

機関番号：23903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590001

研究課題名（和文） アザスピロ構造を特徴とする海産天然物の全合成研究

研究課題名（英文） Studies toward the total synthesis of marine natural products having an azaspiro ring system

研究代表者

中村 精一（NAKAMURA SEIICHI）

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90261320

研究成果の概要（和文）：スピロリド類の全合成に向け、E環部、およびBCD環部の合成を行った。L-グルタミン酸から合成したジエンと7員環 $\alpha$ -メチレンラクトンとのDiels-Alder反応は完璧な位置選択性かつ良好なエキソ選択性で進行し、E環部を持つ望みの立体異性体が主生成物として得られた。BCD環部に関しては、基質として鎖状化合物を用いると二重ヘミケタール形成/分子内ヘテロ Michael 連続型反応による立体選択的な構築は困難なことがわかった。そこで渡環型反応の適用を考え、反応基質のデザイン・合成法の確立を行った。

研究成果の概要（英文）：Toward the total synthesis of spirocyclic marine natural products with an azaspirocyclic system, the construction of E and BCD ring systems of these molecules have been explored. Diels-Alder reaction of the diene, prepared from L-glutamic acid, with a 7-membered  $\alpha$ -methylene lactone exhibited complete regioselectivity and modest exo and diastereoface selectivity to provide the desired exo cycloadduct as the major product. Since all attempts to obtain the desired dispiroketal isomer from an acyclic precursor by tandem double hemiketal formation/hetero-Michael addition sequence met with failure, we turned our attention to the transannular reaction, and designed and synthesized a macrocyclic substrate.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：スピロリド類・ムスカリン受容体阻害作用・[6,5,5]-ジスピロケタール・分子内ヘテロ Michael 反応・ヘミケタールアルコキッド・立体エネルギー・渡環型反応・Diels-Alder 反応

## 1. 研究開始当初の背景

ピンナトキシン類やアザスピロ酸など、アザスピロ環とジスピロケタール環を併せ持

つ化合物の単離・構造決定が天然物化学分野のトピックとなる中、[6,7]-アザスピロ環、[6,5,5]-ジスピロケタール環を含む大環状ポリエーテル系化合物であるスピロリド類

は 1995 年、Wright らによりムラサキ貝、ホタテ貝から単離された。C2 位と C4 位を除く全ての相対立体配置は、NMR および分子モデリング実験により決定されている。スピロリド類は急性神経障害を引き起こすことが知られており、アセチルコリン受容体に作用している可能性が指摘されている。以上の点から本化合物群は格好の標的分子として認識され、Brimble ら、石原・畑山らにより合成研究が報告されていたが、全合成は達成されていなかった。(その後、2009 年には Zakarian らも合成研究を報告している。)

## 2. 研究の目的

我々はこれまでピンナトキシン A の合成研究を行ってきた。ピンナトキシン類を合成するにあたっては、①ジスピロケタール (BCD) 環部の立体選択的構築、②アザスピロ (AG) 環部の立体選択的構築、③炭素 27 員環構築の三点が問題点として挙げられる。[6, 5, 6]-ジスピロケタール環の構築に際し、我々は C25 位がカルボニル基と等価なことに着目して二重ヘミケタール形成/分子内ヘテロ Michael 連続型反応による新規構築法の開発を行い、望みの異性体を立体選択的に収率よく得ることに成功した。[6, 7]-アザスピロ環部に関しては、 $\alpha$ -メチレンラクトンを用いるエキソ選択的な Diels-Alder 反応によるシクロヘキセン環構築ならびに加熱条件下でのケトアミノ酸の脱水により構築可能なことを見出した。また、マクロ環化異性化反応が位置選択的に進行して炭素 27 員環化合物が良好な収率で得られることを見出し、ピンナトキシン A の全合成を完了している。

ところで、スピロリド類はピンナトキシン A の全合成に用いた手法の適用系を拡張することにより合成可能と思われる。そこで、本研究ではスピロリド類を題材として取り上げ、効率的な分子骨格構築法を機軸とする全合成経路を開発するとともに、一部未決定である立体配置を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

