

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590011

研究課題名(和文) 転位反応を駆使した生物活性ビスラクトンの合成および不斉クライゼン転位反応の開発

研究課題名(英文) Synthesis of Biologically Active Bis lactone Utilizing an Indium-mediated Reformatsky-Claisen Rearrangement and Development of Chiral Claisen Rearrangement

研究代表者

石原 淳 (ISHIHARA, Jun)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授

研究者番号：80250413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Claisen転位反応を駆使することで生物活性ビス-ラクトン天然物、ジヒドロスピロスリオリドの全合成を行った。n-オクチルアルデヒドを出発原料とし、プロリン触媒下、光学活性なアルコール体を得た。これをアシル化し、前例のない、 α -ジブromoアシルエステルを用いるReformatsky-Claisen転位を行い、収率よく望む転位生成物を得た。さらに不斉ジヒドロキシ化反応と酸処理により、望むジヒドロスピロスリオリドを得ることに成功した。合成品は天然物と完全に一致し、さらにX線結晶構造解析にてその構造を確認した。本合成は、出発原料からわずか7工程であり、画期的な合成法が開発できた。

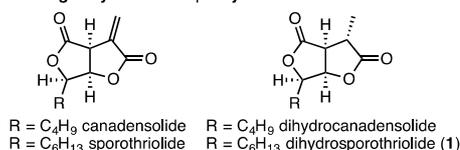
研究成果の概要(英文)：The asymmetric synthesis of (-)-dihydrospirothriolide, a biologically active bis- γ -butyrolactone, was achieved. The synthesis includes a D-proline-catalyzed asymmetric aminooxylation, indium-mediated Reformatsky-Claisen rearrangement of an α , β -dibromoacetate derivative, and diastereoselective dihydroxylation. The route requires no protective group manipulation and allows the concise seven-step synthesis of (-)-dihydrospirothriolide from n-octanal. The synthesis illustrates the synthetic utility of our indium-mediated Reformatsky-Claisen rearrangement applicable to base-sensitive substrates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 天然物合成 転位反応

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまで遠隔立体制御 Claisen 転位反応 (*Org. Lett.* **2002**, *4*, 2877) やインジウムを用いる Reformatsky-Claisen 転位反応 (*Synlett*, **2009**, 2351; *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3659) を開発してきた。これらの研究の過程で、抗菌活性、殺真菌活性等の生物活性を有するビス γ -ラクトン天然物が新たな合成目標化合物になりうると考えた。エチソリドやカナデンソリドをはじめとするビス γ -ラクトン天然物は吉越や Carlson をはじめ、既に 20 近くのグループが合成を報告している。いずれも独自性を有する合成であるが、その多くは保護・脱保護の操作などで多段階を有する。

Biologically active bis- γ -butyrolactones

本研究では、官能基無保護の観点から、Claisen 転位反応における炭素-炭素結合形成およびジヒドロキシ化による水酸基の導入と同時にラクトン環形成する新規合成経路を立案した。申請者が開発した転位反応の方法は、通常の Ireland-Claisen 転位反応に適用不可能なエステルを基質として用いることができ、今回の合成に適用すると、既存の合成例よりも著しく短工程で合成することが可能である。そこで、既に開発した転位反応を用いることにより、これら一連の天然物を合成する経路を考案した。また、これに関連してアクリラート Ireland-Claisen 転位反応を用いる新規な不斉 Claisen 転位反応の開発を行う計画を立案した。

2. 研究の目的

本研究は、Claisen 転位反応を駆使した生物活性ビス γ -ラクトン天然物の短工程合成および不斉 Claisen 転位反応の開発を目的とする。エチソリドやカナデンソリドといったビス γ -ラクトン天然物は Claisen 転位反応を用いることにより、保護基の操作を必要とせず、極めて短工程で合成可能である。生物活性天然物の供給の観点から、本天然物群の合成法の確立を行う。さらに、本合成の鍵となるアクリラート Ireland-Claisen 転位反応をさらに発展させ、これまでに報告のない不斉 Claisen 転位反応の開発に展開する。

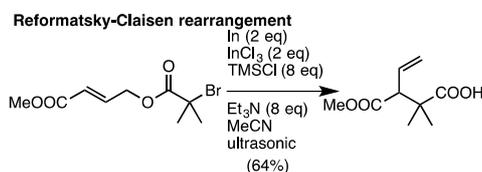
3. 研究の方法

申請者が開発したインジウムを用いる Reformatsky-Claisen 転位反応を用い、ジヒドロカナデンソリド、ジヒドロスポロシリオリドの短工程全合成を行う。ジヒドロキシ化の選択性が合成の鍵である。次にアクリラート Ireland-Claisen 転位反応の検討を行い、その他のビス γ -ラクトン天然物エチソリド、カナ

