

3. 研究方法と結果

3-1 逆合成解析

過去に我々は三環式イソインドリノン骨格の構成要素であるクロマン環、イソインドリノンをそれぞれ位置選択的に構築できることを報告している。また、三環式イソインドリノンを合成する経路として、先にラクタム環を構築し、その後クロマン環を構築する方法と先にクロマン環を構築し、その後ラクタム環を構築する方法がある。林が行ったモデル化合物の知見があったことから、まずラクタム環を構築した後にクロマン環を構築する経路で検討を行うこととした。

Stachybotrin類について、逆合成解析を行った結果を以下に示す (Scheme 2-1)。まず、化合物77はWittig反応を用いることで構築できるので、その前駆体はヨード体78となる。ヨード体78は三置換クロマン79から容易に変換できる。側鎖とヒドロキシル基が*cis*の関係にあるクロマン化合物77は、エポキシド62から合成する。エポキシド62は過去当研究室の林の報告¹⁵⁾によってイソインドリノンか21からアリルエーテル化、Claisen転位、ジオール化を経て誘導できるということがわかっている。

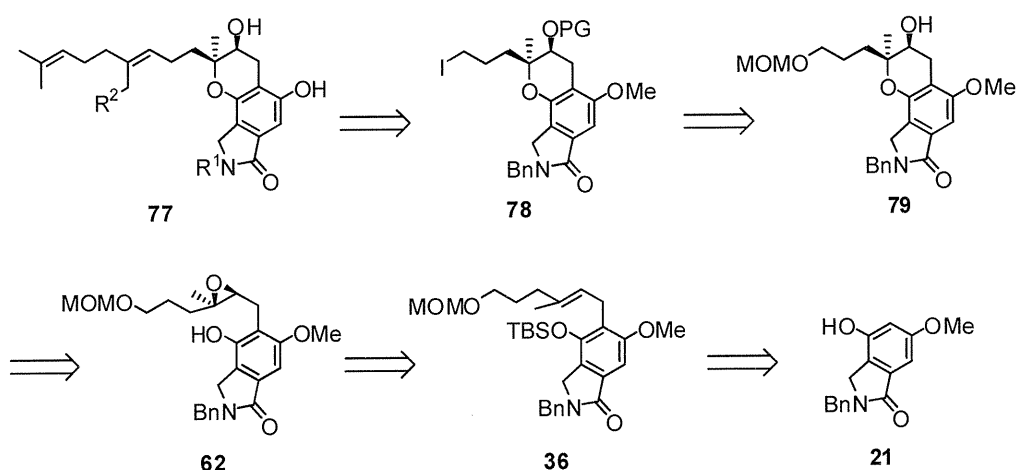


Figure 15.

3-2 Claisen転位を経由したエポキシドの合成

過去に当研究室で確立された方法によりイソインドリノン21の合成を行った。市販の3,5-ジヒドロキシ安息香酸17をエタノール溶媒中で濃硫酸を用いエステル化し、エステル18とした (Fig. 16)。このエステル化は非

常にきれいに進行するので、得られたエステル18は単離せずに片方のヒドロキシル基のみをメチル化した。メチル化はヨードメタン (MeI)、炭酸水素カリウム (KHCO₃)、炭酸カリウム (K₂CO₃)を用いて行った。次に、このエステル19に対してベンジルアミン (BnNH₂)、ホルムアルデヒド (HCHO) を用いて位置

選択的にMannich反応を行い、オキサジン化合物**20**を得た。得られたオキサジン化合物**20**に濃塩酸を作用させ開環した後、ナトリウ

ムエトキシド (NaOEt) を作用させることで望むイソインドリノン**21**を合成した。

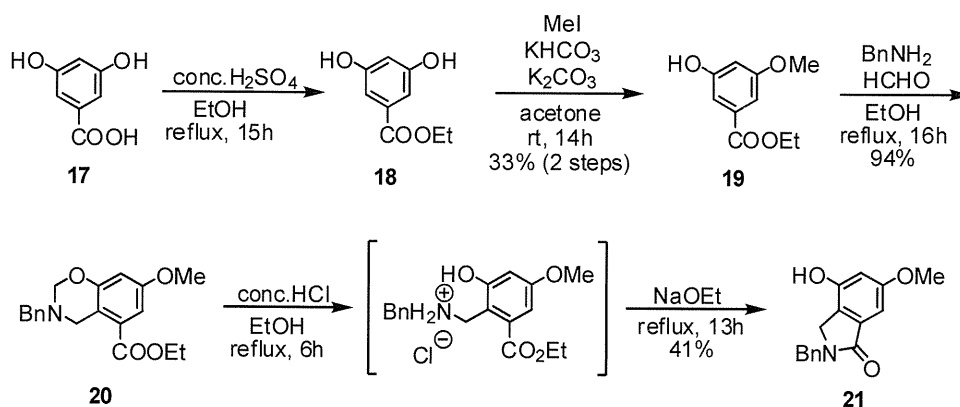


Figure 16.

次に、側鎖成分となるカーボネート**32**の合成を行った (Fig. 17)。カーボネート**32**の合成は当研究室によって考案された方法により合成した。リナロール(**80**)をTHF中 $n\text{-BuLi}$ を作用させアニオンを発生させた後、クロロ蟻酸イソブチルを作用させ、リナロールカーボネート**81**とした。次に、mCPBAにより末

端の三置換オレフィンを選択的にエポキシ化し、過ヨウ素酸ナトリウムのエポキシド開裂によってアルデヒド**83**とした。得られたアルデヒド**83**に NaBH_4 を作用させ還元することでアルコール**84**とし、続いてアルコール部位をMOM基で保護することでカーボネート**32**を合成した。

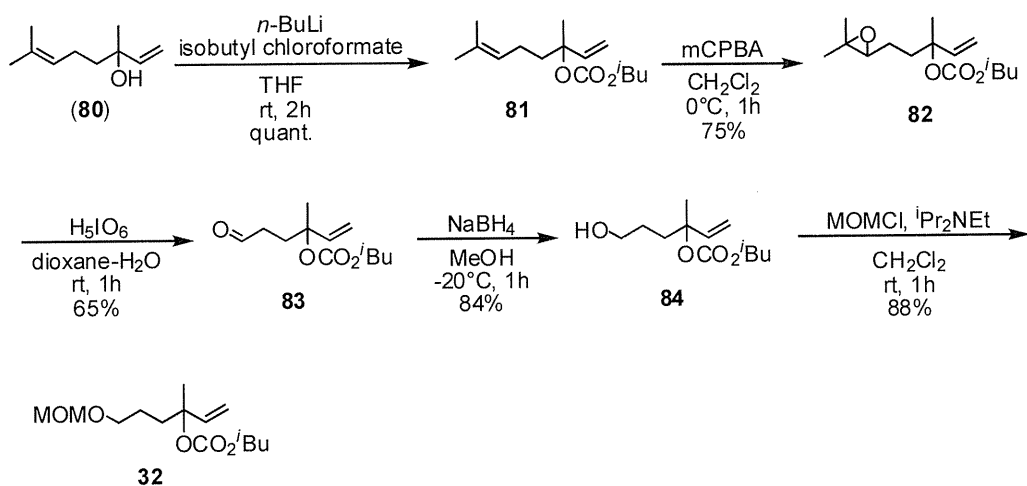


Figure 17.

