

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590016

研究課題名(和文) 5,5-スピロケタールを有する海産ポリケチド・アスコスピロケタールの合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Studies of Marine Polyketide Ascospiroketal including 5,5-Spiroketal Moiety

研究代表者

宮岡 宏明 (Miyaoka, Hiroaki)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10231622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：アスコスピロケタールAは、5,5-スピロケタールを含む特異な三環性骨格を有する海産ポリケチドである。D-(+)-リンゴ酸からC7-C11セグメントであるスルホン合成し、さらにL-(+)-酒石酸からC1-C6セグメントであるヨーダイドを合成した。両セグメントの結合、スルホン及び保護基の除去により5,5-スピロケタールを合成した。さらに転位反応による第四級炭素の構築、分子内エーテル化反応により、テトラヒドロフラン環を構築し、アスコスピロケタールAの三環性セグメントの合成に成功した。現在、別途合成したC12-C16セグメントと結合することにより、アスコスピロケタールAの合成を行っている。

研究成果の概要(英文)：Ascospiroketal A is a marine polyketide having specific tricyclic skeleton including tetrahydrofuran and 5,5-spiroketal. Sufone derivative, segment C7-C11, was synthesized from D-(+)-malic acid by 9 steps. Alkyl iodide derivative, segment C1-C6, was synthesized from L-(+)-tartaric acid by 12 steps. 5,5-Spiroketal segment was synthesized by combination of segment C7-C11 and segment C1-C6 and then the removal of 1,3-dithiane and the protecting group of hydroxy groups. Synthesis of tricyclic segment including tetrahydrofuran ring was successfully carried out by construction of quaternary asymmetric carbon and intramolecular etherification. Total synthesis of ascospiroketal A is currently under way by connection of the tricyclic segment and C12-C16 segment.

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：合成化学 薬学 スピロケタール ポリケチド

1. 研究開始当初の背景

(1) 天然物には、5, 5-スピロケタール構造を有し、強力な生物活性を示す天然物が多く存在している。これまでに、これら天然物の合成が行われているが、立体選択的な5, 5-スピロケタール構造の構築が課題となっている。6, 6-スピロケタールは、アノマー効果により立体選択的に構築可能であるが、5, 5-スピロケタールは、アノマー効果は働かないため、スピロケタールに関するジアステレオマー混合物が生じる場合が多く、構築に工夫が必要である。

(2) アスコスピロケタール A および B (ascospiroketal A and B) は、海洋由来の真菌 *Ascochyta salicorniae* の培養液から König らにより、単離、構造決定された5, 5-スピロケタールにテトラヒドロフランあるいは γ -ラク톤が縮環した特異な三環性骨格を有する海産ポリケチドである。これら化合物の三環性部位の相対配置は 2D-NMR により決定されているが、C-15 位の立体化学および3-ヒドロキシ-2-メチルブタン酸エステルの C-2' 位および C-3' 位の立体化学は未決定であり、絶対配置も決定されていない。これら化合物の生物活性に関する報告はないが、5, 5-スピロケタール構造を有するセファロsporライド H および I がキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示すことから、アスコスピロケタールも生物活性を有するものと期待されている。

2. 研究の目的

アスコスピロケタール A および B のうち、テトラヒドロフランを含む三環性部位を有するアスコスピロケタール A を選び、その合成研究を行う。本合成研究の目的は、まず、アスコスピロケタール A の全合成を行うことにより、相対配置及び絶対配置が未決定である本化合物の全構造を明らかにする。さらに、5, 5-スピロケタールのジアステレオマー、側鎖部分を簡略化したアナログの合成を行い、構造活性相関の検討に必要な化合物を確保することである。

3. 研究の方法

アスコスピロケタール A の全合成における問題点は、「立体選択的な5, 5-スピロケタールの構築」と「3個の不斉炭素の立体配置が未決定」の2点である。その点を踏まえ、下記に示す合成計画を立案した(図1)。

アスコスピロケタール A の一部の相対配置および絶対配置が不明であるため、アスコスピロケタール A の全合成を行うには、可能性のあるジアステレオマーの全てを合成する必要がある。その点を考慮し、König らの単離、構造決定の論文で描かれた構造式と同じ絶対配置を持つ化合物を合成目標とした。

