

## 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：32659

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590024

研究課題名（和文） 特異な骨格を有する海産天然物の効率的合成法の開発

研究課題名（英文） Development of efficient synthetic route for marine natural compound

研究代表者

伊藤 久央 (ITO HISANAKA)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：70287457

研究成果の概要（和文）：沖縄近海産軟体サンゴより単離された特異な4環性骨格を有するノルジテルペノイド，ヨナロライドの全合成研究について検討した．まず左側3環性骨格の効率的かつ立体選択的な構築法の開発について検討を行い，Diels-Alder反応により2環性化合物を構築した．次に，キラル中心の可逆的Michael反応によるエピメリ化を巧みに利用した立体選択的分子内アルドール縮合を行い，3環性骨格の構築に成功した．

研究成果の概要（英文）：Synthetic study of yonanolide was examined. Yonanolide, a norditerpenoid having tetracyclic skeleton, was isolated from Okinawan soft coral. Development of an efficient and stereoselective construction of the left tricyclic skeleton was achieved through Diels-Alder reaction and following stereoselective intramolecular aldol condensation via an epimerization by reversible Michael reaction.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

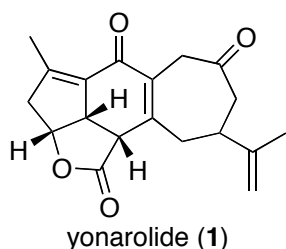
キーワード：合成化学，全合成，天然物，生理活性

## 1. 研究開始当初の背景

海洋生物は、興味深い生理活性を有するいわゆる生体内機能性分子を数多く産生し、医薬品のリード探索、さらには生命現象解明のためのプローブ探索の観点から、その化学成分に関する研究が盛んに行われている。申請者の所属する研究室では以前より、沖縄近海産の軟体サンゴや海綿が産生する化学成分

について、医薬品のリード探索を目的として研究を行っている。そのような背景の中、石垣島近海で採取した *Sinularia* 属軟体サンゴより、興味深い骨格を有する新規化合物ヨナロライド (1) の単離構造決定に成功した (構造は下図)。ヨナロライドは5員環，6員環，そして7員環の炭素環が連続して縮環した [7.5.0.0<sup>3,7</sup>]テトラデカン骨格，さらに5員環

と6員環の炭素環部位に5員環ラクトンが存在する4環性の化合物であるが、単離された量が微量であったことから生理活性についての詳細な検討は行われていない。このような人の叡智を越えた特異な骨格を有する化合物は、従来から知られている化合物には無い興味深い生理活性を示すことが多く、医薬品のヒット化合物とリード化合物探索のため、その全合成経路の確立による天然物の供給と、合成中間体の構造活性相関解明を指向した生理活性測定を目的として全合成研究が盛んに行われている。ヨナロライドに類似した構造を有する天然物がごく最近報告されているが、未だ全合成の報告はなく、全合成経路の開発に関する報告例もない。



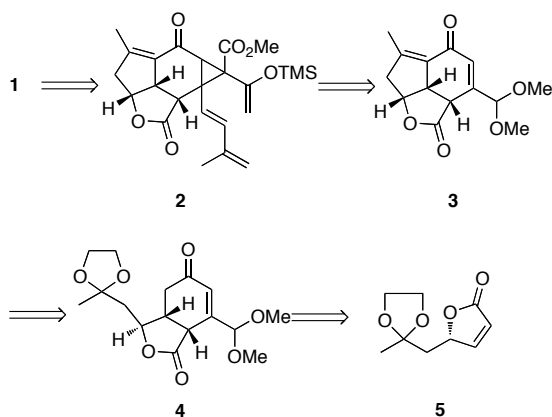
## 2. 研究の目的

上記の天然物ヨナロライドの構造中には、抗腫瘍活性を有する海産プロスタノイドであるクラブロン類などの、生理活性天然有機化合物に頻繁に見られる交叉共役系を有していることから、興味深い生理活性が期待される。また、6位、7位、および8位の連続するキラル中心に結合している水素原子はすべて分子の同一面に存在し、ひずみを持った化合物である。先にも書いたが、叡智を越えた特異な骨格を有する化合物は、従来から知られている化合物には無い興味深い生理活性を示すことが多く、医薬品のヒット化合物とリード化合物探索のため、その全合成経路の確立による天然物の供給と合成中間体の構造活性相関解明を指向した生理活性測定のための全合成研究が重要である。さらに11位のキラル中心の立体配置を含めた絶対立体配置は未決定のままである。そこで上記の問題点の解決を目的とし、ヨナロライドの全合成研究に着手した。