続いて、エポキシド62の合成を行った。エポキシド62の合成も、当研究室によって考案された方法で合成した。イソインドリノン21とカーボネート32をテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (Pd(PPh₃)₄) 触媒存在下で反応させて、アリルエーテル85とした (Fig. 18)。次に、アリルエーテル85に対してClaisen転位反応を行い、*E* / *Z* = 1.5 : 1でClaisen転位反応生成物36を得た。Claisen転位反応生成物36にトリエチルアミン

(Et₃N)、トリフルオロメタンスルホン酸 *t*-ブチルジメチルシリル (TBSOTf) を作用させTBS保護した後、ジオール化することによりジオール61を得た。次に、ジオール61をメシル化することにより2級アルコールのみが選択的にメシル化されたメシル体が生成し、このメシル体を塩基性条件下でエポキシ化し、続いてフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (TBAF) によりTBSを脱保護し、エポキシド62を得た。

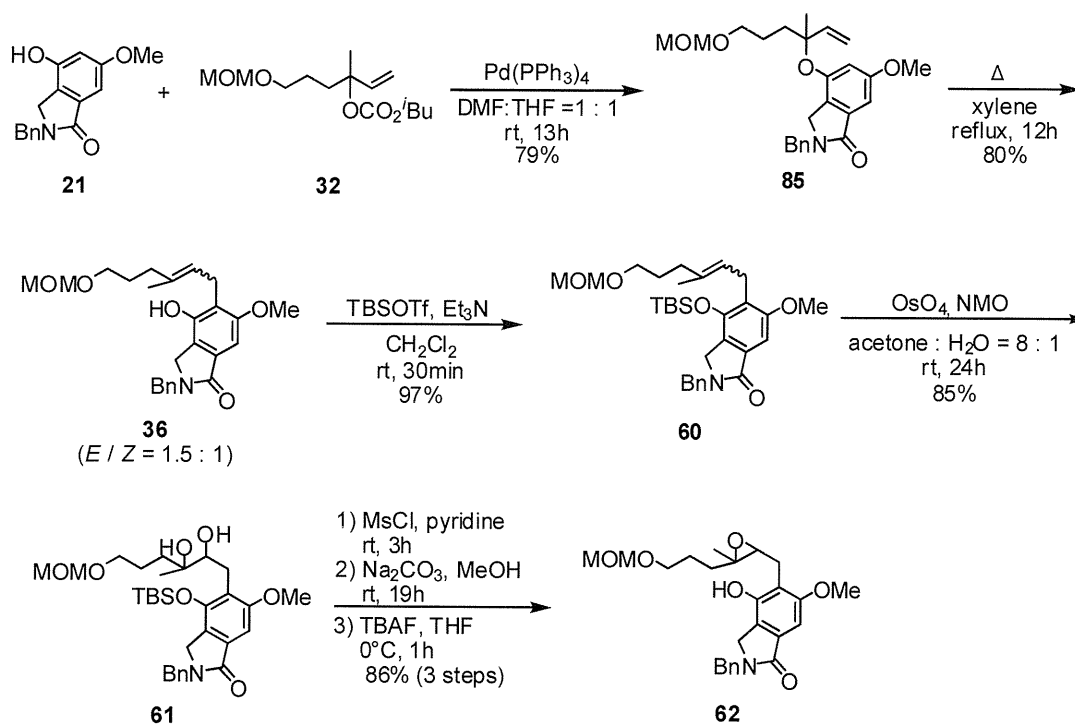


Figure 18.

3 - 3 クロマン化合物の合成

目的のエポキシド**62**が得られたので酸性条件下によるエポキシド**62**の環化反応の検討を行った (Table 2-1)。酸としてPPTSを用いて環化反応を行ったところ、目的のクロマン**79**は得られず、ベンゾフラン**37**のみが得られた (Entry 1)。溶媒をトルエンから塩化メ

チレンに変えて反応を行ったが目的物は得られなかった (Entry 2)。次に、強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)、10-カンファースルホン酸 (CSA)を用いて反応を行ったが、目的のクロマン**79**は得られず、MOM基が脱保護したベンゾフラン**86**が得られた。 (Entry 3, 4)

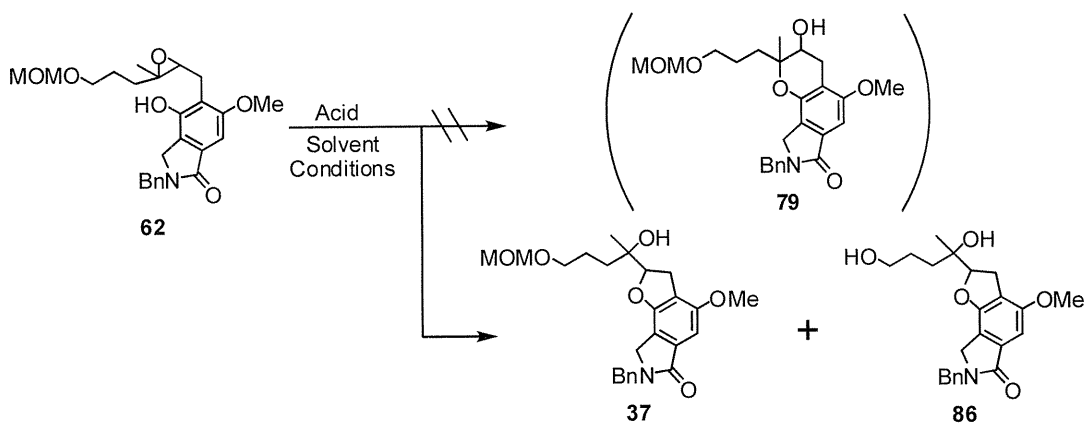


Table 2-1

Entry	Acid	Solvent	Conditions	Yield		
				79	37	86
1	PPTS	toluene	rt, 18h	-	70%	-
2	PPTS	CH ₂ Cl ₂	rt, 24h	-	70%	-
3	TfOH	CH ₃ CN	0°C, 1h	-	-	56%
4	CSA	CH ₂ Cl ₂	0°C, 30min	-	-	86%

この反応では、クロマンはBaldwin則での6-*endo-tet*の環化様式で生じ、ベンゾフランは5-*exo-tet*の環化様式で生じる (Fig. 19)。一般に、酸性条件下でのエポキシドの開環は安定カルボカチオンが生成する方向に起こ

る。しかし、この場合のような分子内開環では立体電子的要因により5-*exo-tet*環化は6-*endo-tet*環化に比べ有利であるため、今回はベンゾフランが生成したと考えられる。

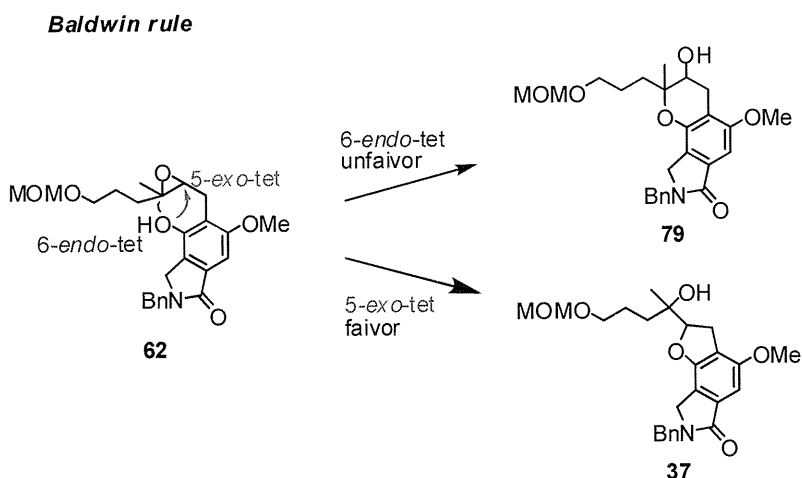


Figure 19.

しかし、Morimotoらは脂肪族においてエポキシドの開裂による環化反応について高

いシリルトリフラートを用いた場合、シリル基の立体効果により2級アルコールのシリルエーテルを選択的に生成させることで3級炭

素側にOHの求核攻撃を起こさせて、5-*exo-tet*の環化よりも6-*endo-tet*環化反応を促進させるという結果を報告している (Fig. 20)。

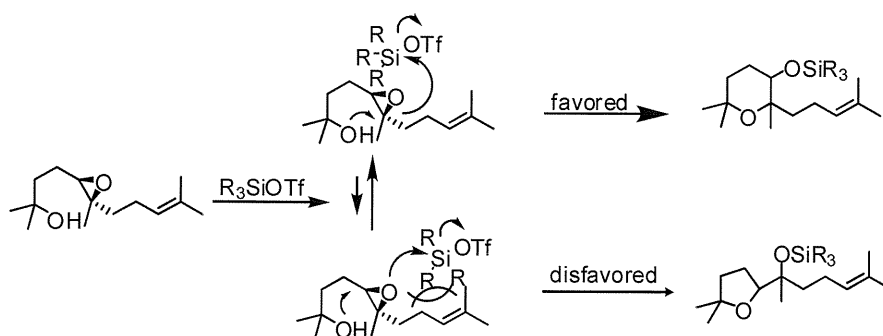


Figure 20.