スピロリド類の持つ 7 員環環状イミン部は合成の最終段階で構築することとし、立体選択的に合成したシクロヘキセン環を含むフラグメントと [6, 5, 5]-ジスピロケタール環を含むフラグメントの 2 つをカップリングさせた後に環化異性化反応によって炭素 23 員環を構築する計画を立案した。シクロヘキセン環を含むフラグメントに関しては、ジエンとして得た C1-C8 フラグメントに対して C28-C33 位に相当する  $\alpha$ -メチレンラクトン难求ジエン化合物とする Diels-Alder 反

応を行うことで合成することを考えた。一方、[6, 5, 5]-ジスピロケタール環を含むフラグメントに関しては、環化前駆体となる C10-C24 フラグメントを立体選択的に調製し、二重ヘミケタール形成/分子内ヘテロ Michael 連続型反応を行うことで合成することを考えた。必要に応じて反応条件、基質の構造を精査し、望みの立体配置をもつ [6, 5, 5]-ジスピロケタール化合物が立体選択的に得られる条件を見出すことにした。

## 4. 研究成果

### (1) Diels-Alder 反応によるシクロヘキセン (E) 環の構築

はじめに、L-グルタミン酸を出発原料として基質となるジエンの調製を行った。文献記載の方法により調製した C1-C5 位に相当するラクトンに対し、 $\alpha$  位へのエキソメチレンの導入、接触水素化の 2 段階により C2 位メチル基を立体選択的 (96:4) に導入した。還元、保護基の着脱、Dess-Martin 酸化によりアルデヒドへと導き、E 配置のヨードアルケンとのカップリング、Dess-Martin 酸化、Wittig 反応を経て全 15 工程でジエンを合成した。我々が開発した方法に基づいて C28-C33 位に相当する  $\alpha$ -メチレンラクトンを調製し、求ジエン化合物として用いて Diels-Alder 反応を行ったところ、反応は完璧な位置選択性かつ良好なエキソ選択性で進行し、望みの立体異性体が主生成物として得られることが分かった。反応条件を検討した結果、溶媒として *p*-キシレンを用い、反応温度を 220 °C に設定した場合に望みのエキソ付加環化生成物が最も良い収率で得られることを見出した。

オレフィンとカルボニル基が *s-cis* 配置に固定された求ジエン化合物を用いると Diels-Alder 反応がエキソ選択的に進行することは Roush ら、武田らにより見出された知見であるが、報告例は極めて限定されているのが実情である。本結果はエキソ選択的な Diels-Alder 反応の適用範囲を拡張するものと位置づけることができる。ただし、ジエンの面選択性には未だ改善の余地を残す結果となった。全合成に向けては、置換基や Lewis 酸添加の効果等を明らかにして、立体選択性の改善につなげていく必要があると考えている。

### (2) 二重ヘミケタール形成/分子内ヘテロ Michael 連続型反応によるジスピロケタール (BCD) 環の構築

①ジスピロケタール部に関しては、環化前駆体となる C10-C24 フラグメントの合成を、1, 3-ジチアンを出発原料として行った。(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メ

チル、L-リンゴ酸より文献記載の方法によりそれぞれ調製したヨウ化物で順次 1,3-ジチアンのアルキル化を行った後、4段階での保護基の変換、3段階での一炭素増炭等を経て C12-C20 位に相当するメチルケトンを得た。このケトンから亜鉛エノラートを生成させて D-リンゴ酸より調製したアルデヒドとカップリングさせた後、アセチル化、脱離、Stryker 試薬による 1,4-還元を経て不要な水酸基を除去した。次にカルボニル基に対してキレーション制御により立体選択的にメチル Grignard 試薬を付加させ、保護基の変換、Parikh-Doering 酸化、Horner-Wadsworth-Emmons 反応による不飽和エステル導入等の 7 工程を行うことで環化前駆体を合成することができた。