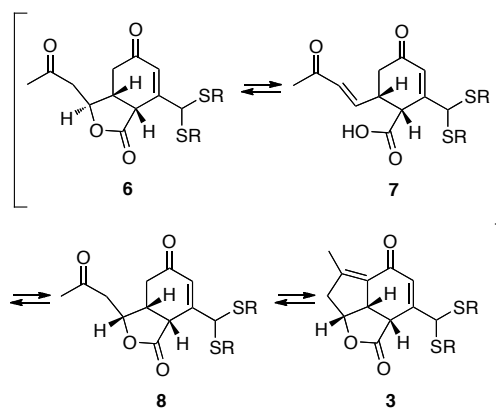
## 3. 研究の方法

まずヨナロライドの左側の5員環、6員環とラクトン部位を有する化合物**3**の効率的構築法の開発について検討を行い、後半に7員環部位の構築を行う計画を立てた。7員環構築法として、ジビニルシクロプロパン誘導体のCope転位反応を採用する予定である。この際Cope転位反応は立体特異的に進行することから、化合物**2**のシクロプロパン部位と

ジエン部位の立体化学を制御することにより、未だ確定されていないヨナロライド(**1**)のイソプロペニル基の立体化学も決定可能である。化合物**2**は、化合物**3**からの官能基の伸長によって立体選択的に合成可能と考えた。



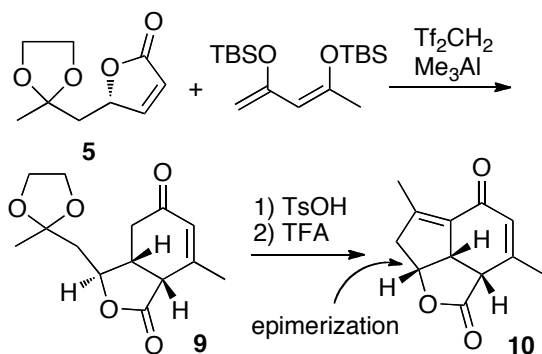
化合物**4**から化合物**3**への変換の際の分子内アルドール縮合が、本合成経路の最も重要な鍵反応となる。すなわち、化合物**4**のエチレンケタール部位の脱保護に引き続き分子内アルドール縮合を行い、5員環を形成する。その際、ラクトン環の酸素原子の付け根のキラル中心の反転が必要である。下のスキームに示したように、化合物**4**のエチレンケタール部位を脱保護した化合物**6**では、分子内アルドール縮合は立体的に不利であり進行しない。しかし、化合物**6**~**8**の間に平衡があれば、化合物**8**が生成すると同時に分子内アルドール縮合が進行し、5員環形成が可能である。



次に化合物**4**は、化合物**5**に対するジアステレオ選択的なDiels-Alder反応によって構築する。

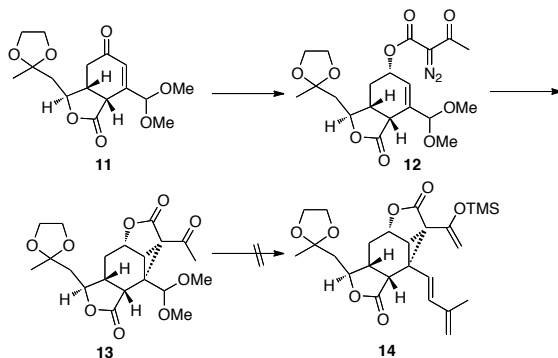
#### 4. 研究成果

まず左側3環性骨格（5員環，6員環とγラクトン）の効率的かつ立体選択的な構築法の開発について検討を行った．光学活性体の合成を視野に入れ，光学活性体として入手可能と考えられるジエノフィル**5**とジエンとのDiels-Alder反応を，田口らが最近開発したアルミニウム触媒を用いて行い，6員環部位とラクトンを有する2環性化合物**9**を高立体選択的に合成した．このものを用い，まずエチレンケタールを脱保護した後，可逆的マイケル反応を駆使し，キラル中心のエピメリ化を巧みに利用した立体選択的分子内アルドール縮合を行った．その結果，反応は速やかに進行し，6員環とラクトンに続き5員環部位の構築，すなわち3環性骨格**10**の構築に成功した．