そこで、Morimotoらの手法に基づき高いシリルトリフラートを用いて環化反応の検討を行った (Table 2-2)。トリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (TIPSOTf)、トリフルオロメタンスルホン酸*t*-ブチルジメチルシリル (TBSOTf)を用いて環

化反応を行ったが、目的のクロマン**79**は得られず、ベンゾフラン**37**が得られた (Entry 1, 2)。溶媒をアセトニトリルに変えて反応を行ったが、目的のクロマン環は得られなかった (Entry 3)。

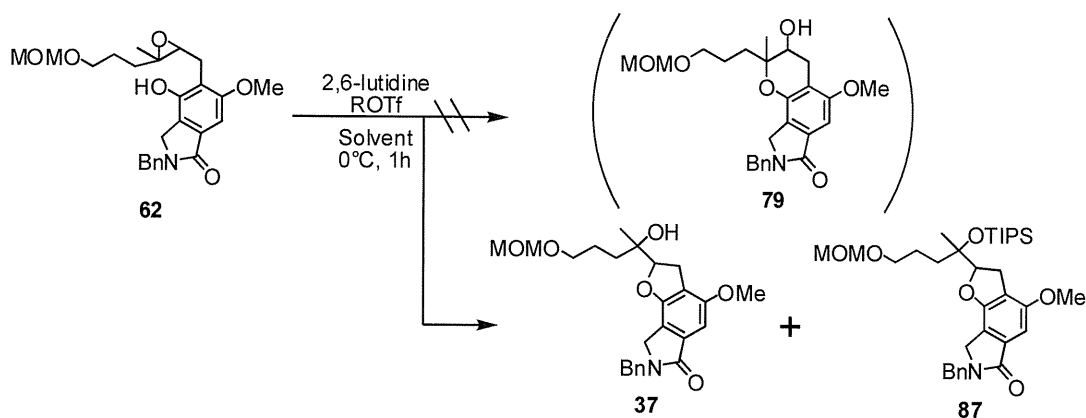


Table 2-2

Entry	ROTf	Solvent	Yield		
			79	37	87
1	TIPSOTf	CH ₃ NO ₂	-	69%	-
2	TBSOTf	CH ₃ NO ₂	-	61%	-
3	TIPSOTf	CH ₃ CN	-	39%	33%

今回、6-*endo*-tet環化反応を促進させるという報告のあったシリルトリフラートを用いた環化反応でも目的のクロマン環が得られなかった。その原因として、反応点であるフェノール性ヒドロキシル基からオルト位に

あたる場所にラクタム環のメチレン基と長い側鎖の間に立体反発が生じ、6-*endo*-tet環化を起こす四級炭素が遠ざかり、逆に5-*exo*-tet環化を起こす三級炭素の方が近づきやすいためではないかと考えられる (Fig. 21)。

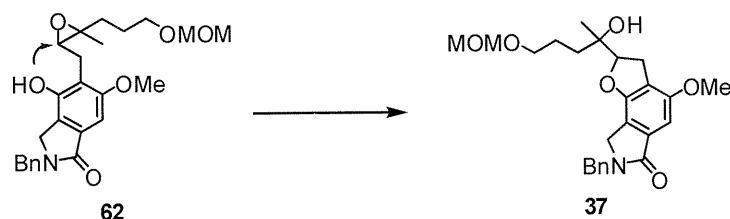


Figure 21.

3 - 3 二環式クロマン環の合成検討

そこで、側鎖と置換基の影響を調べるために4-エチルレソルシノール**88**を用いて検討することとした。まず、片方のヒドロキシル基のみをメチル化した。メチル化はヨードメタン (MeI)、炭酸水素カリウム (KHCO₃)、炭

酸カリウム (K₂CO₃)を用いて行い、24%と低収率ながら、目的のモノメトキシ体を**89**得た (Fig. 22)。副生成物としてもう一方のヒドロキシル基がメチル化させた化合物**90**やジメトキシ体**91**などが得られた。

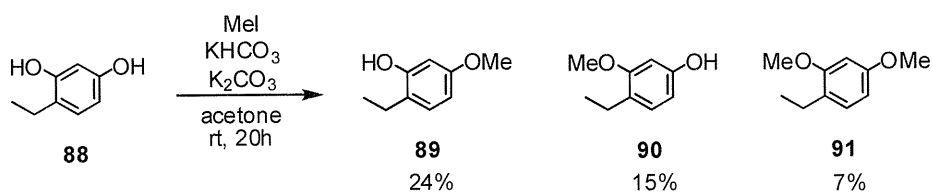


Figure 22.

得られたモノメトキシ体**89**を用いてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (Pd(PPh₃)₄)触媒を用いたカーボネートとのアリルエーテル化を行った (Fig. 23)。アリルエーテル**92**に対してClaisen転位反応を行

い、*E* / *Z* = 2.3 : 1でClaisen転位反応生成物**93**を得た。次に、Claisen転位反応生成物**93**にバナジウムオキシアセチルアセテート (V(o(acac))₂)触媒存在下、TBHPを作用させ、オレフィンをエポキシ化した。

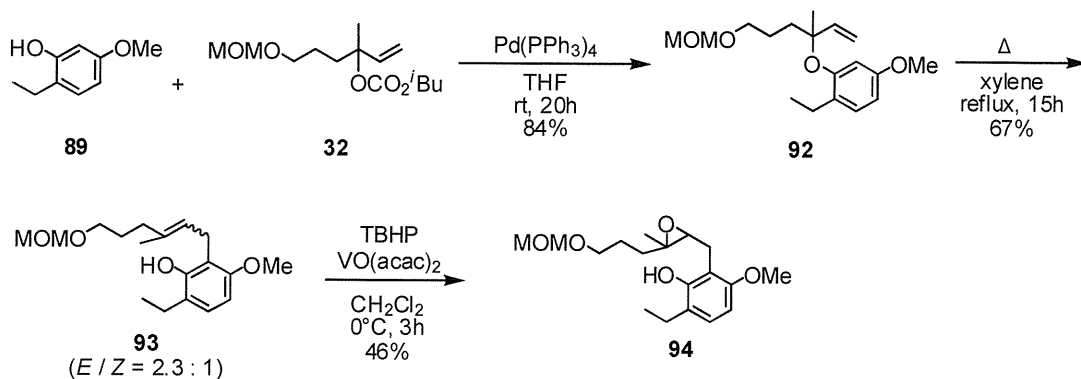


Figure 23.

まず、酸性条件下での環化反応を行った。PPTSを用いて反応を行うと、クロマン環は得られず、ベンゾフラン95が得られた。次に、シリルトリフラートを用いた環化反応を行った。TIPSOTfを用いて環化反応を行うとク

ロマン96が主生成物をして得られ、副生成物としてクロマン環でMOM基が脱離した化合物が得られ、この条件ではベンゾフランは得られなかった (Fig. 24)。

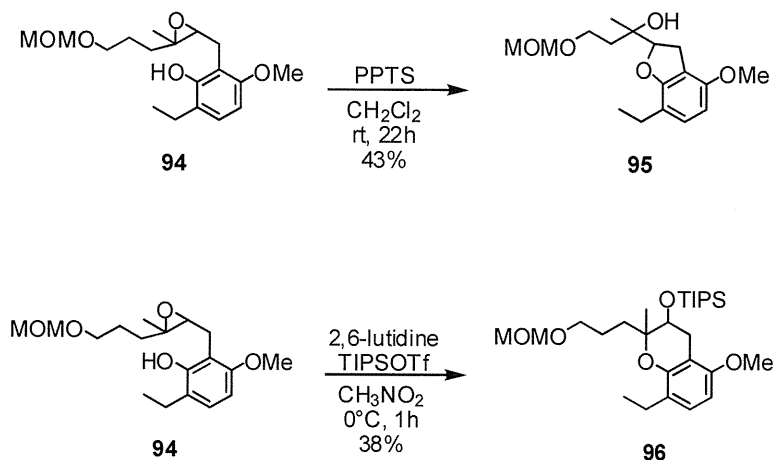


Figure 24.

