

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 5月 10日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22550095

研究課題名（和文） Z選択的分子内HWE反応を用いるマクロラクチンAおよび誘導体の合成

研究課題名（英文） Synthesis of macrolactin A and its derivatives using Z-selective intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons reaction

研究代表者

安藤 香織（ANDO KAORI）

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：70211018

研究成果の概要（和文）：分子内HWE反応による大環状ラクトンのE、Z選択的合成法の開発を行った。高度希釈条件下ホスホネート試薬の構造、溶媒、塩基、温度の検討によりZラクトン、Eラクトンともに高い選択性で得ることに成功した。得られた知見をもとにマクロラクチンAの骨格を持つ誘導体の高選択的合成に成功した。現在、全ての不斉炭素を持つマクロラクチンAの全合成研究を行っている。

研究成果の概要（英文）：Intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons reaction of the substrates $(\text{ArO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{...CHO}$ gave the 12- to 18-membered-ring Z-lactones highly selectively. While, the substrates $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{...CHO}$ gave the E-lactones highly selectively. The synthesis of a macrolactin A derivative was performed by this method.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

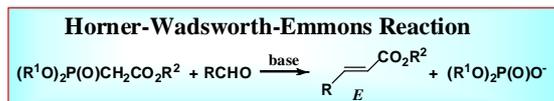
キーワード：マクロラクチンA、分子内HWE反応、Z-選択的、誘導体合成

1. 研究開始当初の背景

天然には抗腫瘍活性などの重要な生理活性を持つ大環状ラクトン化合物が多数存在する。その合成の鍵となるのが環化反応であり、そのために多くの合成法が開発されている。よく用いられる方法として分子内エステル化反応（マクロラクトン化反応）、分子内オレフィンメタセシス、分子内カップリング反応、分子内 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反応が挙げられる。これらはそれぞれ一長一短を持っており、いずれも有用な方法である。分子内HWE反応による大環状化合

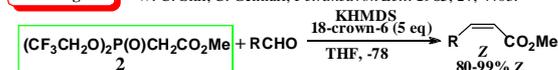
物の合成は1979年 Storkら及び Nicolaouらにより初めて報告されてから多くの生理活性環状化合物の合成に利用されてきた。しかし、それらはほとんどE-オレフィンを与える反応である。一方、Z- α,β -不飽和ラクトン部分を持つ生理活性マクロライド化合物も多数知られ、現在もその全合成へ向けた研究が活発に続けられている。Macrolactin A、Dictyostatin、Phorboxazole、Laulimalidなどはその一部である。HWE反応はホスホネート試薬とアルデヒドなどカルボニル化合物との反応により α,β -不飽和エステル類を合

成する方法で、一般には熱力学的に安定な *E* 体が高選択的に得られる。以前、申請者は高 *Z*-選択的 HWE 試薬 1 の開発に成功した。現在、この方法は、Still らにより開発された 2 とともに多くの合成化学者に利用されてすばらしい成果を挙げている。しかし、これらを分子内反応に適用すると低い選択性や低収率が報告されている。例えば Lualimalid の全合成において Ghosh らは 1 (R' = Ph)、2 を用いそれぞれ *Z*:*E* = 1:1.7、1:2 の選択性が得られたと報告している。申請者の知る限り、*Z*-選択的分子内 HWE 反応で高い選択性と収率が得られたという報告はほぼ皆無である。

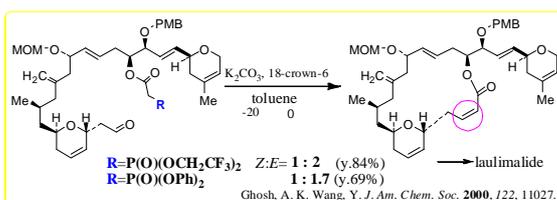
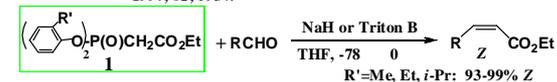


Z-Selective HWE reagents

Still reagent W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4405.



Ando reagents K. Ando, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4105; *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1934.



