

平成 21 年 4 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2005～2008

課題番号：17350023

研究課題名（和文） 高歪み中員環構造を有する天然薬理活性ラクトン類の不斉全合成

研究課題名（英文） Asymmetric Total Synthesis of Medium-sized Lactones Using Rapid Cyclization

研究代表者

椎名 勇（SHIINA ISAMU）

東京理科大学・理学部・教授

研究者番号：40246690

研究成果の概要：置換安息香酸無水物を脱水縮合剤として用いる迅速閉環反応、ならびに不斉アルドール反応を鍵工程とすることにより、9員環ラクトンであるポトシノリド類の不斉全合成を達成し、さらに8員環ラクトンであるアスタコラクチンの主骨格形成を実現した。引き続き、ポトシノリド類の構造修正体であるポトシニン酸とその類縁体の不斉全合成も完了し、イネいもち病菌に対する抗菌剤開発の端緒を切り開くことに成功した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	2,500,000	0	2,500,000
2006年度	2,100,000	0	2,100,000
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
総計	8,800,000	1,260,000	10,060,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：ラクトン、中員環、不斉全合成

## 1. 研究開始当初の背景

近年の有機合成技術の進歩は目覚ましく、これまでは開発が不可能と考えられていた数々の新しい物質変換法が見出され、これに伴い様々な構造をもつ有機分子の調製も可能となっている。しかしながら、現在の高度な技術をもってしても全合成を達成することが困難な化合物群も少なからず残されており、それらには巨大分子量天然物、多数のヘテロ元素と不斉炭素を含む複雑な分子、さらには歪んだ骨格を含む中員環状物質などが挙げられる。ポトシノリドおよびアスタコラクチンは、古くから構築困難として知られる8原子あるいは9原子からなる中員環ラクトン類であり、大環状化合

物の合成の際に多用される高効率環化反応を用いてもこれらの環状部位を得ることは難しいとされてきた。一方、我々の研究室ではごく最近、置換安息香酸無水物を脱水縮合剤に用いる新しい閉環反応を編み出し、これを用いて8員環状ラクトンであるオクタラクチンAおよびBの不斉全合成を達成した。本研究においても、我々の開発した新規中員環形成法を駆使することによりこれらラクトン類の特異な主環部が得られると予想しており、最終的にはポトシノリドおよびアスタコラクチンの全合成法を世界で初めて確立することができるものと考えている。さらに、この目的を実現するには立体選択的な合成手段の併用も必須となる

ため、ここでも申請者らがこれまでに開発した様々な方法、すなわち、不斉アルドール反応を用いるポリオキシ化合物群の簡便な調製法、第4級不斉炭素の絶対配置制御法、低原子価金属を用いる立体選択的な炭素-炭素結合形成反応などを駆使することにより、これらの化合物の不斉全合成を達成することが可能であると考えられる。上記のユニークな手法の実用性が示されることになれば、他の合成研究にも積極的にこれらの新しい手段が活用されるものと期待できる。

## 2. 研究の目的

(1) **ボトシノリド** は 1993 年に真菌類より単離された 9 員環ラクトンであり、8 個の不斉炭素を含む高度に酸素官能基化された化合物である。**ボトシノリド** は、それ自身が動植物の成長阻害活性を示すことに加え、絶対立体配置ならびに一部の相対立体配置も未知であるため、不斉全合成法の開発ならびに完全な立体構造の解明が待たれている状況である。

(2) **アスタコラクチン** は、2003 年に地中海の海綿から単離されたセステルテルペン代謝物であり、フラン環と非共役トリエン部を含む特異な 8 員環ラクトン構造を有する。**アスタコラクチン** を産生する海綿の代謝物には薬理活性を示すものが多いため、**アスタコラクチン** の生物学的な活性発現にも期待が寄せられているが、この詳細な試験を実施するためには**アスタコラクチン** の化学的な大量合成法の確立が急務な課題となっている。

(3) 本申請研究では**ボトシノリド** および**アスタコラクチン** を特異な中員環構造を有する希少天然有機化合物として取り上げ、これらの不斉全合成研究を通じて我々がこれまでに独自に開発した様々な物質変換法の有用性を明らかにする予定である。また、**ボトシノリド** および**アスタコラクチン** の全合成が達成できればそれらの様々な類縁体も調製可能となるので、引き続き構造活性相関の研究を通じて優れた薬理活性化合物が社会に提供できるようになると考えられる。

