

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月25日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550098

研究課題名（和文） 神経成長因子活性・抗菌活性を有する複素環式アロイソプレノイドの不斉全合成

研究課題名（英文） **Asymmetric Total Synthesis of Heterocyclic Aroisoprenoids with Neuritogenic, Antibacterial, and Antifungal Activities**

研究代表者

井上 誠一（INOUE SEIICHI）

横浜国立大学・環境情報研究院・特任教授

研究者番号：90017939

研究成果の概要（和文）：新規の骨格構造を有する生理活性イソプレノイドである Stachybotrin A, B, C の不斉全合成について研究した。当初計画した三環式母核構造を構築した後に側鎖構造を付加する合成経路は、立体障害と思われる原因で実現ができず、合成戦略を変更して試行錯誤の結果、最終的に、三環式母核構造を構築した後に当初計画とは異なる側鎖構築法を用いることにより3種類の化合物の共通中間体を経て、Stachybotrin A の前駆体のジアステレオ選択的合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：Asymmetric total synthesis of bioactive isoprenoids, stachybotrin A, B, and C having new skeletal structure has been investigated. Originally planned synthetic strategy, i. e., the first construction of tricyclic core structure followed by the addition of the side-chain structure, proved to be unpromising because of steric hindrance, therefore the synthetic pathway has been modified and, after tremendous trial and error, the diastereoselective synthesis of the precursor of stachybotrin A has been finally achieved via the common synthetic intermediate for stachybotrin A, B, and C by applying another method for the construction of the side-chain structure after prior construction of the tricyclic core structure.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,900,000	1,170,000	5,070,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・反応、有機合成化学、生理活性天然物、アロイソプレノイド

1. 研究開始当初の背景

(1) 最近 *Stachybotrys* 菌株から抗菌活性の Stachybotrin A (**1a**) および B (**1b**)、また別の *Stachybotrys* 菌株から神経成長因子活性物質 NG-121 (**2**) および Stachybotrin C (**1c**) が単離されたことが報告された。これ

らは共通して3位にヒドロキシル基を有する新しいタイプの複素三環式アロイソプレノイド化合物であり、その特異な構造と生理活性に関心が持たれている。

(2) 我々は**1**の類縁化合物である**2**の母核をどのように合成するかを検討を行い、[2,3]シグマトロピー転位の手法を用いて、3,5-ジヒドロキシベンズアミドへ2,3-ジヒドロキナルキル基を導入した後にピラン環及びラクタム環を構築し目的の三環式骨格の構築に成功した (Synlett, 2006)。さらにファルネシル骨格を有するジヒドロキナルキル基を導入することで、NG-121(**2**)の光学活性体の全合成に成功した。

(3) しかしこの方法ではアミドアルキル基を嵩高くして立体障害を大きくしても、位置異性体の生成を避けることは不可能であった。そこで**1**の合成においては、ラクタム環を先に構築した後にピラン環を構築する方法について検討し、Mannich 反応と Claisen 転位を経由する高選択的方法を見出した (Chem, Commun., 2006)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我々が開発した *o*-グリンジルフェノールの酸触媒閉環反応を基盤として、これら新しいタイプのアロイソプレノイドの縮合複素三環式骨格の位置及び立体選択的合成法を確立し、これに基づいて生理活性天然物**1**の全合成を達成して、絶対立体構造を決定すること、さらに、これらの合成手法を基盤として天然物及び類似化合物の合成が可能であることを示すことであり、もってアルツハイマー病等の難治疾患への有効な新規治療薬の創出に貢献することである。

3. 研究の方法

本研究の合成目標化合物**1**は従来全く合成研究が行われておらず、中間原料化合物でさえ全く文献に登場しないものである。そこで、標的の3つの類似化合物を一つの共通合成中間体から合成する基本方針のもと、容易に入手可能な3,5-ジヒドロキシ安息香酸を出発化合物と決めて、当初計画に沿って合成研究を進めた。各段階では反応条件を詳細に予備調査し、実際の実験結果を分析した上で反応条件の最適化を行うという手順の繰り返しで研究を進めた。しかし必ずしも期待したようには反応が進行しない場面に度々遭遇した。そこで随時合成経路を見直し、よりの確に標的化合物に到達できるように合成計画を変更した。具体的な方法については次の「研究成果」の項に詳述する。

4. 研究成果

(1) 基本合成反応の開拓

① 芳香環への三置換アリル基の立体特異的導入法の開拓

イソプレノイドクロマン骨格を構築する上でフェノールへの三置換アリル基の導入は必須の合成ステップである。当初第3級アリルエーテルの Claisen 転位を用いたが、反応の立体選択性が十分でなく、生成した立体異性体の分離も極めて困難であった。そこで、先ずハロ基を導入し、Mg 化合物によってハロゲン-メタル交換を行ない、アリル型ハロゲン化合物とカップリングを行なう方法を考案して実験したところ、目的のアリル基を立体特異的に導入することに成功した。一部の官能基は保護する必要があるが、エステル基は反応に支障がないことを確認した。

② Stachybotrin類の共通合成中間体の合成法検討

当初 3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体から、イソインドール環構築、Claisen 転位による不飽和炭素鎖導入、ピラン前駆体の構築に成功したが、上記検討の結果を応用し、イソインドール環構築の後、カップリング反応により炭素鎖の導入に成功した。引き続き環化反応について検討したところ、各種反応条件を用いても目的どおりのクロマン骨格の構築は不可能であった。そこで骨格構築の順序を変更することとし、3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体からクロマン骨格の構築に成功した。引き続きラクタム環を構築する合成経路について検討した結果、目標とする共通合成中間体の創製に成功した。