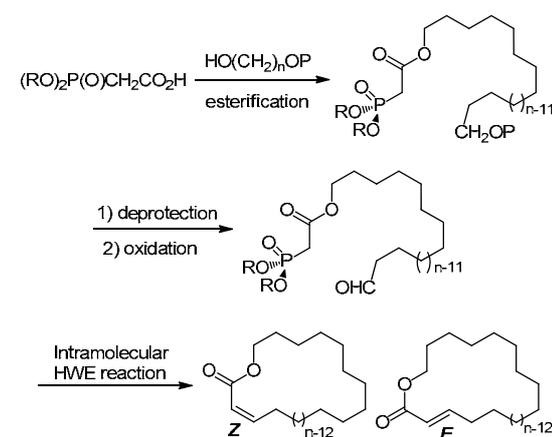
2. 研究の目的

申請者が以前開発した *Z*-選択的 HWE 試薬は多くの合成化学者に利用されているが、分子内反応に利用すると低い選択性や低収率が報告されている。本研究では *Z*-選択的分子内 HWE 反応の反応条件の検討をおこない、大環状ラク톤の *E*/*Z*-選択的合成法の確立を行なう。方法が確立できれば *Z*- α,β -不飽和ラク톤部分を持つマクロライドであり T-リンパ芽球における HIV 複製阻害作用などをもつ Macrolactin A とその誘導体の合成を行なう。実際に生理活性化合物の合成に利用することで実用に耐えうる方法であることを検証するとともに、官能基を減らしていく方法で系統だった誘導体合成を行ない Macrolactin A の生理活性に必須の構造の探索を行なう。

3. 研究の方法

Z-選択的分子内 HWE 反応について、高選択的かつ高収率でラク톤を与える反応条件の確立を行なう。反応基質はできるだけ官能基を持たない系を用い、環のサイズとしては 12 から 20 員環までを調べる。これら実験に

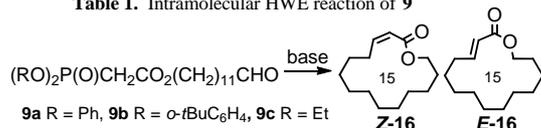
より選択性および収率と環のサイズとの関係や *Z*-選択的分子内 HWE 反応の適用範囲を明らかにする。*E* 体についても選択的な合成を行ない、任意の立体のラク톤の合成が可能であることを示す。その後で、実際の生理活性マクロライドである macrolactin A およびその誘導体を、*Z*-選択的分子内 HWE 反応を鍵反応として合成し、確立した方法が有効であるのか、また、分子の中に含まれる官能基による影響はどのようなものなのかを明らかにする。さらに、官能基の数を減らす方向で系統的な誘導体合成を行い、それらの生理活性についても調べ医薬品としての可能性を探る。



4. 研究成果

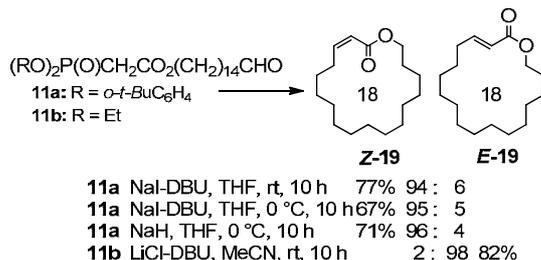
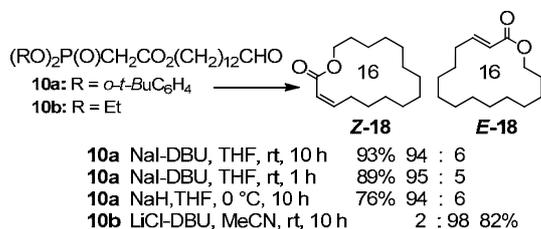
分子内 HWE 反応による大環状ラク톤の *E*/*Z*-選択的合成法の開発を行なった。反応条件の最適化を行なうためにアルデヒドを分子内に持つ HWE 試薬 $(RO)_2P(O)CH_2CO_2(CH_2)_nCHO$ ($n=8-14$) を合成した。低温で塩基と反応させると分子間反応が優先しジラク톤やトリラク톤が得られた。そこで高度希釈条件下 3 当量の塩基と溶媒を入れたフラスコに 0 度または室温で 1 - 10 時間かけて試薬溶液を滴下したところ、12 - 18 員環ラク톤が高い収率で得られることが分かった。R として Ph または *o*-*t*Bu_{C6}H₄ の試薬を用い THF 中塩基として NaI-DBU を用いると 94-99% の *Z*-選択性、60-99% の収率で *Z*- α,β -不飽和ラク톤が得られた。*Z*-選択性については嵩高い R = *o*-*t*Bu_{C6}H₄ の試薬の方が高かったが、比較的小さい環のラク톤化合物では反応性の高い R = Ph の試薬の方が高い収率を与えた。R = Et の試薬では CH₃CN 中 LiCl-DBU を塩基として用いると 89-100% の選択性で *E*- α,β -不飽和ラク톤が得られた。このように、ホスホネート部分の構造と適する反応条件を選ぶことにより任意の立体を持つ α,β -不飽和ラク톤が極めて高い選択性、高収率で得られることが分かった。

