

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009 ~ 2010

課題番号：21790019

研究課題名(和文) Conia-ene 型環化を鍵とする新規有機合成戦略の確立

研究課題名(英文) Development of new synthetic methodology based on Conia-ene type cyclization

研究代表者 高橋 圭介 ( Keisuke Takahashi )

長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：60380854

研究成果の概要(和文)：

オームラリドの全合成に関しては、研究計画に掲げた合成計画に従い、Conia-ene環化の基質となるアミド体を合成し、トルエン中、触媒量の $\text{In}(\text{OTf})_3$ とともに加熱したところ、基質の光学純度を完全に保ったまま、望む環化体を得ることに成功した。このもののオゾン酸化とそれに続く $\text{NaBH}_4$ による還元的後処理により、水酸基が導入された水酸基を導入し、シリル化、エステルの還元を経て鍵中間体の合成に成功した。一方、シナトリンに関しては、光学活性な (S)-but-3-yne-1, 2-diolの1位ベンジル化体のO-H挿入によるマロン酸単位の導入により得られる基質に対して、トルエン中、触媒量の $\text{In}(\text{OTf})_3$ とともに加熱したところ、ほぼ定量的に所望の環化体が得られた。続くジヒドロキシル化とラクトン化により連続する4級中心を立体選択的に構築し、メチルエステルの藤澤還元、アセトニド化、ラクトンのDIBAL還元により、ラクトール体をエピマー混合物として得た。このものに、1-bromoundecaneより調製したリンイリドとの Wittig 反応を行い、アルキル長鎖を導入した。一級水酸基を酸化後、メチルエステルへと変換し、オレフィン部の接触還元、脱アセトニド化、酸化、エステル化を経て、シナトリンの全炭素骨格を有する鍵中間体に到達した。現在、THF環の酸化による $\gamma$ ラクトンの合成と脱保護を検討中である。又、今後はシナトリンC3及びC1の全合成を達成した後、スピロラクトン構築法を検討後、シナトリンA、シナトリンBの合成も検討する計画である。

研究成果の概要(英文)：

The key intermediate for the synthesis of omuralide was obtained via conia-ene cyclization followed by ozonolysis, reduction with  $\text{NaBH}_4$ , silylation, and stereoselective reduction of geminal esters. Synthetic study on cinatrin C1 was investigated starting from 1-benzyl oxy-(S)-but-3-yne-2-ol. O-H insertion by diazo malonic ester and following Conia-ene reaction gave Key THF ring intermediate. Dihydroxylation followed by lactone formation, stereoselective reduction of geminal ester, DIBAL reduction and Wittig reaction gave crucial crucial intermediate. Formation of lactone ring by oxidation of THF ring is under investigation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21年度	1,600,000	480,000	2,080,000
22年度	1,700,000	510,000	2,210,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

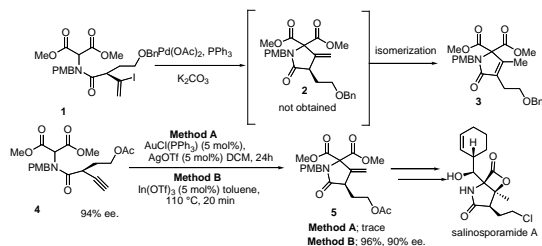
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：  
薬学・化学系薬学

キーワード：  
Conia-ene,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ , シナトリン、オームラリド、全合成

