

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業 研究成果報告書



平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32676

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18853

研究課題名(和文)多剤耐性克服作用剤の創生を志向したドミノ型ダブルスピロ環化反応の開発とその応用

研究課題名(英文)Development of domino doublespiro cyclization

研究代表者

横江 弘雅(Yokoe, Hiromasa)

星薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10613622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ドミノ型ダブルスピロ環化反応における最適な反応条件を確立し、高収率かつ、高ジアステレオ選択的に目的の連続スピロ化合物を合成する手法を見出すことができた。併せて、グラムスケールに耐えうる方法論とすべく、簡便かつ迅速な環化前駆体の合成法の確立も行った。また、本反応を薬剤耐性克服効果を有する天然物グランジロジンCの全合成研究へと適用し、コア骨格構造を構築することができた。

研究成果の概要(英文)：We have developed a method for the synthesis of doublespirocycles in high yield and high diastereoselective manner. In addition, we have also established a simple and rapid method for the synthesis of the cyclization precursor. The reaction we developed here was applied to the synthetic study on the grandilodine C with drug-resistant reversing effect.

研究分野：有機化学

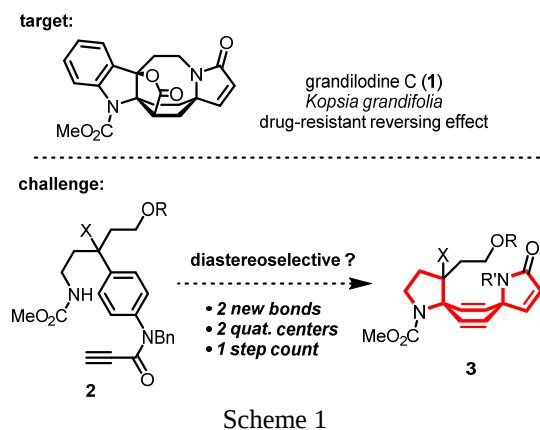
キーワード：ドミノ反応 スピロ環化 薬剤耐性克服効果 ジアステレオ選択的 全合成

1. 研究開始当初の背景

分子標的薬などの抗癌剤を用いた化学療法では、腫瘍の耐性化が避けられない問題であり、有効であった薬剤も全く無効化してしまう。その解決の糸口として、多剤耐性克服作用 (MDRE) が注目されている。MDRE とは、獲得耐性をもつ腫瘍を、再び感受性化させる作用のことである。MDRE を有する化合物には、ポリフェノール類やチャルコン、アクリドンなどの芳香環を母骨格とする天然物が知られている。しかしながら、近年、平面性の高い化合物を避け立体的な化合物を創薬シードとして選定する傾向にある¹⁾。これは、標的分子の結合サイトの三次元空間にフィットして、強力で選択的な結合が期待できるからである。

2. 研究の目的

以上のような背景から、grandilodine C (1) に着目した (Figure 1)。1 は、*Kopsia* アルカロイドの一種であり、MDRE を示すことが知られている²⁾。申請者が研究を開始した時点では全合成の報告例はなかったが、最近になって報告がなされた³⁾。1 は、三つの四級不斉中心に加え、連続するスピロ環構造に融合した八員環を母骨格とする特異で複雑な構造を有する。多剤耐性克服作用剤の開発を目指した創薬研究へと結びつける為には、1 の立体選択的な合成法を確立するだけでなく、その非天然型誘導体の合成に対応できるような合成ルートを確立しなければならない。これらの課題を解決する為に、Scheme 1 に示すような、二つの四級不斉中心と連続スピロ環構造を、一挙に、且つ立体選択的に構築することで、中心骨格の迅速かつ簡便な合成手法を開発し、1 の全合成研究へと応用する計画を立てた。

