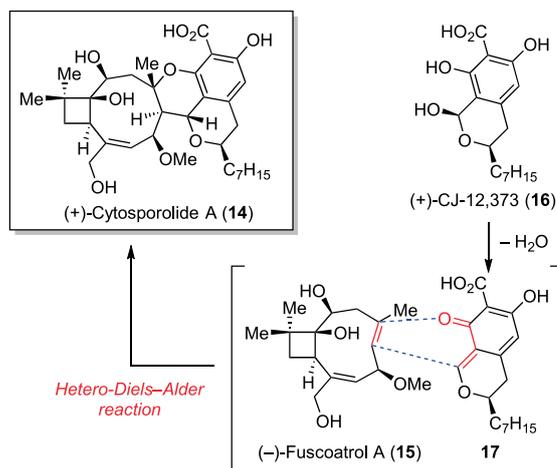


図5 シトスポロリドAの構造と生合成仮説

すなわち、分子内NHTK反応によって得られた**11**からデオキシ化を経て**18**へと誘導し、Dibal-H還元によってヘミアセタール**19**を得た(図6)。これを塩基で処理すると、ラクトールの開環、続く β -脱離が進行し、*E*-選択的に α,β -不飽和アルデヒド**20**が得られた。最後にLuche還元によりフスコアトロールA (**15**)の全合成を完了した。化合物**15**は室温、重クロロホルム中あるいは重トルエン中で二つの配座異性体が観察され、メジャー体が $\beta\alpha$ コンホマーであることをNOE実験により決定した($\beta\alpha:\beta\beta = 3:1$)。

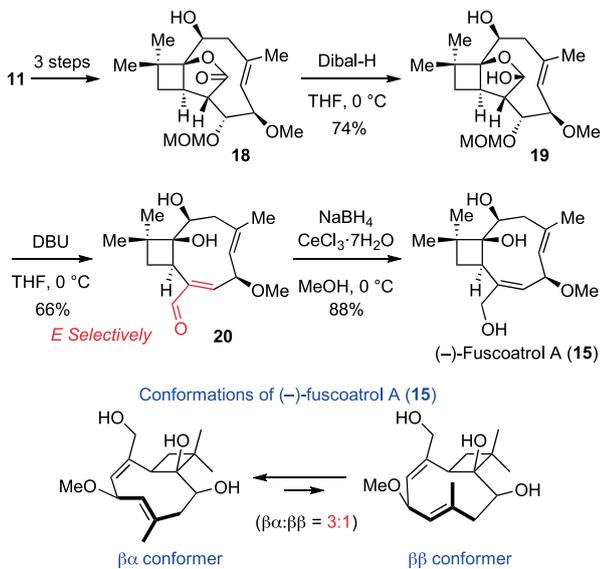


図6 フスコアトロールAの全合成と配座異性体

CJ-12,373 (**16**) はオキサPictet-Spengler反応を鍵として合成したが、紙面の都合上、詳細は割愛させていただく。両セグメントが合成できたので、ヘテロDiels-Alder反応の検討を行った(図7)。その結果、反応が進行するためには**15**のヒドロキシ基を保護する必要があることが判明した。保護体**21**も**15**と同様に二つの配座異性体の存在が認められた($\beta\alpha:\beta\beta = 3:1$)。この**21**と**16**をトルエン溶媒中、100 °Cにて加熱したところ、系内で**16**から*o*-キノンメチド中間体**17**が生成し、**21**とのヘテロDiels-Alder反応が官能基、位置、そして立体選択的に進行し、環化付加体**22**を単一の生成物として得た。本反応では、**21**のマイナー体である $\beta\beta$ コンホマーが**17**の*Re*面から近づいて環化付加が進行したジアステレオマーのみが得られた。立体選択性発現の理由としては、**21**のメジャー体である $\beta\alpha$ コンホマーにおいてメトキシ基が擬エクアトリアルに位置して立体障害となり**17**の接近を妨げたこと($\beta\beta$ コンホマーでは擬アキシアル)、**17**のアルキル側鎖(*n*-ヘプチル基)により*Si*面が立体的に遮蔽されたことが考えられた。最後に二つの保護基を除去し、シトスポロリドA (**14**)の全合成が達成された。このような大きなセグメント同士の反応が極めて高い選択性で進行することは非常に興味深い。本全合成は、生体内でも同様の反応が進行していることを強く示唆し、また、Georgeらの構造訂正を支持する確証を得た。