## 1. 研究開始当初の背景

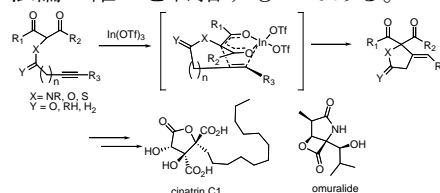
21世紀の今日、科学技術、社会の高度化に伴い、医薬、農薬、機能性材料等の研究開発における中核的役割を担う有機合成化学という「ものづくり」に関して一層の効率性、多様性が求められている。申請者は、最近、プロテアソーム阻害活性天然物サリノスポラミドA (salinosporamide A)の合成研究の途上で、アルケニルヨード**1**のパラジウム触媒下の環化に基づく**2**への新規ラクタム合成について検討していたが、**2**は生成するものの、系中で直ちに**3**へと異性化するという問題点に直面した。そこで、合成戦略を変更し、アミド**4**のConia-ene環化を新たに検討した。その結果、Au(I)を触媒とする方法 (Toste, F. D. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.) では目的とする**2**はほとんど得られなかったが、触媒に $\text{In}(\text{OTf})_3$ を用いる条件で、**5**が**4**のエナンチオマー純度をほぼ保持したまま高収率で生成することを見出した。この様にして得た**5**からサリノスポラミドAの全合成を達成した (第49回天然有機化合物討論会講演要旨集p133, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244-6246.)。上記 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 触媒下の環化反応は、最近中村らによって発表された1,3-ジカルボニル化合物のアルキンを用いるアルケニル化反応 (Nakamura, E. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5264)を参考に発案したもので、これまでに全く前例のない新規なラクタム合成法である。そこで、申請者らは、本環化反応を精査し発展させることによって、適用範囲の広い新たな複素環状化合物の効率的合成法が開発できるものと期待し、本研究の着想に至った。



## 2. 研究の目的

今日、有機合成化学界は既存の反応の組み合わせでは対処しきれない効率性の向上、環境

負荷の軽減等といった課題に直面している。本研究は、不活性な炭素-炭素多重結合を反応点とし、触媒量の金属によって引き起こされる新規な結合形成反応に可能性を求め、反応の高度化を通して実用レベルまで発展させ、さらに申請者が専門とする天然物合成に積極的に応用する事により、既存の有機反応の組み合わせでは成し得ない高度な分子骨格の構築を可能とする新規な有機合成戦略、方法論の確立を目指すものである。



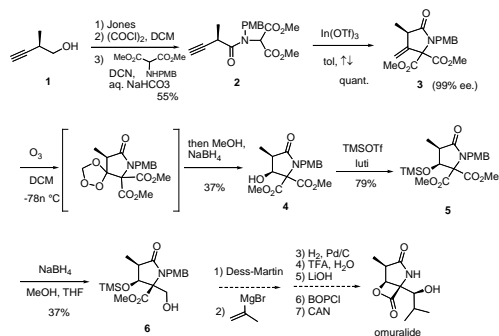
## 3. 研究の方法

申請者がサリノスポラミド A の全合成研究の途上で見出した  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を用いる Conia-ene 型環化に関して、新たな適用範囲、活用法、について検討する。即ち、プロテアソーム阻害活性天然物オームラリドとホスホリパーゼ  $\text{A}_2$  阻害活性天然物シナトリン  $\text{C}_1$  を合成標的とする全合成研究を行い、本反応を積極的に活用することで新たな方法論に則った合成戦略の確立を目指す。これらの天然物は何れも構造、生物活性の両面から、魅力的な合成ターゲットとなっている。

## 4. 研究成果

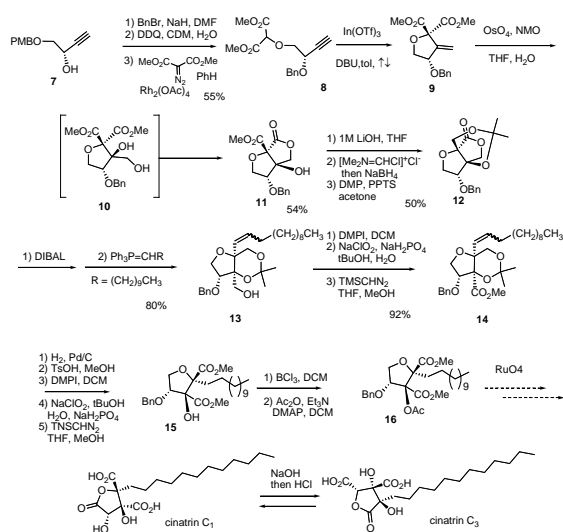
オームラリドの合成研究：

光学活性なカルボン酸 **1** より導いたアミド **2** とトルエン溶媒中、40 分加熱還流すると、**3** が定量的に、光学純度を損なう事なく得られた。このものをオゾン酸化に付し、 $\text{NaBH}_4$  を用いる後処理によりアルコール **4** をジアステレオマーとともに得た。シリル化を行った後、ジェミナルエステルの立体的環境の相違を利用して選択的に還元を行い、**6** を得た。今後、一級水酸基の酸化、グリニャール反応、オレフィンの還元、シリル基の助教を  $\beta$  ラクトンの形成を経てオームラリドに導く計画である。