今回フェノールのオルト位にエチル基を有する化合物94を合成して環化反応を行ったところ、酸性条件ではベンゾフランが生成し、嵩高いシリルトリフラートを用いて立体反発によりピラン環を優先的に生成させる

条件ではクロマンが生成した。これは置換基の存在によって立体反発があるが、シリルトリフラートの効果でクロマンが生成したと考えられる。また、エポキシド62の環化反応ではシリルトリフラートを用いてもクロマ

ンは得られなかった。これはエポキシド**62**ではラクタム環のメチレン基が固定されているため、エポキシド**94**に比べ、環化反応時

◇

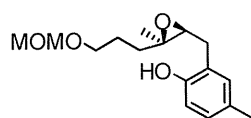
3 - 4 クロスカップリング反応を経由したエポキシドの合成

過去に当研究室では様々なエポキシドについて環化反応の検討を行ってきた。ラクタム環のないモデル化合物**97**やNG-121の合成における化合物**98**の環化反応ではクロマンが優先して生成した (Fig. 25)。化合物**64**ではピラン環を優先的に生成させることができる反応条件を用いてもピラン環ではな

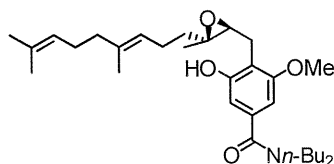
にメチレン基と長い側鎖の立体反発が大きかったためクロマンが構築しなかったと考えられる。

◇

くフラン環が生成したことから、環化反応時に配座が固定されたラクタム環のメチレン基と長い側鎖の間に立体反発があるものと考えられる。立体反発を避けるために、置換基のない状態で環化反応を行うことで目的のクロマンが生成すると考えられる。そこで先にクロマン環を構築し、後からラクタム環を形成する経路で合成を行うこととした。



97



98

Figure 25.

そこで、化合物**77**について、逆合成解析を行い、以下のようになった (Fig. 26)。化合物**77**は化合物**99**からWittig反応を用いることで構築できる。化合物**97**は化合物**70**からラクタム環を構築することで合成する。化合物**101**からジオールを経由したエポキシ化で化

合物**100**とし、環化反応を行うこと光学活性なクロマン**70**を合成できる。化合物**101**は立体選択性と位置選択性の観点からClaisenではなく、銅触媒クロスカップリング反応により化合物**102**から導こうと考えた。

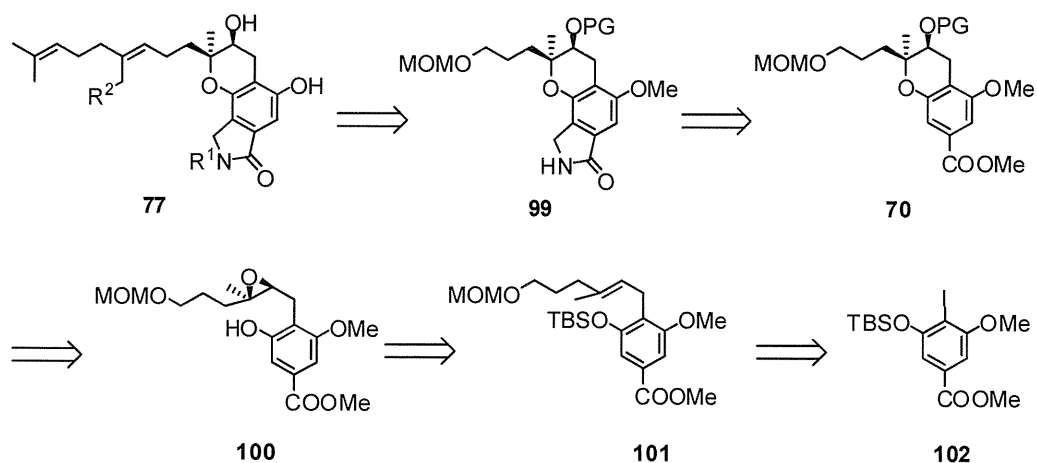


Figure 26.

まず、市販の3, 5-ジヒドロキシ安息香酸**17**をメタノール溶媒中で濃硫酸を用いエステル化し、エステル**103**とした。ヨードメタン (MeI)、炭酸水素カリウム (KHCO₃)、炭酸カリウム (K₂CO₃)を用いて片方のヒドロキシル

基のみをメチル化した。続いて、ヨウ素化を行ったが、目的とするモノヨード体は得られず、副生成物としてジヨード体**105**が得られ、残りは原料が回収された (Fig. 27)。

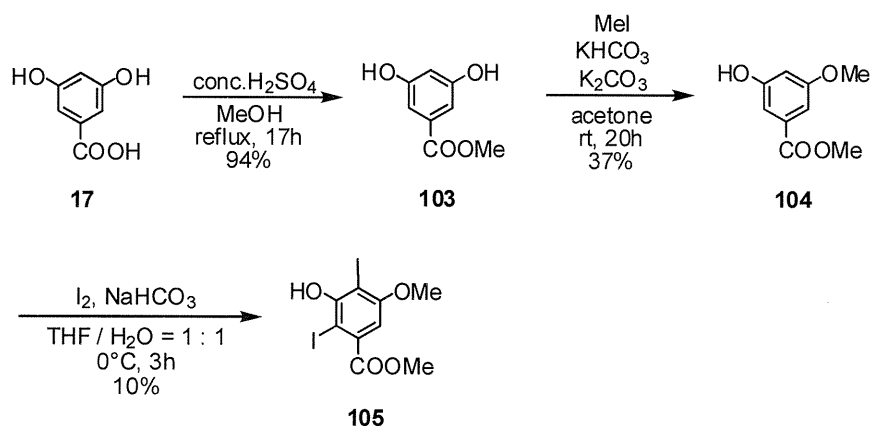


Figure 27.

過去当研究室で同じようなヨウ素化を行ったときは、ジオールの状態で反応し、望む位置がヨウ素化された化合物が得られてい

た。そこで、ジオール**103**を用いてヨウ素化を行った (Table 2-3)。温度を0°Cで反応を行ったところ、目的のモノヨード体**106**が29%

で得られた (Entry 1)。この条件ではジヨード体が生成しなかったため、温度を上げると77%でモノヨード体**106**が得られた (Entry

2)。続いて、メチル化を行い、モノメトキシ体**107**を合成した。

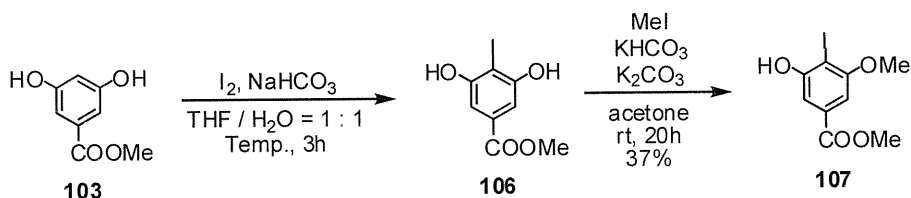


Table 2-3

Entry	Temp.	Yield
1	0°C	29%
2	rt	77%

過去のクロスカップリング反応の際に収率の良かったTBSでヒドロキシル基を保護することとした。化合物**107**のヒドロキシル基をTBSで保護し、続いてゲラニル鎖の導入を行った。化合物**102**と i PrMgBrを用いて系中で