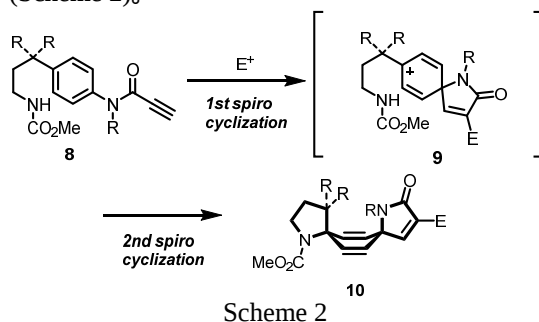


3. 研究の方法

1. ドミノ型ダブルスピロ環化反応の開発
最適な反応条件を確立する。更に、様々な基質を用いて、その置換様式と立体選択性の関係を解明する。

2. ドミノ型ダブルスピロ環化反応の応用
grandilodine (1) の合成ルートを確立し、その全合成研究を行う。

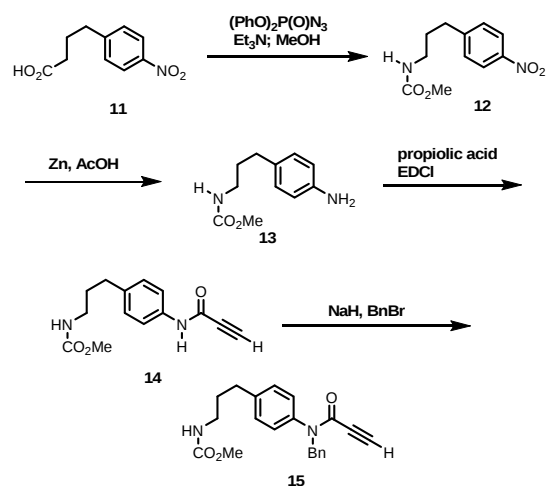
鍵となるドミノ環化反応について、以下のような作業仮説をたてた。まず、8 のアルキン部を適切な求電子剤で活性化することで、1 度目のスピロ環化反応が *ipso* 位から 5-*exo-dig* 型で進行する。このようにして生じた中間体 9 のジアリルカチオンを補足するように、分子内の窒素原子が環化し、10 へと至る、というものである。2 度目の環化の際にジアステレオ選択的な反応が進行するのかが、検討のポイントである。このような着想のもと、以下の研究を行った (Scheme 2)。



4. 研究成果

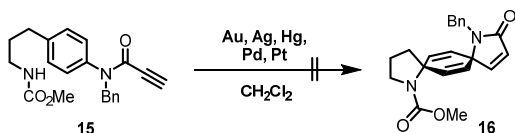
【環化反応前駆体 15 の合成ルートの確立】

環化前駆体 15 の合成は、以下のようにして行った。まず、市販の 11 をクルチウス転位の条件に付し、収率 79% で目的のカーバメート 12 を得た後に、酸性条件下、ニトロ基を亜鉛により還元し、定量的にアニリン誘導体 13 へと導いた。次いで、EDCI を作用させ、13 とプロピオール酸との縮合反応を行ってアミド 14 を収率 72% で合成し、最後に、得られたアミドを *N*-ベンジル化反応に付し、環化前駆体 15 を得た。また、本合成法が、グラムスケールでの実施に耐えうることも併せて確認した (Scheme 3)。



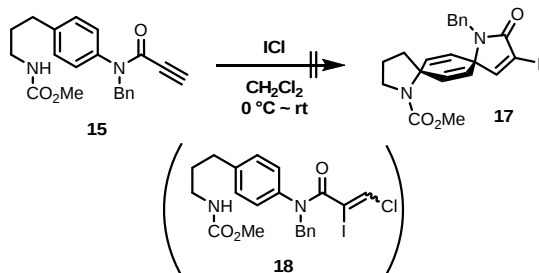
【環化反応の最適化】

まず、求電子試薬として金や銀、白金触媒などを用いた検討を行ったが、目的の開環体 16 を得ることはできなかった (Scheme 4)。



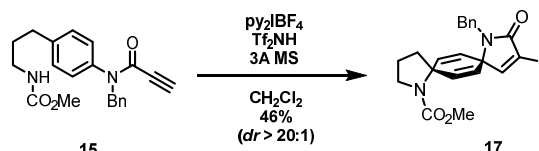
Scheme 4

次いで、塩化ヨウ素を用いてアルキン部を活性化させたが、目的の 17 は全く得られず、ヨウ素によって活性化されたアルキンに塩素原子が付加した 18 が得られるのみであった (Scheme 5)。



Scheme 5

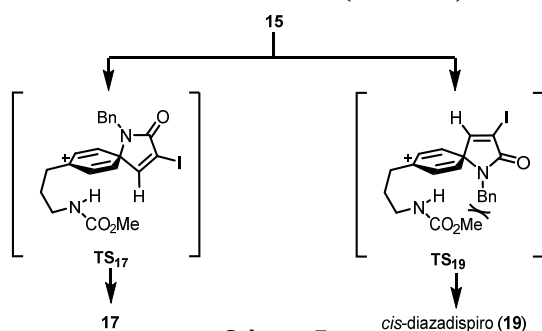
そこで、求核性の低いカウンターアニオンを有するヨードニウムである Barluenga 試薬 py₂IBF₄ を用いて検討を行った。単体では環化反応は進行しなかったものの、酸性条件にて目的の環化体を与えることが明らかになった。さらに、本環化反応は、立体選択的に進行しており、望むトランスの立体化学を有する 17 を、単一の生成物として、得ることができた (Scheme 6)。