シナトリンの合成研究：

光学的に純粋なアルコール**7**をO-H挿入反応により**8**へと変換後、Conia-ene環化により**9**とした。**9**のジヒドロキシル化は反応系中で**10**のラクトン化を伴い、所望のジアステレオマー**11**を主生成物として与えた。メチルエステルを還元後、ジオール部分をアセトニド化し**12**へと導き、ラクトン環をDIBALによりラクツールへと還元後、Wittig反応により側鎖を導入し**13**を得た。生じた一級水酸基をメチルエステルへと変換後、**14**よりオレフィンの水素化、アセトニドの除去、メチルエステル化により**15**へと導いた。ベンジル基をアセチル基に置き換え、現在、THF環の酸化による $\gamma$ ラクTONの合成と脱保護を経る合成の最終段階を検討中である。



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)

[雑誌論文] (計 9)

1. Indium-catalyzed Conia-ene reaction and total synthesis of biologically active alkaloids. K. Takahashi, S. Hatakeyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2010**, *68*, 951-961.
2. Synthesis and preliminary biological evaluation of 20-epi-eldecalcitol [20-epi-1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-2 $\beta$ -(3-hydroxypropoxy)vitamin D3: 20-epi-ED-71]. S. Hatakeyama, M. Yoshino, K. Eto, K. Takahashi, J. Ishihara, Y. Ono, H. Saito, N. Kubodera, *J. Steroid Bio. Mol. Bio.* **2010**, *121*, 25-28.
3. Synthetic study on clutiolide based on a remote chelation controlled Ireland-Claisen rearrangement. J. Ishihara, O. Tokuda, K. Shiraishi, Y. Nishino, K. Takahashi, S. Hatakeyama, *Heterocycles* **2010**, *80*, 1067-1079.
4. Synthetic studies on vitamin D analogs. 3. 7. Synthesis of 20-epi-1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-2 $\beta$ -(3-hydroxypropoxy)vitamin D3: 20-epi-ed-71]. M. Yoshino, K. Eto, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, Y. Ono, H. Saito, N. Kubodera, *Heterocycles* **2010**, *81*, 381-394.
5. A new variant of Reformatsky-Claisen rearrangement mediated by indium chloride. J. Ishihara, N. Koyama, Y. Nishino, K. Takahashi, S. Hatakeyama, *Synlett* **2009**, *2* 351-2355.
6. Total synthesis of (+)-fostriecin and (+)-p-hoslactomycin B. S. Shibahara, M. Fujino, Y. Tashiro, N. Okamoto, T. Esumi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Synthesis* **2009**, 2935-2953.
7. Enantio- and stereoselective route to the

phoslactomycin family of antibiotics: formal synthesis of (+)-fostriecin and (+)-phoslactomycin B. S. M. Sarkar, E. Wanzala, S. Shibahara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2009** 59 07-5909.

8. Synthetic studies of vitamin D analogs. Part 35. An improved synthesis of 1-epi-E D-71, a biologically interesting diastereomer of 1.alpha.,25-dihydroxy-2.beta.-(3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (ED-71). K. Eto, A. Fujiyama, M. Kaneko, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, Y. Ono, N. Kubo dera, *Heterocycles* **2009**, 77, 323-331.
9. Enantioselective route to aryl(1,3-butadien-2-yl)methanols: formal synthesis of (-)-spirochnol A. D. Yanagimoto, K. Kawano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Heterocycles* **2009**, 77, 249-253.