③ クロマン骨格構築法の検討

上記の環化反応では環化の方向性が問題となった。そこで環化前駆体のエポキシドに不飽和基を導入してクロマン構築を優先させることを計画して検討を行ったが、目的の不飽和アリル基を導入する反応が極めて低収率のため、環化反応の十分な検討が果たせなかった。

(2) アルコキシケトンを受容体とする Wittig 反応による側鎖構築の検討

① 共通合成中間体を活用する stachybotrin A (**1a**) または B (**1b**) の合成検討

最終目的天然物はベンゼン環、ピラン環、ラクタム環を含む三環式であるが、3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体からクロマン骨格の構築に成功した。引き続きラクタム環を構築する段階について検討した結果、目標とする共通合成中間体の創製に成功した。ところが、この中間体を用いて Wittig 反応により側鎖構築を目指したが、反応は全く進行せず、目的化合物を得ることはできなかった。この原因として考えられる点は、ラクタム環構造が Wittig 反応の立体障害になっていることである。

② イソプレノイド側鎖構築を優先させた経路による stachybotrin A または B の合成検討

当初の合成計画ではラクタム環構造を合成経路の早い段階で構築した後にイソプレノイド側鎖を構築するという考え方をとったが、これを改めて、早い段階でイソプレノイド側鎖を構築し、後にラクタム環構造を構築して全合成を達成する経路について、可能性を検討することとした。上記の検討で得られたクロマン骨格化合物に対して、先に Wittig 反応を適用したが、やはり反応は全く進行せず、目的化合物を得ることはできなかった。従って原因はラクタム環構造の立体障害ではないと考えられる。そこで、Wittig 反応の適用方法を改めて、クロマン骨格化合物をアルデヒド体とし、側鎖構成成分をリン化合物とする Ando 法により側鎖構築を検討したところ、目標とする合成中間体の創製に成功した。

(3) Ando 法 Wittig 反応による側鎖構築を経由する全合成の検討

① イソプレノイド側鎖構築を優先させた経路による stachybotrin 共通骨格の合成検討

当初の合成計画ではラクタム環構造を合成経路の早い段階で構築した後にイソプレノイド側鎖を構築するという考え方をとったが、これを改めて、早い段階でイソプレノイド側鎖を構築し、後にラクタム環構造を構築して全合成を達成する経路について、実現可能性を検討した。二環式クロマン骨格化合物をアルデヒド体とし、側鎖構成成分をリン化合物とする Ando 法により側鎖構築を検討したところ、目標とする合成中間体の創製に成功した。さらにラクタム環構造を付加的に構築するために芳香環の臭素化を試みたが、脂肪族不飽和側鎖への臭素化が優先して起り、ラクタム環構築は達成できなかった。

② ラクタム環構築を優先させた経路による stachybotrin 共通骨格の合成検討

脂肪族不飽和側鎖を構築した後にラクタム環構築を行うことは非常に困難であるので、側鎖構築を行う直前にラクタム環を構築する経路について再度検討した結果、側鎖構成成分をリン化合物とする Ando 法を用いた Wittig 反応により側鎖構築を達成することができた。これにより、stachybotrin 共通骨格の構築に成功した。

③ Stachybotrin A (1a) のジアステレオ選択的合成

上記の stachybotrin 共通骨格の合成に成功したことを受け、不飽和脂肪族側鎖上のアルコキシカルボニル基を還元することにより Stachybotrin A の官能基保護体のジアステレオ選択的全合成に成功した。これを脱保護することにより Stachybotrin A (1a) が得られることは容易に推定できるので、実質的に Stachybotrin A の全合成が達成されたことを意味するものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計6件)

- ① 井上誠一、藤本峻也、松本真典、星野雄二郎、本田清、二環式クロマンを経由した三環式化合物 Stachybotrin の全合成研究、第62回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム)、2011年11月26日、新潟大学工学部(新潟県新潟市)
- ② 星野雄二郎、西村豪剛、本田清、井上誠二、光学活性環状ヒドロキサム酸配位子の合成と*o*-アリルフェノールの不斉エポキシ化反応、第55回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2011年11月20日、筑波大学つくばキャンパス(茨城県つくば市)
- ③ 井上誠一、藤本峻也、松本真典、星野雄二郎、本田清、二環式クロマンを経由した三環式化合物 Stachybotrin 類の合成研究、第54回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2010年10月23日、山梨大学甲府キャンパス(山梨県甲府市)
- ④ 井上誠一、水島浩平、松本真典、本田清、星野雄二郎、三環式骨格を有するイソプレノイドクロマン Stachybotrin 類の合成研究、日本化学会第90春季年会、2010年3月28日、近畿大学本部キャンパス(大阪府東大阪市)
- ⑤ 星野雄二郎、三宅晋平、本田清、井上誠二、環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化を経由した不斉クロマンの合成、2009年11月8日、奈良先端科学技術大学院大学(奈良県生駒市)
- ⑥ 井上誠一、松本真典、水島浩平、星野雄二郎、本田清、三環式イソプレノイドクロマン Stachybotrin 類の合成-三環式骨格の構築-、第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2009年11月8日、奈良先端科学技術大学院大学(奈良県生駒市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 誠一 (INOUE SEIICHI)

横浜国立大学・環境情報研究院・特任教授
研究者番号：90017939

(2) 研究分担者

本田 清 (HONDA KIYOSHI)

横浜国立大学・環境情報研究院・准教授

研究者番号：60231578
星野 雄二郎 (HOSHINO YUJIRO)
横浜国立大学・環境情報研究院・特別研究
教員
研究者番号：70359701

(3) 連携研究者
()

研究者番号：