すなわち、アスコスピロケタール A の C-11 位 C-12 位間で切断し、相対配置が決定されていない3-ヒドロキシ-2-メチルブタン酸エ

ステルを含むセグメント A とスピロケタールを含む三環性セグメント B を別途合成し、これらを結合させることでアスコスピロケタール A を合成することを考えた。セグメント A については可能な全ての立体異性体8個を全て合成し、三環性セグメント B と結合することを計画している。三環性セグメント B は、5, 5-スピロケタール C のエポキシ化、嵩高い Lewis 酸を用いたエポキシドの転位反応により C-2 位の四級不斉炭素を構築、分子内エーテル化反応によるテトラヒドロフラン環の構築により合成できると考えた。5, 5-スピロケタール C は、ケトン D のシクロペンチリデンの脱保護に続くスピロケタール化により合成できると考えた。ケトン D は C-7~C-11 セグメントであるスルホン E と C-1~C-6 セグメントであるハライド F とのカップリング反応、酸化的脱スルホン化により得られると考えた。スルホン E とハライド F はそれぞれ D-(+)-リンゴ酸と L-(+)-酒石酸から得られると考えた。

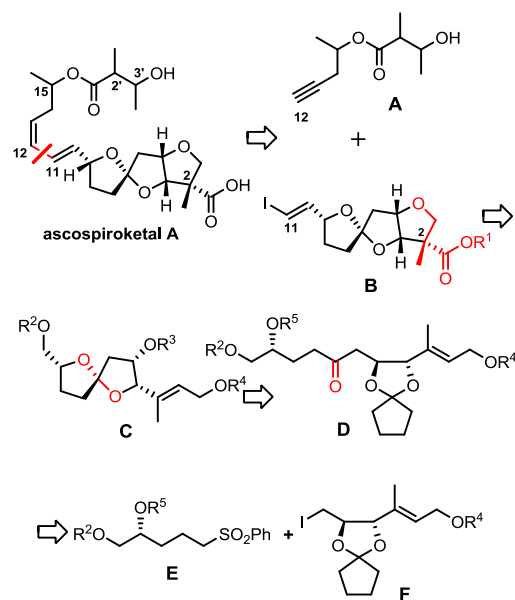


図1 合成計画

4. 研究成果

(1) スルホン E の合成

まず、C-6~C-10 セグメントであるスルホン E に相当する化合物の合成を行った(図2)。D-(+)-リンゴ酸を出発原料として用い、ボラン硫化ジメチル錯体およびホウ酸トリエチルを作用させて、カルボン酸の還元を行い、トリオールを得た後、1,2-ジオールの選択的なアセタール化によりイソプロピリデン **1** を得た。イソプロピリデン **1** の第一級水酸基を TBDPS で保護した後、イソプロピリデンの酸による脱保護を行うことによりジオール **2** を得た。得られたジオール **2** に対して、第一級水酸基の選択的な Bn 化、第二級水酸基の THP 基での保護、TBDPS 基の脱保護によりアルコールとし、さらに水酸基をヨウ素で置換することによりヨージド **3** を得た。続いて、メチ

ルフェニルスルホンと *n*-ブチルリチウムにより調製したアニオンとヨージド **3** を作用させることによりアルキル化を行い、C-6~C-10セグメントであるスルホン **4** を得ることができた。