## 3. 研究の方法

キラルルイス酸触媒により促進される不斉アルドール反応、および置換安息香酸無水物を脱水縮合剤として用いる迅速閉環反応を鍵工程とすることにより、**ボトシノリド** 類の 9 員環ラクトン構造、ならびに**アスタコラクチン** の 8 員環ラクトン骨格の形成を試みる。

## 4. 研究成果

(1) 1993 年に米国のカトラーら、1996 年に

米国のコラドが報告した植物生長阻害活性化合物**ボトシノリド**類は 9 員環ラクトン構造をもつ特異な化合物として注目を集めた。我々は非常に複雑なこの分子の全合成を行い、まず 2006 年にその提案構造を入手するとともに、上記中員環構造は不安定で天然には存在しないと結論付けた。同年、鳥取大学の中島らは抗菌活性スクリーニングの過程で得られた化合物群(**ボトシニン**類)が**ボトシノリド**類と同一分子であることを解明し、それらの真の構造は高度に官能基化された多置換ピランであることを突き止めた。著者らは新たにこれらの物質の合成研究を開始し、2008 年に**ボトシニン**類の全合成を完了して修正構造が正しいことを明らかとした。上記の検討を通じ、1990 年代に報告された 10 種類を越す**ボトシノリド**類は全て**ボトシニン**型の構造へと訂正され、長期に渡る構造論争に終止符が打たれた。これらの研究の経緯は、有機合成ならびにスペクトル解析による構造決定法の進歩を示し、今後の薬理活性調査の検討へと役立つ重要な情報を提供した。

(2) **アスタコラクチン** はギリシャのアスタコス湾に生息する海綿から 2003 年に Roussiss らによって単離された新規有機物質である。**アスタコラクチン** は 8 員環ラクトンとポリオレフィン部からなり、一般に形成困難とされる中員環ラクトンを分子内に含むため構造化学的ならびに有機合成化学的に非常に興味深い化合物である。申請者は 2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(MNBA)を用いることで 8 員環部を効率的に構築できると考え、全合成研究を開始した。市販の(E,E)-ファルネソールより誘導したアルデヒドに対しアルドール反応を行った後、過酸化水素を用いた付加体の脱セレン化によってエキソオレフィンを合成することができた。このオレフィンから数工程を経てアリルアルコールを調製した後、オルソエステルを経由するクライゼン転移を行い対応する変換体を得た。エステル部位を還元し得られたアルデヒドのアルドール反応によりシン付加体ならびにアンチ付加体を得た。興味深いことに、これらの混合物を用いてチオエステル部位の加水分解を実施したところ、シンの立体配置を有する化合物の脱離反応が速やかに進行するとともに、これは対応するオレフィンへと変換されたため、目的の化合物であるアンチの立体配置を有するセコ酸のみを入手することができた。最後にセコ酸に対して MNBA を作用させて閉環反応を行うことにより、良好なる収率をもって 8 員環ラクトンを得ることに成功した。

## 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 10 件)

Chemistry and Structural Determination of Botcinolides, Botcinins, and Botcinic Acids, **Isamu SHIINA** and Hiroki FUKUI, *Chemical Communications*, **2009**, 385-400.

Total Synthesis and the Confirmation of the Revised Structures of Botcinins A and B, Hiroki FUKUI, Keisuke TSUJI, Yuma UMEZAKI, and **Isamu SHIINA**, *Heterocycles*, **79**, 403-410 (2009).

Asymmetric Total Synthesis of Botcinic Acid and Its Derivatives: Synthetic Revision of the Structure of Botcinolides, Hiroki FUKUI, Seiichi HITOMI, Ryo-suke SUZUKI, Tatsuhiko IKEDA, Yuma UMEZAKI, Keisuke TSUJI, and **Isamu SHIINA**, *Tetrahedron Letters*, **49**, 6514-6517 (2008).

Asymmetric Total Synthesis of Botcinins C, D, and F, Hiroki FUKUI and **Isamu SHIINA**, *Organic Letters*, **10**, 3153-3156 (2008).