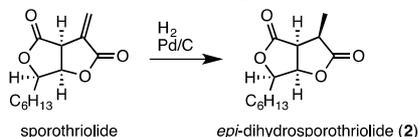
デンソリド、スポロシリオリド、イソアベナシオリドの全合成を行う。転位反応の選択性がこの全合成の成功を握る鍵である。また、ビス γ -ラクトン天然物の合成研究に平行し、不斉 Claisen 転位反応の検討を行う。すなわち不斉 Baylis-Hillman 反応の触媒として効果のあるシンコナルカロイド誘導体を初め、種々のアルカロイド及びキラルリン化合物を用い、不斉誘導の探索を行う。

4. 研究成果

最近、申請者のグループは種々のアリル α -プロモエステルを超音波照射下 In-InCl₃, TMSCl, Et₃N で処理すると、円滑に Reformatsky-Claisen 転位反応が進行し、収率良く転位生成物を与えることを見出した。本反応は塩基を用いる Ireland-Claisen 転位反応とは異なり、アシル保護基を有する基質にも適用可能な点が大きな特長である。換言すれば、本反応は Ireland-Claisen 転位反応と相補的な手法と位置づけられる。今回、本手法を鍵反応とし、ビス γ -ラクトン天然物の効率的合成法の開発を研究した。

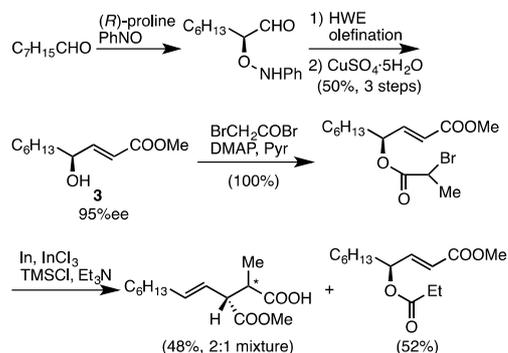


ビス γ -ラクトン天然物は抗菌活性等幅広い生物活性を有することから、古くから合成標的として注目を集めてきた。1993 年に Schulz らはスポロトリクス属真菌より抗菌、抗真菌活性を有するスポロシリオリドを単離した。彼らは本化合物の水素付加体 (エピー-ジヒドロスポロシリオリド 2) が天然物と同様な生物活性を有することを報告している。一方、2010 年に伊坂らはクロサイワイタケ科菌類からビス γ -ラクトン天然物ジヒドロスポロシリオリド 1 を単離し、その構造を決定した。本化合物の合成は既に報告されていたが、合成したとされる文献中のスペクトルデータは天然物とは全く異なるものであった。そこで本天然物のサンプル提供と構造確認を目的に、全合成に着手した。

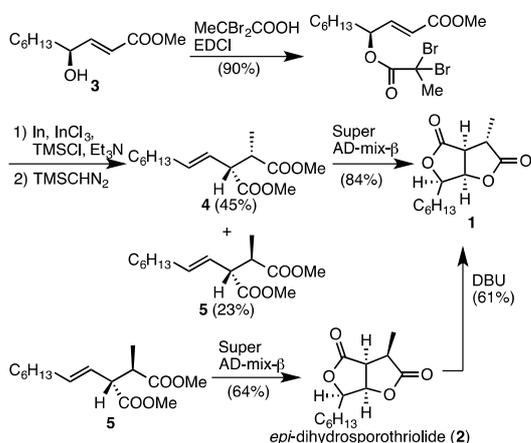


n-オクチルアルデヒドを出発原料とし、プロリン触媒下で不斉オキシアミノ化を行った後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応等を経て光学活性なアリルアルコール 3 を得た。当初、3 を α -プロモプロピオン酸と縮合した後、In-InCl₃ を用いた Reformatsky-Claisen 転位反応を行ったが、臭素原子が水素原子に置換した化合物が多く副生した。これは、中間体エノラートが別の分子中に存在する α -水素原