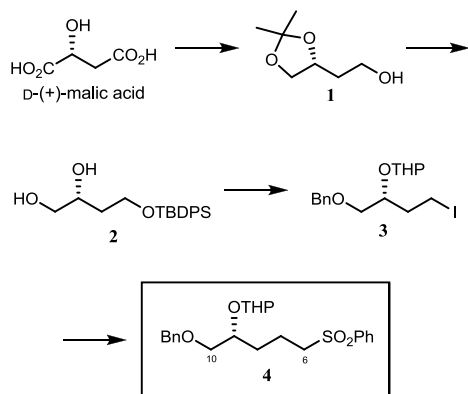


図2 スルホンEの合成

(2) ハライドFの合成

さらに、C-1~C-5セグメントであるヨージド **F** に相当する化合物の合成を行った (図3)。L-(+)-酒石酸を出発原料として使い、メチルエステル化、1,2-ジオールのシクロペンチリデンでの保護、LiAlH₄でのエステルの還元を行い、ジオール **5** を合成した。ジオール **5** に対して NaH および TBSCl により選択的に一方の第一級水酸基を TBS 基で保護した後、Swern 酸化を行いアルデヒドとし、次に MeMgBr を作用させることでメチル基の導入を行い第二級アルコールとし、さらに第二級アルコールを再び Swern 酸化をすることによりメチルケトン **6** を得た。ケトン **6** に対して (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et および NaH を作用させることで Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行い、 α, β -不飽和エステルを (*E*:*Z*=15:1) で得た。ここで得られた α, β -不飽和エステルの立体化学に関しては、両ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて完全に分離した後、それぞれの ¹H-NMR スペクトルの化学シフトを比較するにより

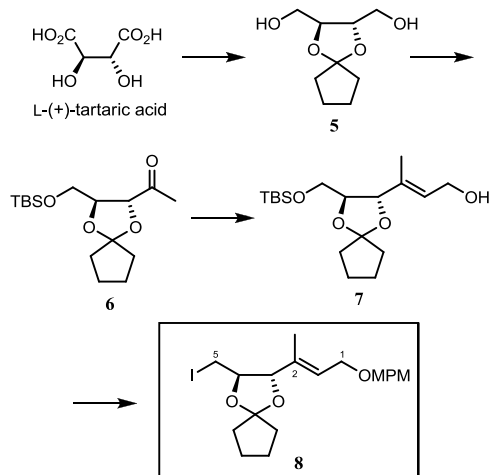


図3 ハライドFの合成

決定した。(E)- α, β -不飽和エステルに対して DIBALH を作用させることでエステルの還元を行い、アリルアルコール **7** を得た。アリルアルコール **7** に対して MPM-TCAI および La(OTf)₃ を作用させることで水酸基を MPM 基で保護し、さらに TBAF により TBS 基の脱保護を行いアルコールとした後、水酸基のヨウ素化により、C-1~C-5セグメントであるヨージド **8** を合成することができた。

(3) 5,5-スピロケタールCの合成

まず、スルホン **4** とヨージド **8** のカップリング反応を行った。スルホン **4** に対して *n*-ブチルリチウムを作用させた後、ヨージド **8** を作用させたところアルキル化が進行し、スルホン **9** を得ることができた (図4)。次に、スルホン **9** に対しての酸化的脱スルホン化を行った。スルホン **9** に対して *n*-ブチルリチウムを用いてアニオンとした後、ジペルオキシモリブデンニウム・ピリジン・HMPA 錯体 (MoOPH) を作用させたところ、ケトン **10** が収率 33% で得られ、原料であるスルホン **9** が 51% 回収された。原料回収を考慮した収率は 67% であるが、現在も収率の向上を目指し検討している。得られたケトン **10** を用いてスピロケタール化反応を行った。ケトン **10** に対して MeOH および THF の混合溶媒中、室温で *p*-TsOH を作用させることで THP 基およびシクロペンチリデンの脱保護、続くスピロケタール化が進行しスピロケタールセグメント **C** に相当するスピロケタール **11** を収率 67%、スピロケタールに関する 3:1 のジアステレオマー混合物として得ることができた。スピロケタール **11** のジアステレオマーの分離は困難であったため、後の工程で分離することとした。