[学会発表] (計 件)

1. 江藤康平 吉野円香、高橋圭介、インソマイシン及びオキサゾロマイシン類抗生物質の合成研究  
第52回天然有機化合物討論会 静岡市
2. 江藤康平 吉野円香、高橋圭介 石原淳、畑山範, **Synthetic study on the oxazolomycin family of compounds.** 環太平洋国際化学会議 アメリカ合衆国ホノルル
3. 芝原攝也、松原孝昌、高橋圭介、石原淳、畑山範  
**Total synthesis of chloptosin,** アメリカ合衆国ホノルル
4. 吉野円香、江藤康平 高橋圭介、石原淳、畑山範, 不斉有機触媒に基づくインソマイシン類天然物の全合成
5. 松原孝昌、高橋圭介、石原淳、畑山範 , オフィジオラクトン類の合成研究 第27回日本薬学会九州支部大会, 長崎
6. 浦辺郁也、高橋圭介、石原淳、畑山範, シナトリン**C1**及び**C3**の合成研究, 第27回日本薬学会九州支部大会, 長崎
- 7/ 白石和範、高橋圭介、石原淳、畑山範、クルチオリドの合成研究、第27回日本薬学会九州支部大会, 長崎
8. 横井裕一、高橋圭介、石原淳、畑山範、エ

- ングレリンAの合成研究、27回日本薬学会九州支部大会, 長崎、
9. 高橋圭介、石原淳、畑山範、**Kaitocephalin**の合成研究、日本薬学会第131年会、静岡
  10. 横井裕一、高橋圭介、石原淳、畑山範、(-)-エングレリンAの合成研究、日本薬学会第131年会、静岡
  11. 松原 孝昌、高橋圭介、石原淳、畑山範、オフィジオラクトン類天然物の合成研究、日本薬学会第131年会、静岡
  12. 渡邊由貴、小山 典子 ,西野 幸宏高橋圭介、石原淳、畑山範、インジウムを用いる **Reformatsky-Claisen**転位反応の開発、日本薬学会第131年会、静岡
  13. 西丸 達也 ,竹下 公人 ,近藤 維志 、高橋圭介、石原淳、畑山範、**Marinomycin A** の合成研究、日本薬学会第131年会、静岡
  14. 吉野円香、江藤康平、高橋圭介、石原淳、畑山範、インソマイシン類天然物の合成研究、日本薬学会第131年会、静岡
  15. 浦辺郁哉、高橋圭介、石原淳、畑山範、**Cinatrins C1** 及び **C3** の全合成研究。日本薬学会第130年会。岡山市
  16. 芝原 攝也、高橋圭介、石原淳、畑山範、**C** クロプトシンの全合成に向けたピロロインドリンコア部の合成。日本薬学会第130年会。岡山市
  17. 高橋圭介、石原淳、畑山範、(-)-**kaitocephalin** の合成研究。日本薬学会第130年会。岡山市
  18. 吉野 円香、高橋圭介、石原淳、畑山範、不斉有機触媒反応に基づくオキサゾロマイシン左セグメントの新規合成法の開発。日本薬学会第130年会。岡山市
  19. 江藤 康平、高橋圭介、石原淳、畑山範 オキサゾロマイシンの合成研究、日本薬学会第130年会。岡山市
  20. 江藤 康平、高橋圭介、石原淳、畑山範、第51回天然有機化合物討論会、名古屋市。
  21. 芝原攝也、高橋圭介、石原淳、畑山範、高選択的 PP2A 阻害活性天然物 Phoslactomycin B の全合成、次世代を担う有機化学シンポジウム、大阪府吹田市
  22. 竹下公人、近藤雅志、抗 MRSA および抗 VREF 活性物質マリノマイシンAの合成研究、第26回日本薬学会九州支部大会、福岡市。
  23. 白石和範、高橋圭介、石原淳、畑山範、クルチオリドの合成研究、第26回日本薬学会九州支部大会、福岡市。

[その他]

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manufac/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
高橋圭介 ( Keisuke Takahashi )

研究者番号 : 60380854