

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25年 6月11日現在

機関番号：32659

研究種目：「若手研究（B）」

研究期間：2010～2013

課題番号：22790021

研究課題名（和文）新規ヘキサヒドロクマリン骨格を有する海産天然物の効率的な不斉合成法の開発

研究課題名（英文）Development of efficient asymmetric synthetic method for marine natural products contained novel hexahydrocoumalin skeleton

研究代表者

小林 豊晴（KOBAYASHI TOYOHARU）

東京薬科大学・生命科学部・助教

研究者番号：40570883

研究成果の概要（和文）：新規ヘキサヒドロクマリン骨格を有する海洋産ジテルペノイド、キツンゴライドBの合成研究を行った。出発物質である3-メチル-2-ブテン-1-オールから3段階の変換により誘導したアルデヒドに対し、亜鉛とブromo酢酸エチルを用いたレフォルマトスキー反応を行った。その結果アルデヒド部位への求核攻撃に続き、環化、脱離反応も同時に進行し、不飽和ラク톤を1段階で得た。続いて1,4-付加反応と閉環メタセシス反応を鍵反応とすることでトランス型二環性ラク톤を得ることに成功した。現在、ヘキサヒドロクマリン骨格部位の構築に向け検討を行っている。

研究成果の概要（英文）：Synthetic study of marine diterpenoid, kitungolide B, contained novel hexahydrocoumalin skeleton was occurred. Reformatsky reaction with zinc, ethyl bromoacetate and aldehyde compound, which obtained the 3-methyl-2-buten-1-ol via three steps, was carried out. As the results, the nucleophilic attack to the aldehyde moiety, cyclization and elimination reactions were proceeded simultaneously, the desired unsaturated lactone was obtained. The 1,4-addition to the unsaturated lactone followed by ring closing metathesis was provided trans-fused bicyclic lactone compound. Further study of the construction of hexahydrocoumalin skeleton is now on going.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学、化学系薬学・合成化学

キーワード：生理活性物質・海洋産テルペノイド・全合成

1. 研究開始当初の背景

(1) 海洋生物は非常に多くの種が存在し、そ

れぞれの種の生態は大きく異なるため、陸棲生物とは全く異なった未知の化合物がその

生体内に存在している可能性が高い。実際に、海洋生物から多くの新規化合物が発見され、さらに興味深い生理活性が多数報告されている。これらの化合物は医薬品の観点から重要視され、医薬品のリード化合物として注目されている。

(2) キツンゴライド類は 2004 年にカーシュマンらによりケニア近海に生息する新種の軟体サンゴから単離、構造決定された 3 環構造を有する新規ジテルペノイドである。これらの化合物はこれまでに例のない新規ヘキサヒドロクマリン骨格を有しており、有機合成化学的にも興味深い構造であるため、多くの全合成研究が進んでいるものと考えられるが未だ全合成の報告例はない。

(3) キツンゴライド類は単離された量が微量であったため、その絶対立体化学は決定されておらず、また詳細な生理活性試験も行われていない。これらの化合物はこれまでに例のない新規ヘキサヒドロクマリン骨格を有しており、どのような生理活性を示すか興味を持たれる。

2. 研究の目的

(1) 一般に有機化合物の構造決定および詳細な生理活性試験を行うためには、一定量の試料の供給が必要となる。しかしながらキツンゴライド類は海洋サンゴから単離されており、量的な供給を行うには貴重なサンゴを大量に必要とするため困難である。そこでキツンゴライド類の化学合成による量的供給を目的に全合成研究を行うこととした。

(2) 全合成研究を行うにあたり、キツンゴライド類の中でもキツンゴライド B に注目することとした。キツンゴライド B はヘキサヒドロクマリン骨格に δ ラクトンがトランス型に縮環した三環性骨格と δ ラクトン環上にジエンからなる側鎖を持つ興味深い構造を有している。このように特徴的な構造を有する化合物を効率良く合成するためには、既存の方法論を用いるだけでなく新たな方法論の開発が必要となる。そこで効率的にキツンゴライド B を全合成するための新規合成方法論の開発も目的の一つとする。

(3) まずラセミ体での全合成を行い、合成経路を確立するとともに、キツンゴライド B の提出構造式が正しいか確認する。その後不斉合成へと展開し、キツンゴライド B の絶対立体化学の決定を行うことを目的の一つとする。