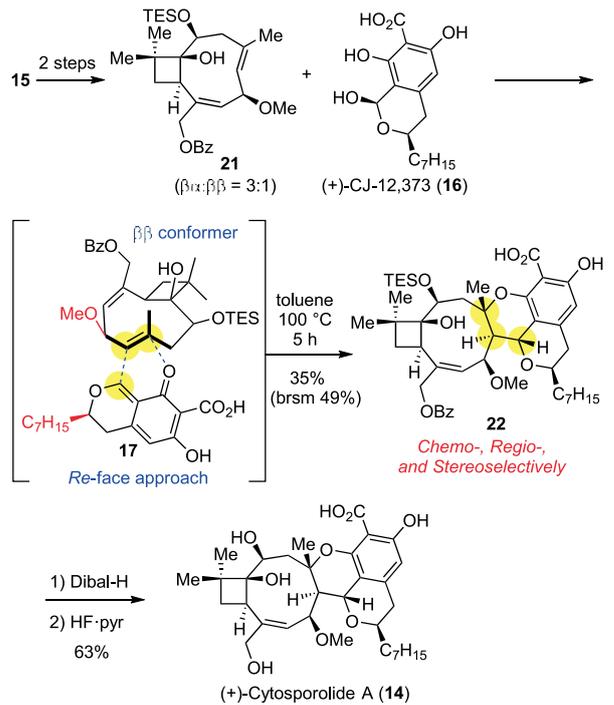


図7 シトスポロリドAの全合成

04 | ビブサンinAの全合成¹⁵⁾

ビブサンinA (**23**) は、1980年に河津により魚毒植物のサンゴジュの葉から単離されたジテルペノイドである(図8)¹⁶⁾。その後、福山らによる精力的な研究によって数多くの同族天然物が単離され、それらの合成研究も活発に行われてきた¹⁷⁾。しかし、11員環ビブサンinAの全合成は、私達が**23**の全合成を達成するまで報告例はなかった。先例のない11員環ビブサンinA骨格の構築をどのように行うか、最初に思い浮かんだのが分子内NHTK反応であった。逆合成解析に示したように、本反応をアリル転位反応と組み合わせることを計画した。すなわち、ヨウ化アルケニルアルデヒド**24**の分子内NHTK反応で11員環を形成し、その後にアリル転位を施すことにより環内三置換オレフィン構築する合成戦略である。その幾何異性は望みの*E*-体が優先されると予想した。さらに結合切断することにより、**24**をいずれもヨウ化アルケニルである上部フラグメント**25**と下部フラグメント**26**に分割した。

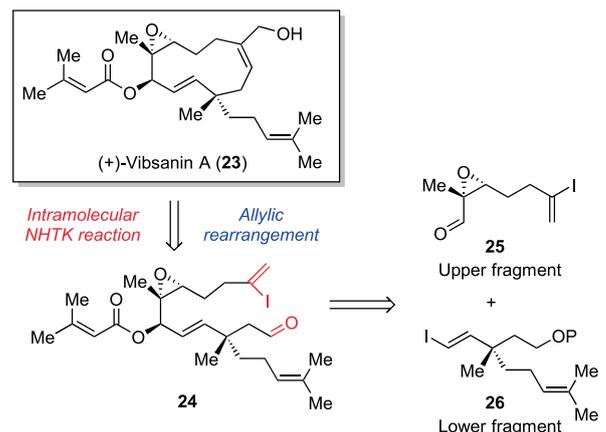


図8 ビブサンinAの構造と逆合成解析

下部フラグメント**26**は不斉四級炭素を含む。立体選択的な不斉四級炭素の構築も、有機合成化学において重要な研究テーマである。私達は、Barbier型アリル化反応を利用した方法を開発した(図9)¹⁸⁾。すなわち、L-グリセルアルデヒド誘導体**27**とゲラニルクロリド**28**を基質に用い、水溶液中で亜鉛によるBarbier型アリル化反応を行うと、 β -キレート制御された6員環遷移状態を経て進行し、ジアステレオ選択的に γ -付加体**29**が得られた。本反応は無水条件を必要とせず、大量スケールにおいても問題なく進行する。さらなる変換によりアルデヒド**30**に導き、高井-内本オレフィン化を行うことで下部フラグメント**26**を合成した。