Table 1. Intramolecular HWE reaction of 9

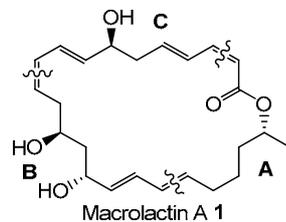


entry	9	solvent	base ^a	condition ^b	yield	oligomers	Z:E
					Z-16 (%)	(%)	
1	9a	THF	NaH	-60 to 0 °C ^c	12	58	92:8
2	9a	THF	NaH	0 °C, 4 h	73	1.2	92:8
3	9a	THF	NaI-DBU	0 °C, 4 h	84	2.3	91:9
4	9a	THF	NaI-DBU	rt, 4 h	76	2.3	88:12
5	9a	PhMe	K ₂ CO ₃ ^d	rt, 4 h	54	29	83:17
6	9a	THF	LiCl-DBU	rt, 10 h	74	f	80:20
7	9b	THF	NaI-DBU	0 °C, 10 h	70	3.5	97:3
8	9b	THF	NaI-DBU	rt, 10 h	84	0.2	96:4
9	9b	THF	NaH	0 °C, 10 h	80	0.2	97:3
10	9b	THF	NaH	rt, 10 h	60	0.1	96:4
11	9c	MeCN	LiCl-DBU	rt, 10 h	73 ^e	f	1:99

a: 3 equiv of base was used except for entry 1 (1.4 equiv). b: The addition was carried out over the specified time. The final concentration was 0.01 mol L⁻¹ except for entry 1 (0.05 mol L⁻¹). c: The reaction mixture was warmed over 1 h. d: 18-crown-6 (5 equiv). e: yield of **E-16**. f: not detected.

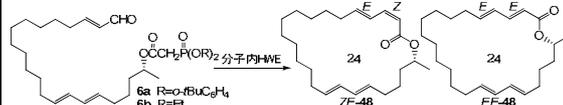


天然には Z- α,β -不飽和大環状ラクトン構造を持つ生理活性物質が多数存在しており、これまで多くの合成研究が行なわれているが、Z- α,β -不飽和ラクトン構造の立体選択的な構築は困難であった。本研究で開発した反応は一般性があり、これら生理活性マクロラクトン合成に利用可能であると考えられる。そこで、分子内HWE反応を鍵反応とする Macrolactin A (**1**)の合成を計画した。1はHIV複製を阻害し、哺乳類単純ヘルペスウイルスI、IIの阻害活性などを持ち医薬品として期待されている

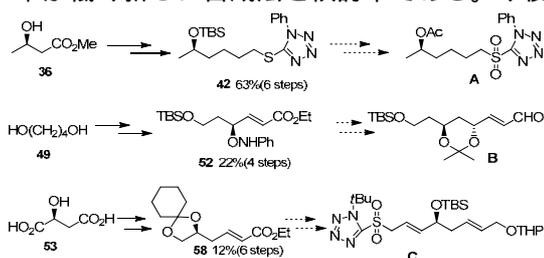


が、入手が困難であるためさらなる生理活性の研究のためには化学合成が不可欠であり、多くのグループによる合成研究がおこなわれてきた。本研究では1をA、B、C 3つの部分に分けてそれぞれを合成し、それ

らを結合させた後 Z 選択的分子内 HWE 反応を行うことで大環状ラクトンとし、脱保護により1の全合成を目指そうというものである。これまで調べた Z 選択的分子内 HWE 反応は飽和アルキル基にアルデヒド基が結合した分子での反応であり、1の合成に必要な分子内 HWE 反応は α,β -不飽和アルデヒドを持つ基質の反応であるため、反応条件の検討を17員環、20員環 Z, E- および E, E- ラクTONの立体選択的合成により行なった。o-tBuC₆H₄試薬のTHF溶液を1.2当量のtBuOKを含むTHF溶液に0 で3時間かけて滴下することで、ZE-ラクTONを95:5および91:9のZ選択性、89%および79%の収率で得ることに成功した。尚、飽和のアルデヒドを分子内に持つHWE反応で最も選択性の高かったNaHやNaI-DBUを用いる方法では選択性の低下がみられた。エチル試薬についてはそのTHF溶液を3-4当量のLiClとDBUを含むTHF溶液に室温で3時間かけて滴下することにより95:5の選択性でEE-ラクTONを得た。この場合には、飽和アルデヒドの場合に良い結果を与えたCH₃CN溶媒では選択性はさらに高いものの収率の低下がみられた。これらの結果を踏まえ、3つのヒドロキシル基を持たない1の誘導体の骨格合成について、基質**6a**、**6b**を合成しその分子内HWE反応を行なうことによりZE-**48**およびEE-**48**の立体選択的合成に成功した。次に、Macrolactin A (**1**)の