(4) 全合成したキツンゴライド B の生理活性試験を行う。もしキツンゴライド B になら

かの興味深い生理活性があれば、誘導体合成を行い、構造活性相関研究を行うと共に天然物よりも活性の高い誘導体の合成を目指す。

3. 研究の方法

(1) キツンゴライド B を合成するにあたり、まずヘキサヒドロクマリン骨格を含む三環性骨格部位を構築し、その後 A 環上に側鎖部位を導入する経路を設定した(図 1)。三環性骨格部位は、まず AB 環に相当するトランス型二環性ラク톤を構築した後、最後に C 環を構築することで合成することとした。二環性ラク톤は A 環に相当する不飽和ラクトンに対する 1,4-付加反応と続く閉環メタセシス反応により合成することとした(図 2)。

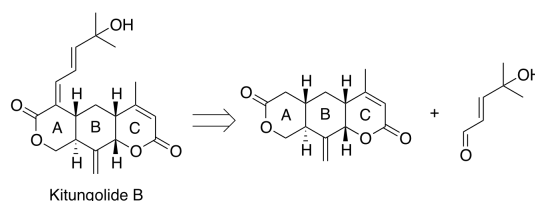


Figure 1.

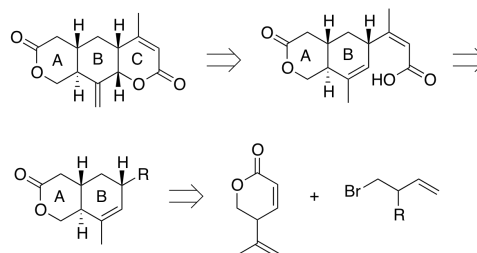


Figure 2.

(2) 不斉合成への展開は A 環に相当する不飽和ラクトンに光学活性体として合成することで行うこととした。すなわち、不飽和ラクトンの原料となるジオールに対して、酵素または不斉触媒を利用したモノアセチル化を行い、光学活性体としてモノアセチル体を得た後、不飽和ラクトンへと誘導する予定である。不飽和ラクトンからはラセミ体合成において確立した経路を踏襲することで、キツンゴライド B の不斉合成が達成できるものと考えている(図 3)。

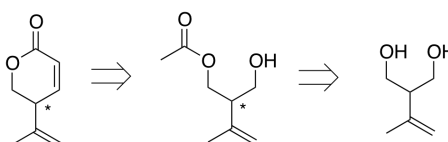


Figure 3.

4. 研究成果

(1) まず A 環に相当する不飽和ラクトンの合

成を行った。3-メチル-2-ブテン-1-オールを出発原料とし、パラホルムアルデヒドとのエン反応を行い、ジオールとした。続いてモノアセチル化、アルデヒドへの酸化と続くプロモ酢酸エチルとのレフォルマトスキー反応を行うことで不飽和ラクトンを合成することに成功した(図 4)。

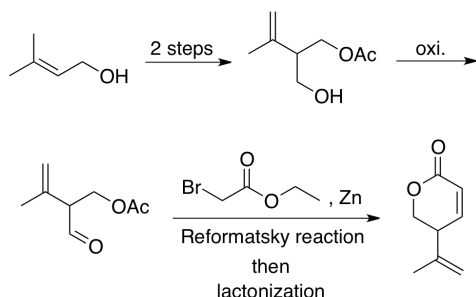


Figure 4.

(2) B 環は不飽和ラクトンに対する 1,4-付加反応と続く閉環メタセシス反応により構築することとした。まず C 環構築のための足掛かりとなる置換基を有する求核剤を用い、1,4-付加反応を行ったが目的の付加体を得ることは出来なかった。そこでブテニル基の導入を試みたところ、目的の付加体を望むトランス型で立体選択的に得ることが出来た。続いて閉環メタセシス反応を行い AB 環に相当するトランス型 2 環性ラクトンを合成することに成功した(図 5)。

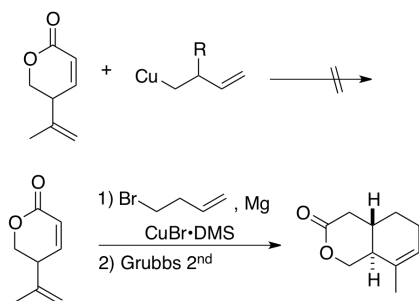


Figure 5.