発生させたGrignard試薬に、 Li_2CuCl_4 触媒存在下でゲラニルブロミドを-20°Cでゆっくり滴下し、収率72%でゲラニル鎖を導入した化合物**109**を合成した (Fig. 28)。

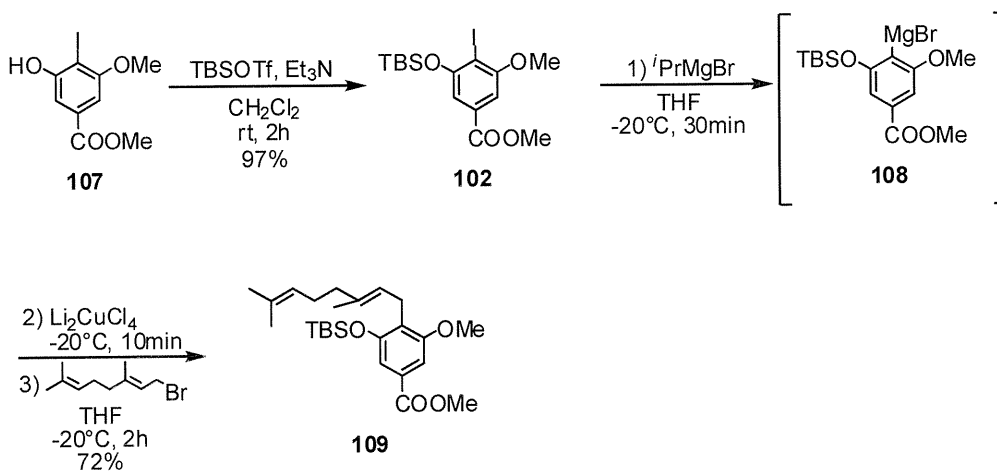


Figure 28.

続いて側鎖のエポキシ化を行った (Fig. 29)。mCPBAを用いてエポキシ化したところ、

目的のエポキシ体**110**が得られた。しかし副生成物としてもう一方のオレフィンがエポ

キシ化された化合物**111**や両方のオレフィン 的物の収率を低下させてしまった。
 がエポキシ化された化合物**112**が得られ、目

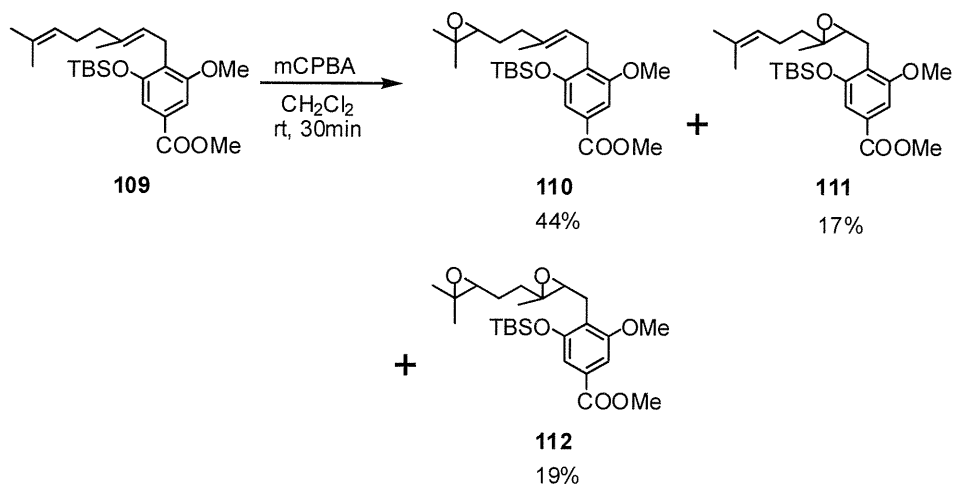


Figure 29.

そこで、イソプレノイドの末端を選択的に キシ化²¹⁾したところ、副生成物の化合物**111**
 エポキシ化する際によく用いられるN-プロ や化合物**112**の生成が抑えられ、目的のエポ
 モスクシンイミド(NBS)、塩基を用いてエポ キシ体**110**が収率70%で得られた (Fig. 30)。

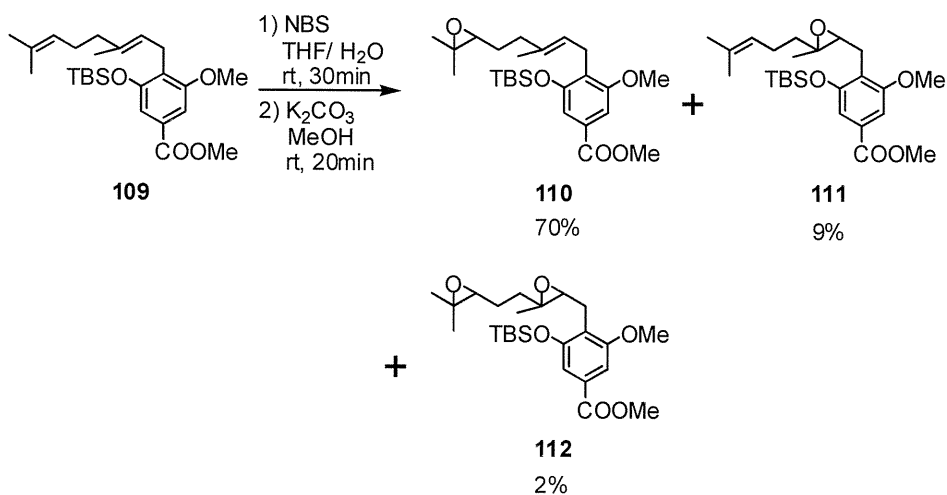


Figure 30.

合成したエポキシド**110**に過ヨウ素酸を作 とし、水素化ホウ素ナトリウム ($NaBH_4$) によ
 用させ、エポキシドを開裂しアルデヒド**113** りアルコールへ還元した (Fig. 31)。次に、

Pr_2NEt 、 MOMCl を作用させアルコールをMOM保護した。ここで、E / Z比を確認した。過去の検討からMOM基のNMR値がE体では4.56ppmにZ体では4.65ppmにシグナルが出ることが分かっており、そのことからE / Z = 97 : 3であることが分かった。次に、四酸化オスミウム (OsO_4)によりジオール化することによりジオー

ル**115**とし、メシル化することにより2級アルコールのみが選択的にメシル化されたメシル体が生成し、このメシル体を塩基性条件下でエポキシ化することでエポキシド**116**を合成し、続いてフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (TBAF)によりTBSを脱保護し、目的のエポキシド**100**を得た。

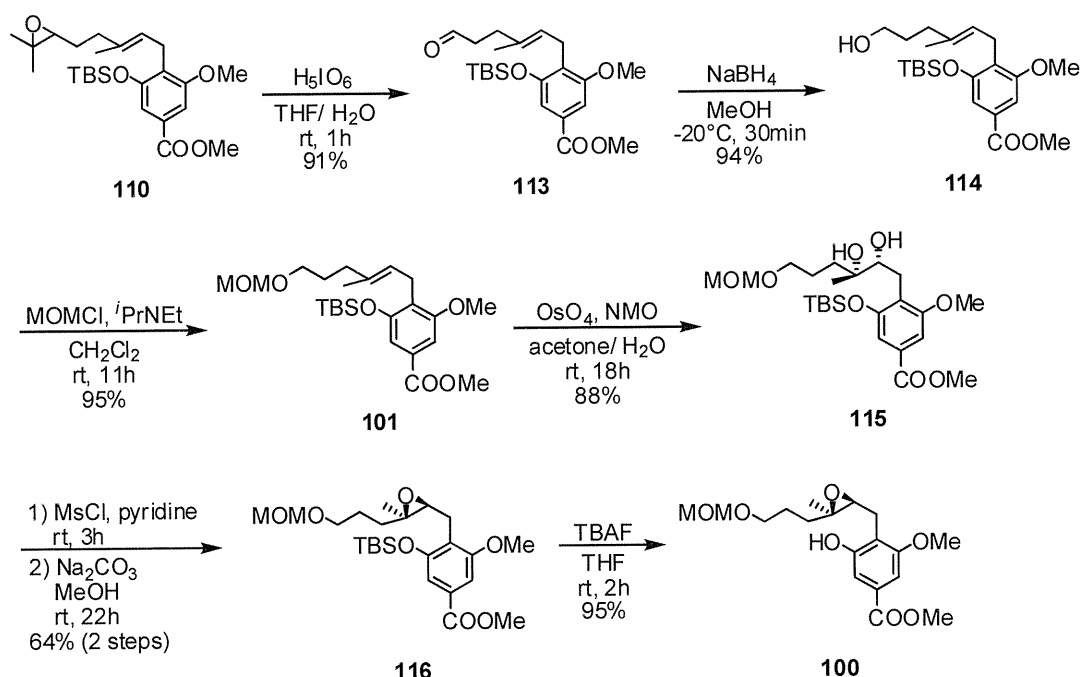


Figure 31.