全合成に着手した。1を3つのパーツA Cに分け、(S)-malic acidからAに相当する**42**を6工程、収率63%で合成することに成功した。全合成を考えると保護基の変換とスルフィドのスルホンへの酸化によりAを合成する。Bの合成は不斉アミノキシ化とE選択的HWE反応により1つの不斉中心の構築に成功し**52**を4段階22%の収率で得ている。これを繰り返すことによりもう一つの不斉炭素を構築後保護基の変換とエステルをアルデヒドに還元することによりBが得られる。Cについてはmethyl (R)-3-hydroxybutyrateから既知反応を用い5工程で**58**の合成を達成したが収率が低く新しい合成法を検討中である。今後



はA、B、Cの合成を終えた後、3つのパーツを結合させて、最後にZ選択的分子内HWE反応によりMacrolactin Aの全合成を完成させるとともに、誘導体合成を行い、その生理活性を調べたい。

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6件)

- 1) Ando, K.; Okumura, M.; Nagaya, S. Highly Z-Selective Synthesis of α,β -Unsaturated Nitriles Using Horner-Wadsworth-Emmons Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2026-2028. 査読有
- 2) Ando, K.; Sato, K., Z-Selective intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons reaction for the synthesis of macrocyclic alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1284-1287. 査読有
- 3) Ando, K.; Yamada, K., Highly E-selective solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction catalyzed by DBU. *Green Chemistry*, **2011**, *13*, 1143-1146. 査読有
- 4) Ando, K.; Yamada, K. Solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction using DBU. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3297-3299. 査読有
- 5) Ando, K.; Suzuki, Y. New polymer-supported phosphonate reagents for the synthesis of Z- α,β -unsaturated esters. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2323-2325. [Highlighted in *SYNFACTS*, 2010, 6, 722] 査読有
- 6) Ando, K.; Narumiya, K.; Takada, H.; Teruya, T. Z-selective Intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons Reaction for the Synthesis of Macrocyclic Lactones. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1460-1463. (Highlighted in *Organic Chemistry Highlights*, **2010**, Nov. 29) 査読有

[学会発表](計29件)

- 1) 河野大喜、瀬見井 優、安藤香織、平成25年3月22日、日本化学会第93春季年会(2013)、滋賀「新しいJulia-Kocienski オレフィン化試薬の開発」口頭発表
- 2) 江口勇馬、安藤香織、平成25年3月23日、日本化学会第93春季年会(2013) 滋賀「大環状ラクトン合成のための高Z選択的分子内HWE反応の開発」口頭発表
- 3) 鷹羽千花、安藤香織、平成24年7月19日、日本プロセス化学会2012サマーシンポジウム、京都「アルコールの酸化とHWE反応によるZ- α,β -不飽和エステルのワンポット合成」ポスター

- 4) 河野大喜、瀬見井優、安藤香織、平成24年7月19日、日本プロセス化学会2012サマーシンポジウム、京都「新しいJulia-Kocienski オレフィン化試薬の開発」ポスター
- 5) 内田成晃、山田恭平、安藤香織、平成24年7月19日、日本プロセス化学会2012サマーシンポジウム、京都「高E選択的無溶媒HWE反応の開発」ポスター
- 6) 河野大喜、瀬見井優、安藤香織、平成24年11月10日、第43回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋「新しいJulia-Kocienski オレフィン化試薬の開発」ポスター
- 7) 江口勇馬、安藤香織、平成24年11月10日、第43回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋「大環状ラクトン合成のための高Z選択的分子内HWE反応の開発」ポスター
- 8) Kaori Ando, 平成24年5月8日 Department of Chemistry, University of Iowa, USA “Development of Z-selective Horner-Wadsworth-Emmons Reagents and the Related Olefin Synthesis” (invited lecture)
- 9) 安藤香織、平成24年9月21日、第12回有機合成化学談話会(湯河原)「オレフィンの立体化学を制御する」(招待講演)
- 10) 安藤香織、平成24年9月3日、岡山理科大学理学部、「オレフィンの立体化学を制御する」(招待講演)
- 11) Kaori Ando, Chika Takaba, Mami Takao, 平成24年9月13日、The 6th Takeda Science Foundation Symposium on Pharma Sciences, Osaka, “One-pot preparations of Z- α,β -unsaturated esters via either reduction or oxidation followed by Z-selective HWE reaction”
- 12) 安藤香織、山田恭平、平成23年8月12日、第2回日本プロセス化学国際シンポジウム、京都「Highly E-selective solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction catalyzed by DBU」口頭発表
- 13) 高尾麻美、安藤香織、平成23年8月12日、第2回日本プロセス化学国際シンポジウム、京都「Synthesis of Z- α,β -unsaturated esters by one-pot ester reduction and HWE reaction」ポスター
- 14) 佐藤歌小里、安藤香織、平成23年3月28日、日本化学会第91春季年会、横浜「Z選択的分子内HWE反応による大環状化合物の立体選択的合成」口頭発表
- 15) 江口勇馬、安藤香織、平成23年12月8日、第38回有機典型元素化学討論会、金沢「大環状ラクトン合成のための高Z選択的分子内HWE反応の開発」ポスター
- 16) 奥村美穂、安藤香織、平成23年12月8日、第38回有機典型元素化学討論会、金