(3) 2 環性ラクトンに対して C 環構築の足掛かりとなる官能基の導入と C 環構築の検討を行った。すなわち、2 環性ラクトンのアリル位選択的に酸化を行い不飽和ケトンへと変換した。得られた化合物のケトン部位をトリフラートへと変換した後、スティレカップリングを行い、C 環構築に必要な炭素数を有する側鎖の導入に成功した。現在 C 環構築へ向けて検討を行っている(図 6)。

(4) キツンゴライド B の合成研究において確立した 2 環性トランス型ラクトン合成法の有用性を示すため、海洋産天然物ゼニオライド I の合成研究へと展開した。

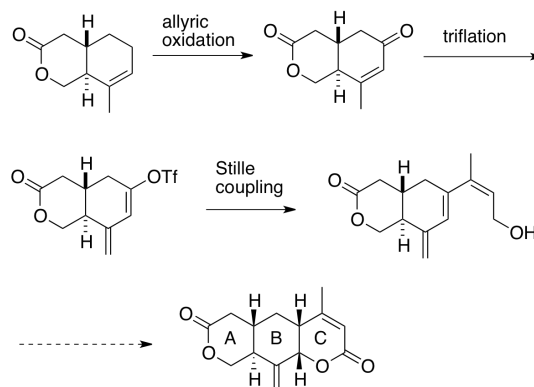


Figure 6.

(5) またキツンゴライド B の合成研究の際得られた閉環メタセシス反応に関する知見を利用し、スピロカルカゾン、プレシルフィパーホラノール、インドキサマイシン F の合成研究を行った。

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)

[雑誌論文] (計 3 件)

① Hideki Abe, Akimi Sato, Toyoharu Kobayashi, and Hisanaka Ito, Concise Total Synthesis of Spirocurcasone, *Org. Lett.*, 査読有、Vol. 15、2013、pp. 1298-1301

DOI:

② Hideki Abe, Naoki Fukazawa, Toyoharu Kobayashi, and Hisanaka Ito, Indium chloride mediated chlorolactonization: Construction of chlorinated lactone fragments, *Tetrahedron*, 査読有、Vol. 69、2013、pp. 2519-2523

DOI:

③ Toyoharu Kobayashi, Hidenori Shiroy, Hideki Abe, and Hisanaka Ito, Synthetic Study of Presilphiperfolan-8-ol: Construction of the Tricyclo[5.3.1.0^{4,11}]-undecane Framework Utilizing Intramolecular Aldol Condensation and McMurry Coupling, *Chemistry Letters*, 査読有、2013、in press

DOI:10.1246/cl.130394

[学会発表] (計 1 2 件)

① 城井秀憲, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, Presilphiperfolanol の合成研究 日本薬学会第 131 年会 2011 年 3 月 静岡

② 城井秀憲, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, Presilphiperfolanol の不斉合成研究 日本薬学会第 132 年会 2012 年 3 月 札幌

③ 小林豊晴, 森口陽介, 阿部秀樹, 伊藤久央, カドミウム識別型新規二波長性蛍光分子

の開発 日本薬学会第132年会 2012年3月 札幌

- ④ 山下聡淑, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, Claisen 転位反応を利用した Indoxamycin Fの合成研究 第56回日本薬学会関東支部大会 2012年10月 東京
- ⑤ 小林豊晴, 城井秀憲, 阿部秀樹, 伊藤久央, 特異な三環性骨格を有するセスキテルペン Presilphiperfolanol の不斉合成研究 第56回日本薬学会関東支部大会 2012年10月 東京
- ⑥ Sayo Yamashita, Toyo Haru Kobayashi, Hideki Abe, and Hisanaka Ito, Synthetic Study of Indoxamycin F Using Claisen Rearrangement, The 11th International Symposium on Advanced Technology, 2012年10月 東京
- ⑦ Akimi Sato, Hideki Abe, Toyo Haru Kobayashi, and Hisanaka Ito, Total Synthesis on ent-Spirocurcasone, The 11th International Symposium on Advanced Technology, 2012年10月 東京
- ⑧ Toyo Haru Kobayashi, Hidenori Shiroy, Hideki Abe, and Hisanaka Ito, Synthetic Study of Presilphiperfolan-8-ol, The 11th International Symposium on Advanced Technology, 2012年10月 東京
- ⑨ 佐藤朗見, 阿部秀樹, 小林豊晴, 伊藤久央, トウダイグサ科植物由来 spirocurcasone の合成研究 第38回反応と合成の進歩シンポジウム 2012年11月6日 東京
- ⑩ 山下聡淑, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, 新規三環性ポリケチド indoxamycin F の合成研究 日本薬学会第133年会 2013年3月 横浜
- ⑪ 小林豊晴, 高橋直人, 阿部秀樹, 伊藤久央, 新規ヘキサヒドロクマリン骨格を有する kitungolide B の合成研究 日本薬学会第133年会 2013年3月 横浜
- ⑫ 佐藤朗見, 阿部秀樹, 小林豊晴, 伊藤久央, (+)-Spirocurcasone の全合成 日本薬学会第133年会 2013年3月 横浜

[その他]

ホームページ

<http://logos.ls.toyaku.ac.jp/Life-Science/lbc-11/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 豊晴 (KOBAYASHI TOYOHARU)

東京薬科大学・生命科学部・助教

研究者番号：40570883