3 - 5 クロマン環の合成

目的のエポキシド**100**を合成したので、続いてシリルトリフラートを用いた環化反応の検討を行った (Fig. 32)。TIPSOTfを用いて、環化反応を行ったところ、目的物のクロマン**117**が収率35%で得られ、これまで問題となっていたベンゾフランは生成しなかった。しかし、副生成物として内部に二重結合が形成した化合

物**118**が得られた。内部に二重結合が形成した化合物はMorimotoらの行った環化反応でも生成している。その原因として、TIPSOTfがルイス酸として働きエステルのメチルに配位することで、ヒドロキシル基の求核性が弱くなり、環化反応が起こりにくかったためと考えられる。

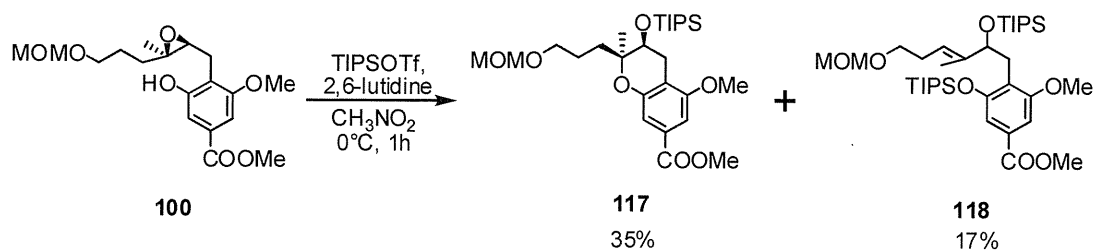


Figure 32.

そこで、当研究室で過去によく用いられていた酸性条件下での環化反応を行った (Table 2-4)。PPTSを用いて環化反応を行ったところ、収率63%で目的のクロマン**119**が主生成物として得られ、ベンゾフラン**120**が25%で得られた。この比は過去にエステル基を有していない二宮¹⁴⁾が行った環化反応と同程度の選択性となっており、エステル基を有してい

ても環化反応の選択性は変わらないと考えられる。続いて、酸を2N HClを用いて反応しても目的のクロマン**119**が主生成物として得られた。2N HClを用いた時に収率が低下したのは酸によりMOM基が脱離してしまったのが原因である。

続いて、得られたクロマン**119**のヒドロキシル基をTIPSにより保護した (Fig. 33)。

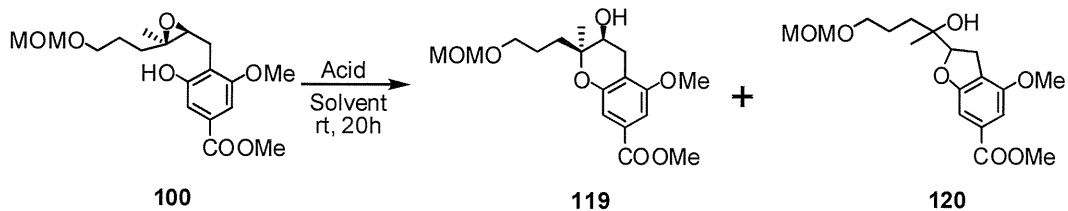


Table 2-4

Entry	Acid	Solvent	Yield ^a	
			119	120
1	PPTS	CH ₂ Cl ₂	68%	25%
2	2N HCl	THF	53%	20%

^a Determined by ¹H NMR

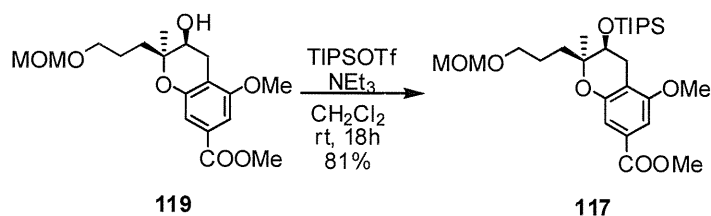


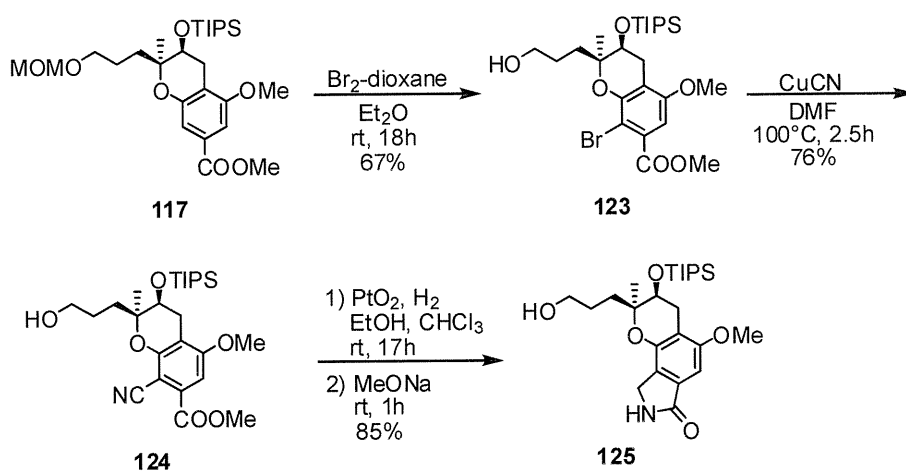
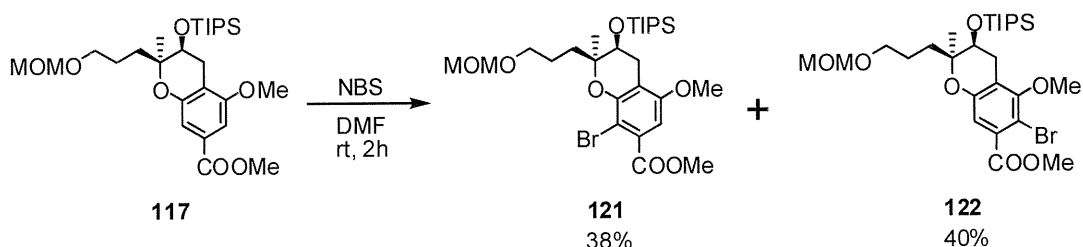
Figure 33.