- 沢「HWE反応によるZ- α,β -不飽和二トリルの合成」ポスター
- 17) 高尾麻美、安藤香織、平成23年12月8日、第38回有機典型元素化学討論会、金沢「ワンポットエステル還元 - HWE反応によるZ- α,β -不飽和エステルの合成」ポスター
- 18) Kaori Ando, The Seventh International Symposium on Integrated Synthesis, October 9-10, 2011, Kobe, 'One-pot Preparations of Z- α,β -Unsaturated Esters and Solvent-free HWE Reaction' (invited lecture)
- 19) 安藤香織、平成22年9月2日、第27回有機合成化学セミナー(舞子)「Z選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 試薬の開発とその後の展開」招待講演
- 20) Kaori Ando, Kenji Narumiya, Kazuhiro Takada, Taiji Teruya, 平成22年5月10日 The 21st French-Japanese symposium on medicinal and fine chemistry, Kyoto, 'Z-selective Intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons Reaction for the Synthesis of Macrocyclic Lactones', (poster).
- 21) Kaori Ando, Kenji Narumiya, Hiroaki Takada, Taiji Teruya, 平成22年12月15日 The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, USA, 'Z-selective intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons reaction for the synthesis of macrocyclic lactones' (oral)
- 22) Kaori Ando, Shigeo Nagaya, Yuko Tarumi, 平成22年12月18日 The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, USA, 'Bis(2-*t*-butylphenyl)phosphonoacetamides for the highly *cis*-selective synthesis of α,β -unsaturated amides' (poster).
- 23) Kyouhei Yamada, Kaori Ando, 平成22年12月18日 The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, USA, 'Solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction using DBU' (poster)
- 24) 佐藤歌小里、成宮健次、高田和宏、照屋太司、安藤香織、平成22年9月3日、第27回有機合成化学セミナー(舞子)「Z選択的分子内HWE反応による大環状化合物の立体選択的合成」poster
- 25) 山田恭平、安藤香織、平成22年11月6-7日、第41回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、豊橋「Solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons 反応」oral
- 26) 佐藤歌小里、安藤香織、平成22年11月6-7日、第41回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、豊橋「Z選択的分子内HWE反応による大環状化合物の立体選択的合成」poster

- 27) 江上智恵、安藤香織、平成22年11月6-7日、第41回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、豊橋「アルコールからZ- α,β -不飽和エステルのワンポット反応」poster
- 28) 足立尚也、安藤香織、平成22年11月6-7日、第41回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、豊橋「HWE反応によるE,Z-ジエノエステルの立体選択的合成法の開発」poster
- 29) 高尾麻美、安藤香織、平成22年11月6-7日、第41回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、豊橋「ワンポット反応を用いるキラルブテノライドの合成」poster

〔図書〕(計3件)

- 1) 安藤香織、『使える！有機合成反応 241 実践ガイド』(丸岡ら編)(化学同人)、
「Z選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応を活用する Z- α,β -不飽和アミドの合成」、2010, page 136-137.
- 2) 安藤香織、『使える！有機合成反応 241 実践ガイド』(丸岡ら編)(化学同人)、
「Z選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応を活用する Z- α,β -不飽和ラク톤の合成」、2010, page 138-139.
- 3) 安藤香織、『使える！有機合成反応 241 実践ガイド』(丸岡ら編)(化学同人)、
「高E選択的無溶媒 Horner-Wadsworth-Emmons 反応」、2010, page 140-141.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www1.gifu-u.ac.jp/~ando_ap/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 香織 (ANDO KAORI)
岐阜大学・工学部・教授
研究者番号：70211018

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

岡 夏央 (OKA NATSUHISA)
岐阜大学・工学部・准教授
研究者番号：50401229