そこで、次に環化反応の検討を行った。THF 中で 1N 塩酸を作用させて C22 位の TES 基を除去した後、生じた平衡混合物に対して THF/MeOH 混合溶媒中 0 °C で NaOMe を 30 分間反応させたところ、3 種のジスピロケタール異性体が生成した。NOESY により生成物の立体配置を決定した結果、主生成物はトランソイド異性体であり、望みのシソイド異性体は収率 8% でしか得られていないことがわかった。反応時間を延長すると望みの立体異性体は異性化反応を起こして消失したことから、本基質を全合成に用いることは困難なことが明らかとなった。

② 上記の結果から、望みとするシソイド異性体を得るためには環化基質に何らかの細工が必要と考えられた。そこで、我々は渡環型反応を利用することを考え、MacroModel により立体エネルギーを計算し、反応基質の設計を行った。その結果、C24 位と C10 位を炭素数 4 のテザーにより連結し、環状とした基質を用いた場合に、生成する可能性のある 8 種の [6,5,5]-ジスピロケタールの中で望みの立体異性体が最も安定となることが分かった。

この結果を踏まえて基質の調製に着手した。L-グルタミン酸から得られるラクトンを出発物質として、キレーション制御による立体選択的な Grignard 反応剤の付加等 14 工程を行うことで C15-C22 フラグメントを 1,3-ジチアン誘導体として合成した。Sharpless 不斉エポキシ化反応を経て調製した C10-C14 部に相当するヨウ化物を用いてアルキル化した後、C22 位の TES エーテルを選択的に脱保護し、Parikh-Doering 酸化してアルデヒドに導いた。Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりテザー部分を組み込んだ  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルへと変換した後、第一世代 Grubbs 触媒を用いて閉環メタセシスを行い、20 員環ラクトンを構築した。最後に PMB 基の除去、Albright-Goldman 酸化、ジチアンの加水分解を行うことでジスピロケタール前

駆体を得ることができた。現在環化反応の条件検討を行っている。

ジスピロケタールを構築する場合、対応するジヒドロキシジケトンの酸性条件下での分子内ケタール化が通常用いられる。塩基性条件を用いる二重ヘミケタール形成/分子内ヘテロ Michael 反応によるジスピロケタール構築では 3 つの不斉中心が一挙に構築される点に特徴があるが、その報告例は我々のピンナトキシシン A の全合成のみであり、適用範囲は未知数である。現時点では望みとする異性体を立体選択的に得るには至っていないが、本法が [6,5,5]-ジスピロケタール構築にも適用可能なことは示された。また、基質として  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルも使用可能なことも明らかとなった。

現時点でスピロリド類の持つ [6,5,5]-ジスピロケタールを立体選択的に構築した例はない。渡環型反応により立体選択的な構築を実現した後、シクロヘキセン環を含むフラグメントとのカップリング、環化異性化反応による炭素 23 員環構築、加熱のみによるイミン形成を経て全合成を達成する予定である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

① 中村精一、橋本俊一、カルシウムチャンネル活性化物質ピンナトキシシン A の全合成、ファルマシア、査読無、45 巻、2009 年、427-432.

② Seiichi Nakamura, Fumiaki Kikuchi, Shunichi Hashimoto, Total Synthesis of Pinnatoxin A, *Angewandte Chemie, International Edition*, 査読有、47 巻、2008 年、7091-7094.

③ Seiichi Nakamura, Fumiaki Kikuchi, Shunichi Hashimoto, Stereoselective Synthesis of a C1-C6 Fragment of Pinnatoxin A via a 1,4-Addition/Alkylation Sequence, *Tetrahedron: Asymmetry*, 査読有、19 巻、2008 年、1059-1067.  
<http://hdl.handle.net/2115/33049>

[学会発表] (計 2 件)

① 戸井田明憲、猪狩俊博、讃井しおり、橋本俊一、中村精一、海産毒スピロリド D の合成研究、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 31 日、ツインメッセ静岡

② 中村精一、菊地史朗、橋本俊一、カルシウムチャンネル活性化物質ピンナトキシシン A の全合成、第 50 回天然有機化合物討論会、

2008年10月2日、福岡国際会議場

〔図書〕（計1件）

① 中村精一、橋本俊一、シーエムシー出版、  
天然物全合成の最新動向、2009年、244-259.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 精一 (NAKAMURA SEIICHI)  
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号：90261320