3-6 ラクタム環の合成

次に、臭素化の検討を行った (Fig. 34)。臭素化剤としてNBSを用いて反応を行ったところ、望む臭素体**121**とその異性体**122**がほぼ1 : 1の割合で生成した。この臭素体の判別をNOE測定で行った。メトキシ基のプロトンに照射したとき、化合物**121**ではNOE相関が観測され、化合物**122**ではNOE相関が観測されない。その結果、化合物**121**は38%、化合物**122**は40%で生成していることが分かった。

そこで臭素とジオキサンの錯体を用いて

臭素化を行ったところ、目的の位置が臭素化された化合物**123**が主生成物として得られた。この際、MOM基が脱離してしまっていたが、ラクタム環を合成する上で問題なく、ラクタム環を合成した後に脱離させる予定であったため、このまま化合物**123**を用いて進めていくこととした。次に、シアン化銅を用いてDMF中で還流することで化合物**124**を合成した。続いて、アダムス触媒を用いて還元した後、塩基を作用させることで目的とする三環式骨格**125**を合成した (Fig. 35)。



3-7 イソプレノイド鎖の導入

続いて、イソプレノイド側鎖導入の検討を

行った (Fig. 36)。化合物**125**にイミダゾールとトリフェニルホスフィン存在下でヨウ素

を作用させ、ヨウ素体**126**を得た (Scheme 2-22)。このヨウ素体をトリフェニルホスフィンと反応させることで、Wittig前駆体であるホスホニウム塩**127**とした。次に、ホスホニウム塩**127**の*n*-ブチルリチウムによる処理

により系内で発生させたリンイリドにイソプレノイドケトンを作用させ、Wittig反応による側鎖導入の合成検討を行ったが、目的物の生成は確認されなかった。

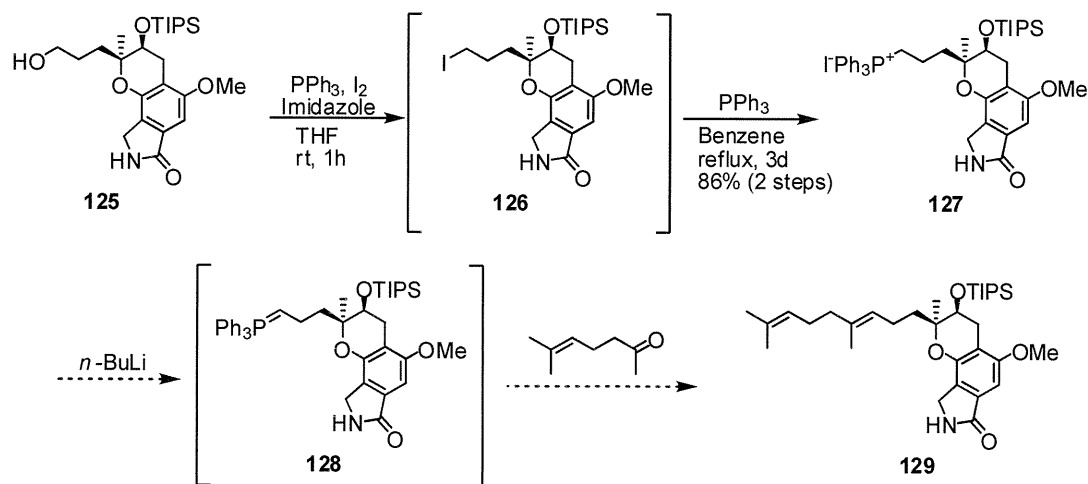


Figure 36.

4. 結論

本研究では、イソインドリノン合成した後、エポキシドを合成し、酸性条件下での環化反応、シリルトリフラートを用いた環化反応により三環式骨格を立体選択的に構築する方法、立体選択的にクロマンを合成した後、ラクタム環を合成し三環式骨格を構築する方法について検討した。また、その後の側鎖を伸長する方法について検討した。

まず、イソインドリノン**21**とカーボネート**32**のアリルエーテル化で得られたアリルエーテル**85**から優先的にClaisen転位反応生成物**36**を合成し、TBS保護することによりTBS保護体**60**を得るための反応条件を確立した。

次に、TBS保護体**60**をジオール化し、続いて、立体反転を伴うエポキシ化することで、エポキシド**62**を得た。続いて、酸性条件下で環化反応を行ったが目的のクロマンは得られず、ベンゾフランが生成することを確認した。また、シリルトリフラートを用いた環化反応を行ったが、結果は同様であった。そこで側鎖と置換基の影響を調べるために、4-エチルレソルシノール**88**とカーボネート**32**のアリルエーテル化で得られたアリルエーテル**92**から優先的にClaisen転位反応生成物**36**を合成し、続いてバナジウムを用いたエポキシ化によりエポキシド**94**を得た。酸性条件下で環化反応を行うと、ベンゾフランが生成し、シ

リトリフラートを用いた環化反応を行うと、目的のクロマンが生成した。この結果から、側鎖と置換基の間には少なからぬ立体障害があると認められる。

そこで次にクロマン環を合成した後にラクタム環を合成する経路の検討を行った。3,5-ジヒドロキシ安息香酸**17**からヨウ素体**102**を合成し、I-Mg交換反応と銅触媒を用いたクロスカップリング反応により側鎖を導入する反応条件を確立した。次に、側鎖を変換した後、ジオールを経由したエポキシ化を行い、エポキシド**100**を得た。続いて、酸性条件下で環化させることにより、側鎖とヒドロキシル

基が*cis*の関係にあるクロマン**119**を優先的に得ることに成功した。次に、位置選択的ブロモ化、シアノ化を行い、化合物**124**を合成した。続いて、アダムス触媒を用いて還元した後、塩基を作用させることとで目的とする三環式骨格**125**を合成するための反応を確立した。

最後にWittig反応による化合物**125**の側鎖伸長にも取り組んだ。アルコール**125**をヨウ素化し、トリフェニルホスフィンと反応させることにより、Wittig前駆体であるホスホニウム塩**127**を得るための反応条件を確立したが、Wittig反応による側鎖伸長を行うための反応は見出すに至らなかった。

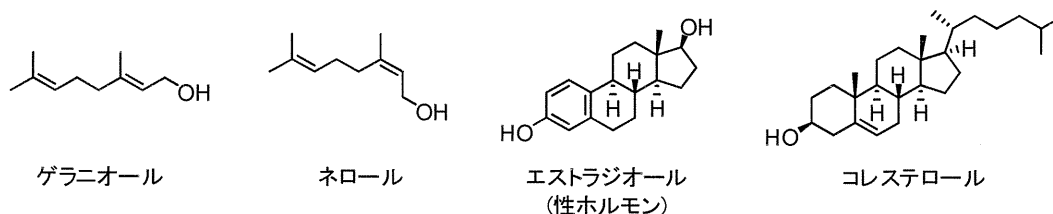
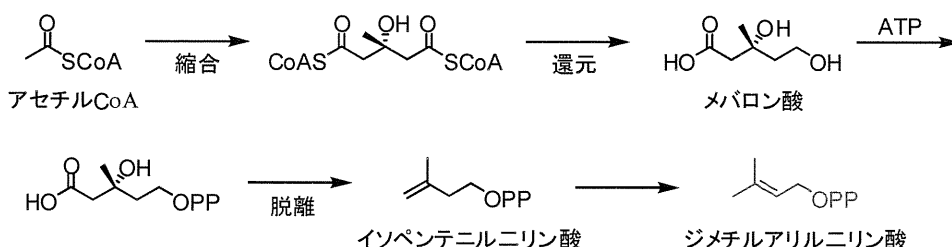
生理活性イソプレノイドクロマン化合物Stachybotrinの全合成に向けた新規合成手法に関する研究

1. 緒言

1-1 天然イソプレノイドクロマン化合物

自然界には炭素数5の「イソプレン単位」を基本骨格として持つイソプレノイド化合物が23,000種以上存在している。イソプレノイド化合物は、体内で3分子のアセチルCoAのClaisen縮合およびアルドール縮合を経て生合成されるメバロン酸が前駆体である (Scheme 1-1)。炭素数6の化合物であるメバロン酸は、ATPにより一級ヒドロキシ基がニリン酸化され、CO₂Hと三

級ヒドロキシ基が脱離することで、炭素数5のイソペンテニルニリン酸へ変換される。これから誘導されるジメチルアリルニリン酸がイソプレノイド中間体となる。生合成されたイソプレノイド化合物は、生体組織の構成成分としてのみならず、生物の様々な生理現象に関係する生理活性物質としても非常に重要な役割を担っている。イソプレン単位を二つ有するゲラニオールやネロールは植物油に含まれ、香料として有用である (Figure 1-1)。また、ヒトのホルモンとして働くステロイド化合物やコレステロールもイソプレノイドを起源とする代謝物である。このほかにも、天然由来のもの、人工的に合成されたものを含む様々なイソプレノイド化合物が医薬や農薬などに応用されている。