Scheme 6

【立体選択性の考察】

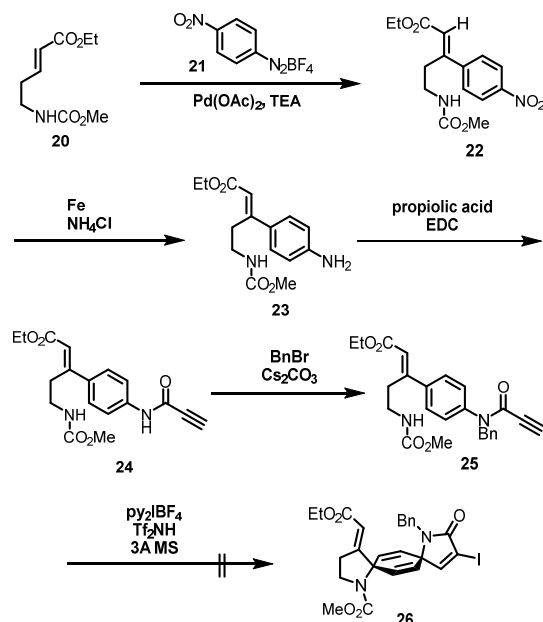
最初のスピロ環化反応が、進行した結果、生じるカチオン中間体を考える。トランス体 17 を与える TS₁₇ に比べて、シス体 19 を与える TS₁₉ ではメトキシカルボニル基とベンジル基との間に立体反発を生じる為、TS₁₇ を経由して、二度目の環化反応が立体選択的に進行したのだと説明できる (Scheme 7)。



Scheme 7

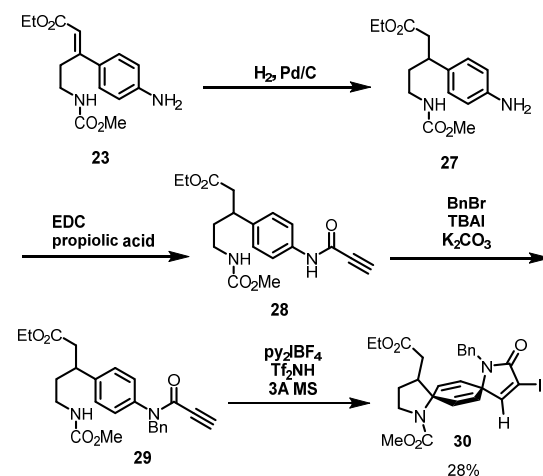
【ベンジル位置換誘導体を用いた検討】

続いて、アゾ環形成に必要な炭素単位をもつ 25 のような化合物を合成し、これを上記の環化反応に応用する計画を立てた。まず、エノエート 20 に松田-溝呂木-Heck 反応を適用し、22 へと導いた。その後、ニトロ基の還元、アミド化、N-ベンジル化を経て 25 を合成した。このようにして合成した 25 を環化反応の条件に付したが、目的の閉環体 26 は全く得られなかった (Scheme 8)。



Scheme 8

新たに導入した電子求引基が芳香環の電子密度を低下させた結果、望む環化反応が進行しなかったと考えた。そこで、新たに 25 のオレフィン還元体である 29 を合成し、これを用いた環化反応を試みた。即ち、先に得られた 23 の二重結合部を還元した後に、アミド化と N-ベンジル化を行い 29 を得た。次いで、これを用いて鍵反応を行ったところ、予期したとおり望むドミノ環化が進行し、ジスピロサイクル 30 を得ることに成功した。 (Scheme 9)。



Scheme 9

参考文献

- 1) Kingwell, K. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 931.; Lovering, F. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.
- 2) Kam, T.-S. *et al. J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 1309.
- 3) Echavarren, A. M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5393.; Nishida, A. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3473.

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2件)

- (1) Nugroho, A. E.; Hashimoto, A.; Wong, C.-P.; Yokoe, H.; Tsubuki, M.; Kaneda, T.; Hadi, A. H. A.; Morita, H. “Ceramicines M-P from *Chisocheton ceramicus*: isolation and structure-activity relationship study” *J. Nat. Med.* **2018**, 72, 64-72.
(DOI: 10.1007/s11418-017-1109-2)
- (2) Amano, R.; Yamashita, A.; Kasai, H.; Hori, T.; Miyasato, S.; Saito, S.; Yokoe, H.; Takahashi, K.; Tanaka, T.; Otoguro, T.; Maekawa, S.; Enomoto, N.; Tsubuki, M.; Moriishi, K. “Cinnamic acid derivatives inhibit hepatitis C virus replication via the induction of oxidative stress” *Antivir. Res.* **2017**, 145, 123-130.
(DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.07.018)

〔学会発表〕(計3件)

- (1) 横江弘雅、水村優香、津吹政可、日本薬学会第138年会、「ドミノ環化反応を活用したジアザジスピロ骨格の合成」2018.03.26-28(金沢)
- (2) 横江弘雅、津吹政可、第59回天然有機化合物討論会「高立体選択的なドミノ二重スピロ環化反応の開発」2017.09.20-22(札幌)
- (3) 横江弘雅、遠藤雄斗、橋爪優奈、津吹政可、日本薬学会第137年会、「ジアステレオ選択的ドミノダブルスピロ環化反応の開発」2017.03.24-27(東北大、仙台)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

星薬科大学 医薬品化学研究所 生体分子有機化学研究室

<http://polaris.hoshi.ac.jp/kyoshitsu/seitaiyuki/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

横江弘雅 (Yokoe Hiromasa)

星薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10613622

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()