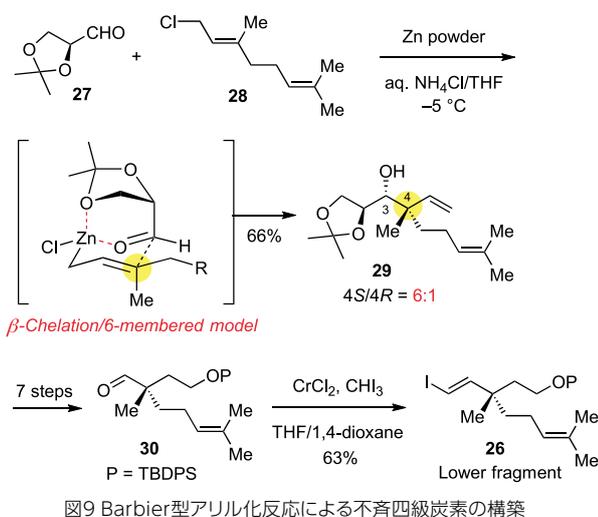


図9 Barbier型アリル化反応による不斉四級炭素の構築

現在では、ゲラニルボロネート**32**を用いたアリルホウ素化反応による不斉四級炭素の立体選択的構築法も見出している(図10)¹⁹⁾。本反応では、Felkin-Anhモデルによって立体選択性が発現するので、Barbier型アリル化反応とは立体化学的に相補的な反応となる。Barbier型アリル化反応では望む4S体を得るためにはL-グリセルアルデヒド誘導体**27**を用いる必要があったが、アリルホウ素化反応の場合はより容易に合成可能なD-グリセルアルデヒド誘導体**31**から出発できた。本反応によって得られたアリル化体**33**より、下部フラグメント**26**への誘導も達成している。

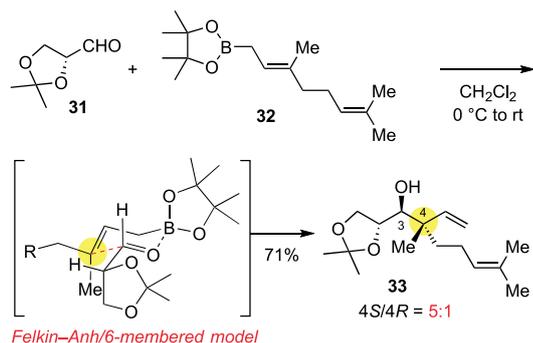


図10 アリルホウ素化反応による不斉四級炭素の構築

上部フラグメント**25**は、Sharpless不斉エポキシ化を用いて合成した。このようにして得られた両フラグメントのカップリングは、**26**をリチオ化した後、**25**と反応させることで行った(図11)。得られたメジャー体**34**のC7位は天然物とは逆の立体配置であったので、3-メチルクロトン酸と光延反応を行い、立体反転を伴ってエステル**35**に導いた。マイナー体の7-エピマーは、脱水縮合により立体保持で**35**へ誘導した。さらなる2工程にて基質**24**とし、分子内NHTK反応を行ったところ、速やかに11員環が形成され、環化体**36**を立体選択的に得た。少量スケールの検討において、試薬を大過剰量用いるとエポキシドが還元的に開環されてしまう副反応が観察されたが、当量を制御することにより環化体**36**のみを高収率(82%)で得ることができた。

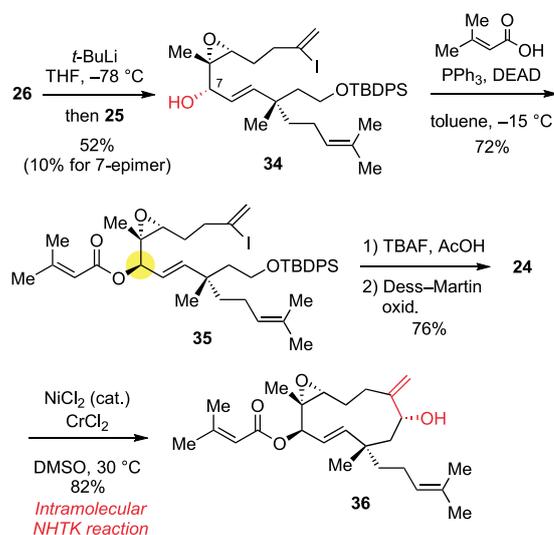


図11 分子内NHTK反応による11員環の構築

残された課題は、アリル転位による環内三置換オレフィンの構築である。分子内NHTK反応によって得られた環化体**36**に対して、*p*-ニトロ安息香酸との光延反応を行ったところ、期待した通りに $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応が優先的に進行し、*E*-選択的に**37**が得られた(図12)。最後に、官能基選択的なメタノリシスによりビブサンin A (**23**)の全合成を達成した。以上のように、分子内NHTK反応、続く光延反応により、**23**が有する11員環骨格を効率良く構築することに成功した。さらに本天然物の誘導体合成を行い、現在では生物系研究室(慶應義塾大学理工学部 清水史郎教授)との共同研究に発展している²⁰⁾。