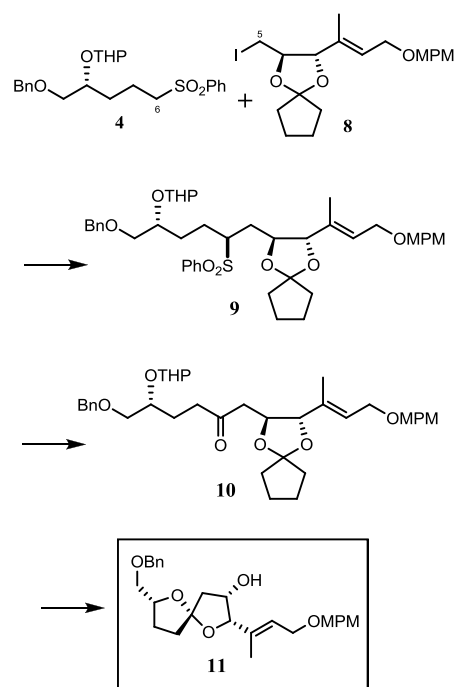


図4 5,5-スピロケタールCの合成

(4) 三環性セグメント B の合成

スピロケタール **11** の第二級水酸基をピバロイル基で保護し、CAN を作用させることにより MPM 基の脱保護を行い、アリルアルコール **12** が得られた (図 5)。この時点で、アリルアルコール **12** とスピロケタールに関するジアステレオマーを分離した。アリルアルコール **12** に対して MeLi を作用させることで Piv 基の脱保護を行ってジオールとし、これに対して Sharpless 不斉エポキシ化反応を行ったところ、エポキシアルコールがジアステレオマー比 20 : 1 以上で得ることができた。この際、Piv 基を脱保護せずに Sharpless 不斉エポキシ化反応を行うと、エポキシアルコールのジアステレオマー比は 4 : 1 程度であった。得られたエポキシアルコールの第一級水酸基を TBS 基で保護し、第二級水酸基を Bn 基で保護し、エポキシシリルエーテル **13** を得た。エポキシシリルエーテル **13** に対して CH₂Cl₂ 中、-78 °C で DIPEA、TBSOTf を加え、反応温度を -50 °C まで昇温させたところ、転位反応が進行し、望む立体化学を有するアルデヒドを得ることができた。得られたアルデヒドを NaBH₄ で還元してアルコール **14** を得ることができた。次に、テトラヒドロフラン環の構築を行った。アルコール **14** に対して CH₂Cl₂ 中、Et₃N および MsCl を作用させ水酸基をメシラートへと変換した後、液体 NH₃ および THF 混合溶媒中、-78 °C で金属ナトリウムを作用させることで 2 つの Bn 基の脱保護に続く分子内エーテル化反応が進行し、三環性化合物 **15** を得ることができた。現在、三環性化合物 **15** から三環性セグメント B に相当する化合物の合成を検討している。さらに別途合成した 3-ヒドロキシ-2-メチルブタン酸エステルを含むセグメント A と結合することにより、アスコスピロケタール A の合成を行う予定である。

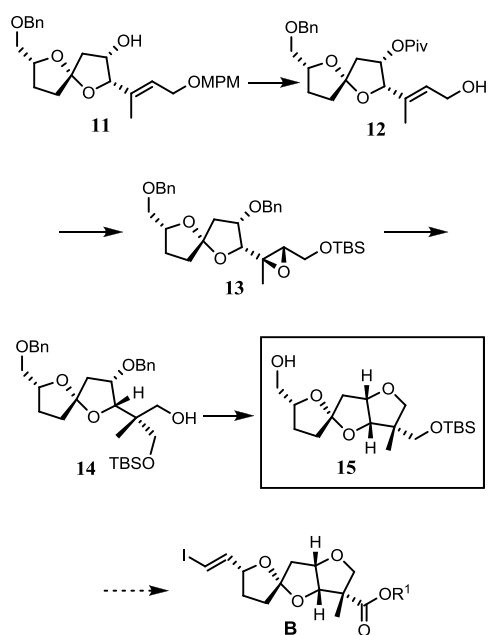


図5 三環性セグメントBの合成

定である。

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)

[学会発表] (計 2件)

- ① 原 善偉、長田 遼、荒川航人、本多達也、川島悦子、宮岡宏明、海洋性真菌由来の三環性ポリケチド Ascospiroketal A の合成研究、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月、横浜
- ② 荒川航人、本多達也、川島悦子、宮岡宏明、Ascospiroketal A の合成研究、日本薬学会 第 131 年会、2011 年 3 月、静岡

[その他]

ホームページ等

<http://woden.ps.toyaku.ac.jp/~otak/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮岡 宏明 (MIYAOKA, Hiroaki)
東京薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：10231622