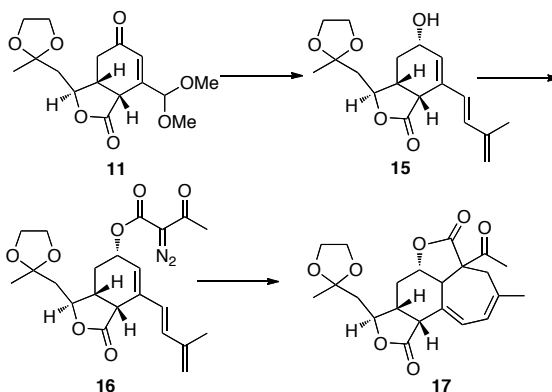


次に化合物**10**のメチル基に対し7員環構築の足がかりとなる官能基の導入を検討した．種々ラジカル反応を用い，アリル位の官能基化について検討したが，良好な結果は得られなかった．そこで，Diels-Alder反応の際に用いるジエンに7員環構築の足がかりとなる官能基を導入しDiels-Alder反応を検討することとした．ジメトキシメチル基を有するジエンを用いてDiels-Alder反応を行い，良好な収率で化合物**11**を得た．このものの6員環上のカルボニル基を立体選択的に水酸基へと還元した後，ジアゾアセト酢酸を導入して化合物**12**とした．続く分子内シクロプロパン化反応は，ロジウム触媒を用いても良好には進行せず，種々検討の結果，銅触媒を用いた場合に分子内シクロプロパン化反応が進行し化合物**13**を合成した．しかしながら化合物**14**への誘導を目的としたジメチルアセタールの脱保護を試みたが，基質の分解が見られ良好な結果は得られなかった．ジメトキシメチル基以外の官能基，すなわちアリルオキシカルボニル基等を有するジエンも合成し化合物**14**の合成を試みたが，当該位置が立体的に非常に混み合っており，現在

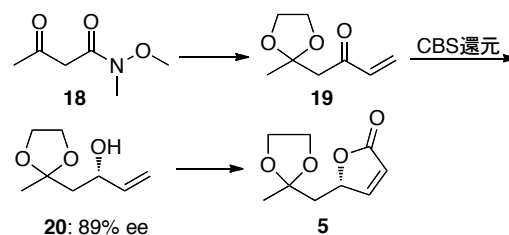
のところ良好な結果を得るに至っていない．



また，下図に示したようにジエンを導入した後に分子内シクロプロパン化による化合物**14**の合成を検討した．すなわち，化合物**11**の段階でジメチルアセタールを脱保護してアルデヒドとした後，ジュリアカップリングを行うことで化合物**15**を得た．このものにジアゾアセト酢酸のユニットを導入して化合物**16**とした後分子内シクロプロパン化反応を検討したが，目的としない7員環化合物**17**が生成した．

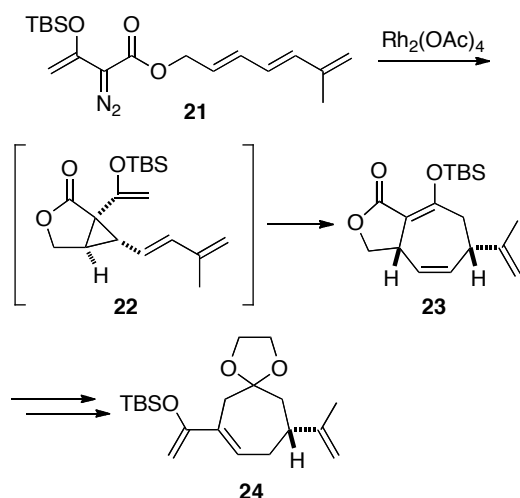


光学活性な化合物**5**は，以下のように合成した．すなわち，Weinrebアミドを導入した化合物**18**に対しビニル化を行い化合物**19**を得た．このものに対しCBS還元を行ったところ，89% eeの鏡像異性体過剰率で化合物**20**を得た．このものを用い2工程を経て光学活性な化合物**5**の合成に成功した．



左側3環性骨格構築をもとに進めた上記

の経路以外にも種々検討を行った。すなわち、ジビニルシクロプロパン誘導体の Cope 転位反応を駆使して分子右側の 7 員環を先に構築した後、左側 3 環性骨格の構築をめざす経路について検討を行った。まず化合物 **21** を合成した。このものを用い分子内シクロプロパン化反応を行ったところ、シクロプロパン化による化合物 **22** の生成に引き続き Cope 転位反応が進行し、7 員環を有する化合物 **23** を得た。化合物 **23** から数工程を経て、Diels-Alder 反応におけるジエンユニット **24** まで誘導した。このものを用い、ジエノフィル **5** との Diels-Alder 反応による 6 員環構築について現在検討中である。



今後は、前半で述べた左側 3 環性骨格をもとに全合成をめざす経路と、後半で述べた最初に右側 7 員環を構築した後、左側 3 環性骨格を構築する経路双方を継続して検討していく。

#### 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 1 件)

1) Yohei Ueda, Hideki Abe, Kazuo Iguchi, and Hisanaka Ito\*, Synthetic study of yonarolide: stereoselective construction of the tricyclic core, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3379-3381.

doi:10.1016/j.tetlet.2011.04.092

[学会発表] (計 3 件)

1) 上田洋平, 伊藤久央, 井口和男, ヨナロライドの合成研究, 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月, 京都.

2) Yohei Ueda, Kazuo Iguchi, and Hisanaka Ito, Synthetic study of

yonarolide, 11<sup>th</sup>. International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11), 2009 年 11 月 11 日, 京都.

3) 上田洋平, 井口和男, 伊藤久央, ヨナロライドの合成研究, 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 29 日, 岡山.

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 久央 (ITO HISANAKA) 東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号 : 70287457

(2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

( )

研究者番号 :