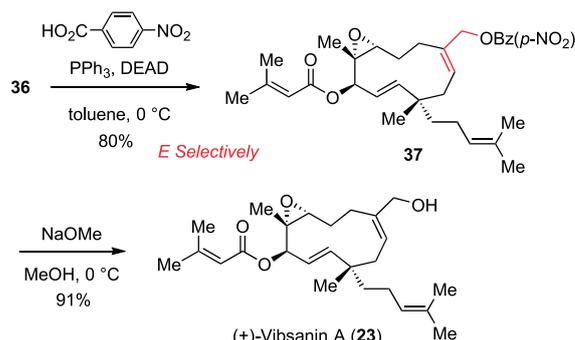


図12 ビブサンin Aの全合成

05 | おわりに

特集

天然物の全合成研究

以上、本稿では分子内NHTK反応を鍵とした私達の天然物合成について述べた。ペスタロチオプシンA (1) の分子と格闘しているときに、9員環が巻いたときの感動は今でも忘れない。筆者にとってNHTK反応は、クロムが遠くにいるアルデヒドを探し出し、引っ張ってきてくれるようなイメージである。現在でも、本反応を鍵として用いた全合成を鋭意検討中である。

最後に、本稿で紹介した研究成果は、参考文献に記載された学生諸氏ならびに吉田圭佑博士(現 名城大学薬学部)の努力によって成し遂げられたものであり、心から感謝いたします。また、ご指導いただきました只野金一 慶應義塾大学名誉教授(現 乙卯研究所研究顧問)に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **99**(9), 3179-3181 (1977).
- 2) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **24**(47), 5281-5284 (1983).
- 3) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **108**(18), 5644-5646 (1986).
- 4) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **108**(19), 6048-6050 (1986).
- 5) A. Gil, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* **117**(12), 8420-8446 (2017).
- 6) K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, U. Morita, S. Kawasaki, K. Tadano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(18), 3426-3429 (2008).
- 7) K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, H. Saegusa, M. Uchida, S. Samejima, K. Tadano, *J. Org. Chem.* **74**(17), 6452-6461 (2009).
- 8) M. Pulici, F. Sugawara, H. Koshino, J. Uzawa, S. Yoshida, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **61**(6), 2122-2124 (1996).
- 9) E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **86**(3), 485-492 (1964).
- 10) Y. Ohtsuka, S. Niitsuma, H. Tadokoro, T. Hayashi, T. Oishi, *J. Org. Chem.* **49**(13), 2326-2332 (1984).
- 11) T. M. Baker, D. J. Edmonds, D. Hamilton, C. J. O'Brien, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(30), 5631-5633 (2008).
- 12) K. Takao, S. Noguchi, S. Sakamoto, M. Kimura, K. Yoshida, K. Tadano, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(50), 15971-15977 (2015).
- 13) Y. Li, S. Niu, B. Sun, S. Liu, X. Liu, Y. Che, *Org. Lett.* **12**(14), 3144-3147 (2010).
- 14) J. T. J. Spence, J. H. George, *Org. Lett.* **13**(19), 5318-5321 (2011).
- 15) K. Takao, K. Tsunoda, T. Kurisu, A. Sakama, Y. Nishimura, K. Yoshida, K. Tadano, *Org. Lett.* **17**(3), 756-759 (2015).
- 16) K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **44**(6), 1367-1372 (1980).
- 17) Y. Fukuyama, M. Kubo, T. Esumi, K. Harada, H. Hioki, *Heterocycles* **81**(7), 1571-1602 (2010).
- 18) K. Takao, T. Miyashita, N. Akiyama, T. Kurisu, K. Tsunoda, K. Tadano, *Heterocycles* **86**(1), 147-153 (2012).
- 19) A. Sakama, Y. Nishimura, Y. Motohashi, K. Yoshida, K. Takao, *Tetrahedron* **72**(35), 5465-5471 (2016).
- 20) W. Matsuki, S. Miyazaki, K. Yoshida, A. Ogura, Y. Sasazawa, K. Takao, S. Simizu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**(19), 4536-4539 (2017).