

自己評価報告書

平成23年 5月12日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008~2011

課題番号：20310137

研究課題名 (和文) 化学合成を基盤とした生物活性天然物の分子科学的研究

研究課題名 (英文) Studies on Molecular Science of Biologically Active Natural Products Based on Chemical Synthesis

研究代表者

森本 善樹 (MORIMOTO YOSHIKI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：90244631

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：生物活性分子の設計・合成、化学合成

1. 研究計画の概要

(1)細胞毒性トリテルペンポリエーテル (オキサスクアレノイド) の連続的カスケード型環化反応によるバイオミメティック合成については対象となる分子がトリテルペンポリエーテルであるということから、事実及び仮説も含めてこれまでにわかっている生合成を参考に我々独自の仮説を立て合成計画を立案した。この研究を皮切りに未開拓のトリテルペンポリエーテルの真の生合成に迫る。

(2)分光学的手法では全立体構造の決定が困難なオキサスクアレノイドの化学合成的手法による全立体構造解明を目指し、トリテルペンポリエーテルオマエザキアノール、カリクラドール、イソデヒドロチルシフェロールの化学合成を行う。

(3)ハウアミンの合成については有機金属化学を効果的に用い、高効率的に新奇骨格を構築する計画を立案した。最初に全合成ルートを完成させた後、構造活性相関、分子プローブとしての活用等を展開するため誘導体合成を行う計画である。

2. 研究の進捗状況

(1)細胞毒性オキサスクアレノイドの連続的カスケード型環化反応によるバイオミメティック合成については、モデル実験で確立した合成方法を用いてテウリレンの仮想生合成前駆体スクアレントラエポキシドを立体選択的に合成することに成功した。この基質をモデル実験で見いだしたカスケード型オキサ環化の反応条件 THF/H₂O = 9:1 中触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸で処理したところテウリレンが 28%の収率で得られることがわかり、仮想生合成経路を化学的に

再現することに成功している。

(2)分光学的手法では全立体構造の決定が困難なオキサスクアレノイドの化学合成的手法による全立体構造解明研究では、紅藻 *Laurencia omaezakiana* Masuda から単離された THF 環が 4 つ連結したオマエザキアノールの光学活性体を全合成することに成功し、不明であった絶対配置を決定した。紅藻 *Laurencia viridis* から単離された強力な細胞毒性を有するイソデヒドロチルシフェロールについては、左右両フラグメントの立体選択的合成法を開発し、両フラグメントのカップリングを検討している。カリクラドールについても BCDE 環部分の合成法については、ある程度めどがついている。

(3)ハウアミンの合成については従来の合成ルートの改良を行い、特徴的な骨格構造であるほとんど例のない C26 位のジアリール置換不斉 4 級炭素と Bredt 則に反する橋頭位二重結合 (C2=C25) を含むインデノテトラヒドロピリジン骨格のジアステレオ選択的な合成法を確立することができた。具体的には、C26 位のジアリール置換不斉 4 級炭素を、4-メトキシピリジンから位置選択的に調製したジヒドロピリドンのパラジウム触媒分子内 α -C-アリール化反応により高ジアステレオ選択的に構築することに成功した。さらにその生成物のビニローグスイミド官能基をトシルヒドラジドにより一段階で直接二重結合に変換する反応も新たに見だし、ハウアミン B のインデノテトラヒドロピリジン骨格の効率的合成を達成している。

3. 現在までの達成度

③やや遅れている。

(理由) 項目 2 の研究の進捗状況に記述した

ように、(1)、(2)についてはおおむね順調に進展している。ただ(3)のハウアミンの合成に関して当初計画していた合成ルートの変更を余儀なくされる等の理由により計画通りに進んでいないため、全体としては当初研究目的の達成度がやや遅れていると思われる。

4. 今後の研究の推進方策

(1)カスケード型オキサ環化反応に必要なスクアレンのポリエポキシド前駆体の立体選択的かつ効率的な調製方法は、昨年度合成法を確立したテウリレンの仮想生成前駆体スクアレンテトラエポキシドの方法論を用いて可能であると思われるので、他のポリエーテルオマエザキアノール、グラブレスコール、エケベリンD₄等においても同様に仮想生成前駆体スクアレンポリエポキシドを調製し、カスケード型オキサ環化の反応条件 (THF/H₂O = 9:1 中触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸) を試す予定である。

(2)イソデヒドロチルシフェロールの全立体構造決定の問題は、昨年度左右両フラグメントの立体選択的合成法を開発したので、本年度はこれら両フラグメントのカップリングを行いイソデヒドロチルシフェロールの化学合成を完成し、天然物との比較検討により全立体構造を決定する計画である。カリクラドールのA環の合成法を検討する。

(3)ハウアミンの合成については、昨年度開発したハウアミンBのインデノテトラヒドロピリジン骨格の効率的合成法において、C17位の不斉炭素の導入を、4-メトキシピリジンから誘導される不斉補助基を用いたアシルピリジニウム塩へのジアステレオ選択的求核付加反応により行い、不斉合成法の開発を行う計画である。そして最終的に全合成ルートを確認する。

5. 代表的な研究成果

(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9件)

① Takeshi Tanaka, Hiromi Inui, Hiroshi Kida, Takeshi Kodama, Takuya Okamoto, Aki Takeshima, Yoshimitsu Tachi, and Yoshiki Morimoto, Diastereoselective Synthesis of the Indeno-Tetrahydropyridine Core Bearing a Diaryl-Substituted Stereogenic Quaternary Carbon Center of Haouamine B, *Chem. Commun.*, 47, 2949-2951, 2011, 査読有

② Miyabi Hirashima, Kazuomi Tsuda, Toshiyuki Hamada, Hiroaki Okamura, Tatsuhiko Furukawa, Shin-ichi Akiyama, Yusuke Tajitsu, Ryuji Ikeda, Masaharu

Komatsu, Matsumi Doe, Yoshiki Morimoto, Motoo Shiro, Rob W. M. van Soest, Kaoru Takemura, and Tetsuo Iwagawa, Cytotoxic Isomalabricane Derivatives and a Monocyclic Triterpene Glycoside from the Sponge *Rhabdastrella globostellata*, *J. Nat. Prod.*, 73, 1512-1518, 2010, 査読有
③ Yoshiki Morimoto, Tatsuya Okita, and Hitomi Kambara, Total Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of (+)-Omaezakianol, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 48, 2538-2541, 2009, 査読有

④ Yoshiki Morimoto, The Role of Chemical Synthesis in Structure Elucidation of Oxasqualenoids, *Org. Biomol. Chem.*, 6, 1709-1719, 2008, 査読有

⑤ Yoshihide Matsuo, Minoru Suzuki, Michio Masuda, Toshiyuki Iwai, and Yoshiki Morimoto, Squalene-Derived Triterpene Polyethers from the Red Alga *Laurencia omaezakiana*, *Helv. Chim. Acta*, 91, 1261-1266, 2008, 査読有

[学会発表] (計24件)

① Takeshi Tanaka, Synthetic Studies on Haouamines, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, December 19, 2010, Honolulu (USA)

② 森本善樹、スクアレン由来トリテルペンポリエーテルの全合成と立体化学、住友化学講演会、2009年9月11日、住友化学株式会社農業化学品研究所(宝塚)

③ 森本善樹、NMR+有機合成 → 全立体構造解明、有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」、2009年9月3日、大阪科学技術センター(大阪)

[図書] (計1件)

① 森本善樹他、化学同人、天然物の全合成 2000-2008 (日本)、2009、12-13, 218-219

[その他]

ホームページ

<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/org2/org2j.html>