一方、クロマン (もしくはベンゾピラン) 化合物はベンゼン環にピラン環が縮合した二環式の構成単位であり、これも生理活性物質によく見られる構造である。これら両方の構成単位有する化合物がテルペノイドクロマン化合

物であり、ビタミンEとして知られる α -tocopherolを始めとして様々な生理活性物質が報告されている。以下に示す化合物群はその代表的なものである (Figure 1-2)。

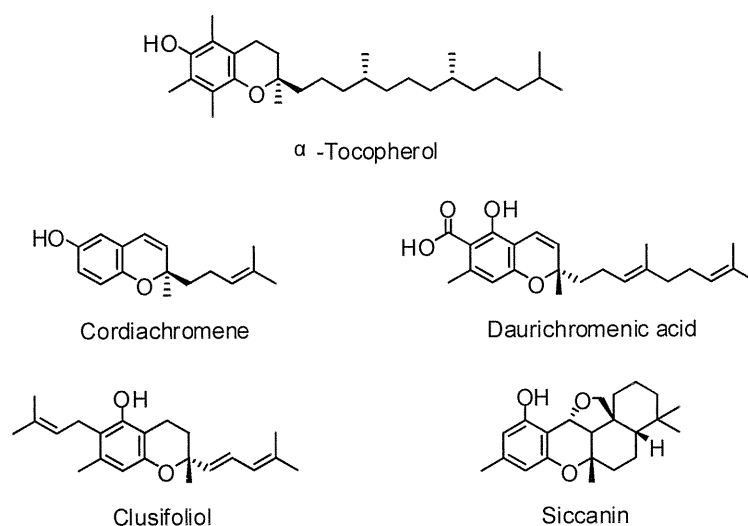


Figure 1-2

α-Tocopherolは非特異的抗酸化作用を示し、Cordiachromeneは抗炎症作用を、Daurichromenic acidは抗HIV活性を、Clusifoliolは抗腫瘍活性を、Siccaninは抗菌活性を示すなど、多種多様な生理活性を示す。上記に示したいずれのテルペノイドクロマン化合物においても共通しているのは、クロマン環の2位にテルペン側鎖を有しており、なおかつその2位は不斉炭素であるということである。このような多様な生理活性を有する化合物は、新規な生理活性を探索する上でのリード化合物になり得る。また、テルペノイドクロマン化合物の汎用的な立体選択的な合成法は確立されておらず、複雑な構造をもつ化合物が多く。以上のことから、テルペノイドクロマン化合物の全合成は、有機合成化学の観点から非常に有意義である。

1 - 2 Stachybotrin類

1992年、X. Xuらによって、フロリダの海水から発見された微生物である*Stachybotris sp.* (CS-710-1) から、2つの新規な生理活性をもつ二次代謝物が単離された。これらの化合物は、抗枯草菌 (ATCC6051) 活性や糞生菌 (*Sordaria fimicola*) の発育阻害活性を示し、Stachybotrin A (1) およびStachybotrin B (2) と名

付けられ、以下のような構造と決定された (Figure 1-3)。

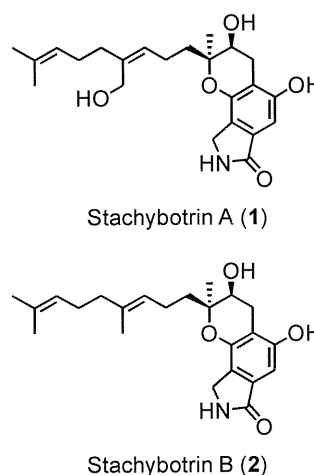


Figure 1-3

また、1993年に大正製薬株式会社の折居らによって、NGF (神経成長因子) 様活性やNGFの活性増強作用を有する新規生理活性物質としてNG-122 (Stachybotrin C, 3)、NG-121 (4)、NG-123 (Parvisporin, 5) という3種類の化合物が報告された (Figure 1-4)。これらの化合物は埼玉県大宮市吉野町にて採取した落葉から新たに分離した菌株*Stachybotrys parvispora* F-4708から単離された。タンパク質であるNGFは繊維切断によるアセチルコリン作動性神経の変性、脱落を抑制し、アルツハイマー型認知症の治療薬となりうる可能性があるものの、

分子量が大きく（118アミノ酸残基からなる分子量13,259のサブユニットが2つ非共有結合した2量体）血液脳関門を通過できないために、脳への移行は困難である。そのため、NGFと同

様の活性または増強活性を有するこのような低分子化合物が治療薬として期待される。

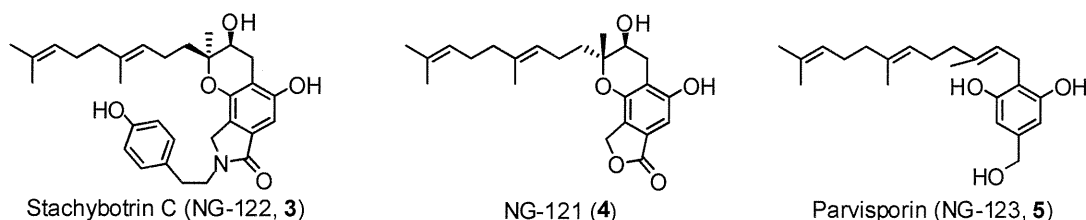
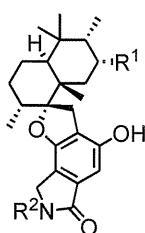


Figure 1-4

さらに2004年になって、M. J. Vazquezらによって、ヒマラヤの土壌から採取した微生物である *Stachybotrys chortarum* から、チロシンキナーゼ受容体阻害活性を有する7種類のK-76誘導体 (**6**) が単離・構造決定された (Figure 1-5)。



K-76 derivatives (**6**)

compound	R ¹	R ²
6a	H	-CH(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H
6b	H	-CH(CO ₂ H)-CH(OH)-CH ₃
6c	OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H
6d	OH	-CH(CO ₂ H)-CH(CH ₃) ₂
6e	OH	-CH(CO ₂ H)-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
6f	OH	-CH(CO ₂ H)-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃
6g	OH	-CH(CO ₂ H)-Bn

Figure 1-5

当研究室では、Stachybotrin類 (Stachybotrin A (**1**)、Stachybotrin B (**2**) および Stachybotrin C (**3**)) に着目し合成研究を行ってきた。Stachybotrin類に共通する構造的特徴は主に2つある。まず1つ目が、ベンゼン環にピラ

ン環とラクタム環が縮合した（もしくはクロマン環とラクタム環が縮合した）新規な三環式基本骨格を有している点である。イソインドリノン環（ベンゼン環にラクタム環が縮合した二環式骨格）の汎用的合成法は確立されておらず、またクロマン環の3位にヒドロキシ基を持つようなクロマン-3-オール環の合成例も少ない。2つ目がクロマン-3-オール環の2位と3位に (2R*, 3R*) の相対立体配置を取っている点である。クロマン-3-オール環の合成例自体が少ないために、その立体選択的合成法も報告例がない。また、Stachybotrin A (**1**) については、テルペン側鎖にZ型オレフィンとなるヒドロキシ基を有している。

NG-121 (**4**) と Stachybotrin 類の違いは、基本骨格のラクタム環がラクトン環である点やクロマン-3-オール環がジアステレオマーの相対立体配置 (2R*, 3R*) をとっている点である。またK-76誘導体 (**6**) は Stachybotrin 類の前駆体と考えられるセスキテルペン化合物の連続的分子内環化反応を経由して生合成していると思われ、スピロ炭素を含む5員環骨格を有する特徴的な5環式化合物である (Scheme 1-2)。