子を容易に引き抜くために生じていると考えた。



そこで、次に α -水素原子を持たない α , α -ジプロモ体を基質とすることにした。すなわち、**3**を α , α -ジプロモプロピオン酸と縮合した後、In-InCl₃にて Reformatsky-Claisen 転位反応を行ったところ、転位生成物が二種類のジアステレオマー混合物として得られた。転位体混合物をメチルエステル化後、分離し、望む立体化学を有する主生成物**4**とそのジアステレオマー**5**を得た。本転位反応に関して詳細な検討を行ったところ、最初に α , α -ジプロモエステルがインジウム種によりプロモシリルケテンアセタールへ変換された後、転位反応を起こし、生じた β -プロモカルボン酸が再度インジウム種と反応していることが明らかとなった。**4**を Super AD-mix- β 触媒下にてジヒドロキシ化すると、ラクトン化も同時に進行し、望むジヒドロスポロシリオリドが高収率で得られた。合成品は天然物と完全に一致し、X線結晶構造解析によりその構造を明確にすることができた。一方、転位反応の際に副生したジアステレオマー**5**を Super AD-mix- β によりジヒドロキシ化すると、エピ-ジヒドロスポロシリオリド**2**が得られた。**2**は Schulz により報告された化合物と一致した。また、**2**は DBU にて処理すると、異性化し、**1**へと変換可能であった。本合成経路により *n*-オクチルアルデヒドから7工程、全収率21%で(-)-ジヒドロスポロシリオリドの全合成が可能になり、保護-脱保護を必要とせず、高度に酸素官能基化された天然物の短



段階合成を達成できた点で Reformatsky-Claisen 転位反応の有用性を示すことができた。

5. 主な発表論文等 (研究代表者には下線)

〔雑誌論文〕(計15件)

Jun Ishihara, Hiroaki Tsuru, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of (-)-Dihydrosporothriolide Utilizing an Indium-Mediated Reformatsky-Claisen Rearrangement, *J. Org. Chem.*, **79**, 5908-5913 (2014). DOI: 10.1021/jo5008948, 査読有

Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of Oxazolomycins, *Chem. Rec.*, **14**, 663-677 (2014). DOI: 10.1002/tcr.201402009, 査読有

Takaaki Matsubara, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of (-)-Ophiodilactone A and (-)-Ophiodilactone B, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 757-760 (2014). DOI: 10.1002/anie.201307835, 査読有

Yoshito Nakamoto, Fumiya Urabe, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, α -Isocupreine, an Enantiocomplementary Catalyst of β -isocupreidine, *Chem. Eur. J.*, **19**, 12653-12656 (2013). DOI: 10.1002/chem.201302665, 査読有

Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Recent Developments in the Reformatsky-Claisen Rearrangement, *Molecules*, **17**, 14249-14259 (2012). DOI: 10.3390/molecules171214249, 査読有

Hikaru Yoshimura, Kohei Eto, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, A New Method for the Protection of Carboxylic Acids with a Triisopropylsilyloxymethyl Group, *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 1334-1339 (2012). DOI: http://dx.doi.org/10.1248/cpb.c12-00490, 査読有

Takaaki Matsubara, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Stereoselective Synthesis of the Fused γ -Lactone/ δ -Lactone Core of Ophiodilactones, *Heterocycles*, **86**, 155-158 (2012). DOI: 10.3987/COM-12-S(N)46, 査読有

〔学会発表〕(計48件)

石原 淳, 水流 裕明, 畑山 範, Reformatsky-Claisen 転位反応を鍵とする(-)-ジヒドロ

スポロスオリドの全合成，第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム，2014 年 11 月 11 日、「東北大学川内萩ホール（宮城県・仙台市）」

Jun Ishihara, Hiroaki Tsuru, Susumi Hatakeyama, Concise Synthesis of Dihydrospirothriolide Utilized by Indium-mediated Reformatsky-Claisen Rearrangement, The 24th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, September, 15 (2014).「リヨン(フランス)」

水流 裕明, 石原 淳, 畑山 範, Reformatsky-Claisen 転位反応を鍵とする(-)-ジヒドロスポロスオリドの全合成，日本薬学会第 134 年会，2014 年 3 月 28 日「熊本大学黒髪キャンパス（熊本県・熊本市）」

水流 裕明, 高橋 圭介, 石原 淳, 畑山 範, クルチオリドの合成研究，第 30 回日本薬学会九州支部大会，2013 年 12 月 8 日「長崎国際大学（長崎県・佐世保市）」

Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Concise Synthesis of Dihydrospirothriolide Utilized by Indium-mediated Reformatsky-Claisen Rearrangement, The 11th International Symposium on Organic Reaction (ISOR-11), November, 20 (2013) 「台北（台湾）」

石原 淳，ペリ環状反応を用いる天然物合成の展開，有機合成協会九州山口支部第 24 回若手研究者のためのセミナー，2012 年 8 月 25 日「九州大学馬出キャンパス（福岡県・福岡市）」

石原 淳，特異な構造を有する海産天然毒の合成研究，第 47 回天然物談話会，2012 年 7 月 4 日「阿蘇プラザホテル（熊本県・阿蘇市）」

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称:新規キノリン誘導体およびこれを含む有機触媒

発明者:畑山 範、石原 淳、高橋圭介、中本義人

権利者:長崎大学

種類:特許

番号:特願 2012-253343

出願年月日:2012.11.19

国内外の別:国内

〔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

石原 淳 (ISHIHARA, Jun)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授

研究者番号:80250413