Total Synthesis of 2-Hydroxytetracosanolide and 2-Hydroxy-24-oxooctacosanolide Using an Effective Lactonization, **Isamu SHIINA**, Akane SASAKI, Takaaki KIKUCHI, and Hiroki FUKUI, *Chemistry - an Asian Journal*, **3**, 462-472 (2008).

Synthesis of Lactones Using Substituted Benzoic Anhydride as a Coupling Reagent, **Isamu SHIINA**, Hiroki FUKUI, and Akane SASAKI, *Nature Protocols*, **2**, 2312-2317 (2007).

Total Synthesis of Natural 8- and 9-Membered Lactones: Recent Advancements in Medium-Sized Ring Formation, **Isamu SHIINA**, *Chemical Reviews*, **107**, 239-273 (2007).

Stereoselective Total Synthesis of the Proposed Structure of 2-Epibotcinolide, **Isamu SHIINA**, Yu-ji TAKASUNA, Ryo-suke SUZUKI, Hiromi OSHIUMI, Yuri KOMIYAMA, Seiichi HITOMI, and Hiroki FUKUI, *Organic Letters*, **8**, 5279-5282 (2006).

The First Total Synthesis of (-) and (+)-2-Hydroxy-24-oxooctacosanolide Using an Effective Lactonization, **Isamu SHIINA**, Takaaki KIKUCHI, and Akane SASAKI, *Organic Letters*, **8**, 4955-4958 (2006).

Synthesis of (9E)-Isoambrettolide, a

Macrocyclic Musk Compound, Using the Effective Lactonization Promoted by Symmetric Benzoic Anhydrides with Basic Catalysts, **Isamu SHIINA** and Minako HASHIZUME, *Tetrahedron*, **62**, 7934-7939 (2006).

〔学会発表〕(計 12 件)

椎名 勇(他3名) ボトシニンAおよびBの不斉全合成、日本化学会第89春季年会、2009年3月30日

椎名 勇(他2名) ボトシニンD類縁体の合成ならびに抗菌活性、日本化学会第89春季年会、2009年3月30日

椎名 勇(他2名) ペルオキシボトシニンDの不斉全合成、日本化学会第89春季年会、2009年3月30日

椎名 勇(他2名) アスタコラクチンの全合成研究、日本化学会第89春季年会、2009年3月28日

椎名 勇(他1名) 天然8員環状化合物アスタコラクチンの合成研究、日本化学会第88春季年会、2008年3月29日

椎名 勇(他7名) 2-エピボトシノリドおよびボトシニンC, D, Fの不斉全合成、日本化学会第88春季年会 2008年3月27日

椎名 勇(他2名) ボトシニン酸およびボトシニンEの全合成研究、日本化学会第88春季年会、2008年3月27日

椎名 勇(他2名) ペルオキシボトシニン類の不斉合成研究、日本化学会第88春季年会、2008年3月27日

椎名 勇(他4名) 2-エピボトチノリド提案構造の不斉合成、日本化学会第87春季年会、2007年3月25日

椎名 勇(他4名) ボトチノリド類修正構造の不斉合成研究、日本化学会第87春季年会、2007年3月25日

椎名 勇(他4名) MNBAを用いた高速ラクトン形成法によるボトチノリド類の合成研究、日本化学会第86春季年会、2006年3月30日

椎名 勇(他3名) ボトチノリド類の側鎖の不斉合成ならびに9員環ラクトン部とのカップリング反応、日本化学会第86春季年会、2006年3月30日

〔図書〕(計 2 件)

New Acid Catalysis for Modern Organic Chemistry, **Isamu SHIINA** and Hiroki HUKUI, Wiley-VCH, **2**, 517-550 (2008).

2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride (MNBA), **Isamu SHIINA**, Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, **10**, 1-30 (2008).

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

Banyu Young Chemist Award 2006 ((財) 万有生命科学振興国際交流財団)

ホームページ

<http://www.sut.ac.jp/fac/teacher/index.php?A06637>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

椎名 勇 (SHIINA ISAMU)  
東京理科大学・理学部・教授  
研究者番号：40246690

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし