

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21340

研究課題名(和文) ボロン酸エステルを有するアルデヒド糖を用いた立体選択的スピロアセタール合成反応

研究課題名(英文) Stereoselective synthesis of spiroacetal with aldehyde-aldose bearing boronic ester

研究代表者

佐々木 郁雄 (Sasaki, Ikuo)

青山学院大学・理工学部・助教

研究者番号：10771040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：スピロアセタール環骨格を有する生理活性天然物は数多く存在し、その効率的合成法の開発は合成化学のみならず、医薬科学の分野においても重要な研究課題である。本研究課題では、特異な反応性を示すホウ素に着目し、ホウ酸エステルを持つアルデヒド糖を合成することで、新規スピロアセタール環の構築法の開発に取り組んだ。アルデヒド糖の合成には成功したが、スピロアセタール合成反応の条件下で分解が優先することを明らかにした。一方、抗腫瘍活性を始め多様な生理活性を示すXylapyrraside B1の骨格合成には成功した。

研究成果の概要(英文)：Bioactive natural products bearing spiroacetal structure exist widely in nature, development of novel and efficient synthesis of spiroacetal structure is one of important study in synthetic and medicinal chemistry. Herein, I focus on unique and useful nature of boron atom, development of novel synthesis of spiroacetal ring with aldehyde-aldose having boronic ester was studied. Synthesis of aldehyde-aldose bearing boronic ester was succeeded, aldehyde-aldose decomposed quickly under the annulation reaction conditions. On the other hands, the synthesis of spiroacetal core of Xylapyrraside B1 which showed antitumor activity was achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホウ酸エステル テトラヒドロフラン合成反応 スピロアセタール

1. 研究開始当初の背景

スピロアセタール環骨格を有する生理活性天然物は数多く存在し、その効率的合成法の開発は合成化学のみならず、医薬科学の分野においても重要な研究課題である。当研究室ではアルデヒド糖と炭素-炭素多重結合を含有する環状化合物とのスピロアセタール環形成反応の開発に取り組んでいる。本反応は、糖鎖が持つ不斉炭素中心を利用することで、光学活性な多官能基性スピロアセタール環を簡便に合成できる反応である。更に、天然には様々な立体化学を有する糖鎖が存在することから、原料として用いる糖鎖を変えるだけで、生成物であるスピロアセタール環の立体化学を制御することが可能であり、精密合成が必要とされる天然物合成において有用なツールである。

2. 研究の目的

本研究では、ボロン酸エステルを用いた新規スピロアセタール環化反応の開発と天然物合成への応用に取り組む。スピロアセタール骨格は種々の生理活性天然物に多く含まれる重要な骨格であり、効率的なスピロ環構築法の開発は重要な研究課題である。本研究ではボロン酸エステルを有するアルデヒド糖と炭素-炭素多重結合を含む種々の環状求核剤を用いたスピロアセタール環化反応を開発する。さらに開発した環化反応を応用し、生理活性天然物合成の達成を目指す。

3. 研究の方法

(1) グルコースから誘導したボロン酸エステルを有するアルデヒド糖と既知のアルケンを用いてテトラヒドロフラン環合成反応の検討を行う。種々のルイス酸や反応溶媒を用いて最適な反応条件を探索する。(2) 様々な糖鎖(ガラクトースやマンノース等)からアルデヒド糖を合成し、糖鎖が持つ立体化学が及ぼす反応性への影響を調査する。反応性が低い基質に関しては再度反応条件を探索する。(3) 求核剤として用いるアルケンを環状アルケンとし、スピロアセタール合成反応の検討を行う。生成物が一般的に不安定であると予測されるので、収率よく目的の化合物が得られる反応条件の最適化を再度行う。(4) 古くから漢方薬として利用され、抗腫瘍活性を始め多様な生理活性を示す Acortatarin A (1) の類似化合物である Xylapyrroside B₁ (2) の全合成研究に取り組んだ(図1)。

(1) グルコースから誘導したボロン酸エステルを有するアルデヒド糖と既知のアルケンを用いてテトラヒドロフラン環合成反応の検討を行う。種々のルイス酸や反応溶媒を用いて最適な反応条件を探索する。(2) 様々な糖鎖(ガラクトースやマンノース等)からアルデヒド糖を合成し、糖鎖が持つ立体化学が及ぼす反応性への影響を調査する。反応性が低い基質に関しては再度反応条件を探索する。(3) 求核剤として用いるアルケンを環状アルケンとし、スピロアセタール合成反応の検討を行う。生成物が一般的に不安定であると予測されるので、収率よく目的の化合物が得られる反応条件の最適化を再度行う。(4) 古くから漢方薬として利用され、抗腫瘍活性を始め多様な生理活性を示す Acortatarin A (1) の類似化合物である Xylapyrroside B₁ (2) の全合成研究に取り組んだ(図1)。

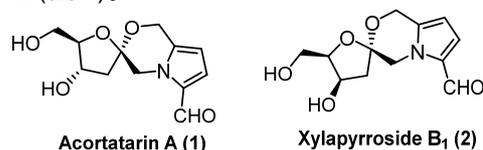


図1 スピロアセタール環を有する天然物

4. 研究成果

研究方法ではグルコースを用いることにしていたが、これまでの研究から L-アラビノース(3)を用いて、アルデヒド糖の調整を行った(図2)。まず定法に従い、1当量の L-アラ

ビノース(3)に対し、過剰量のプロパンチオールを濃塩酸中で作用させることにより、ジチオアセタール体 4 とした。この 4 に対し、脱水アセトン中、市販のフェニルボロン酸(5)を 2 当量加えて室温で 24 時間反応させた後、溶媒を除去することで、目的のボロン酸エステル(6)を得た。アルデヒドへの変換は、ヨウ素(I₂)と炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)を用いる条件や、水銀クロライド(HgCl₂)を用いる条件で行ったが、ホウ酸エステル部位が加水分解してしまい、目的のアルデヒド糖(7)を得ることは出来なかった。

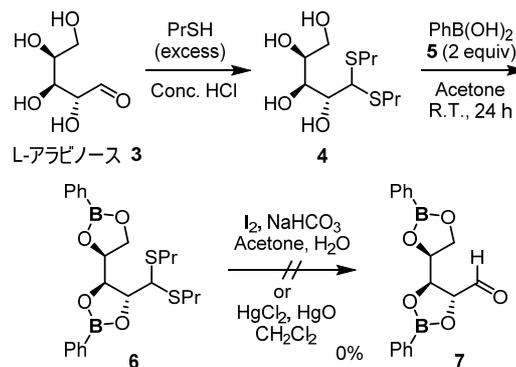


図2. アルデヒド糖の調整

ジチオアセタール体を経由する調整法では、アルデヒド糖の合成が困難であったことから、よりシンプルなグリセルアルデヒド(8)を原料とし、1 段階でのホウ酸エステルの合成を行った(図3)。実際には、グリセルアルデヒド(8)1 当量に対し、フェニルボロン酸(5)を等量加え、種々の溶媒、反応温度を検討した。その結果、非プロトン性極性溶媒であるジメチルホルムアミド(DMF)を反応溶媒として用い、室温で 24 時間撹拌したところ、目的のホウ酸エステル 9 が合成できた。

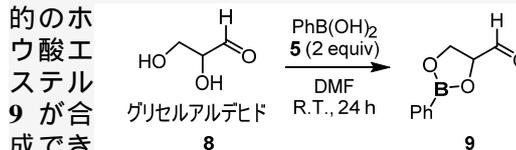


図3. アルデヒド糖の調整

得られたこのホウ酸エステル 9 と反応性の高いアリルシラン 10 を用いてテトラヒドロフラン合成反応の検討を行った(図4)。これまでの知見から、反応剤として三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(BF₃·Et₂O)や高いルイス酸性を有する Sc(OTf)₃ を用いて検討したところ、反応は複雑化するのみで、目的のテトラヒドロフラン化合物は得られなかった。これは、ボロン酸エステル構造が極めて不安定であり、環化反応が進行するよりも、分解反応が優先して進行した結果であると考えた。



図4. 9を用いたテトラヒドロフラン合成反応

前述したハウ酸エステル体合成と並行し、イソプロピリデン基で保護したアルデヒド **11** とオレフィン **12** を用いて、Xylapyrroside B₁ (**2**) の合成研究を行った(図 5)。

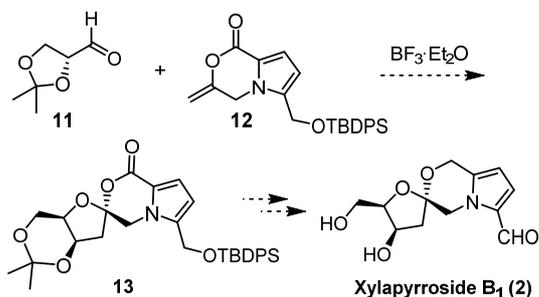


図5. Xylapyrroside B₁ (**2**) の合成研究

まず、ホルミル基に変換可能なヒドロキシメチル基を有するオレフィンの調製を行った(図 6)。市販のピロール(**14**)をホルムアルデヒド存在下、水溶液中、炭酸カリウムを塩基触媒として反応させることにより、2,4 位にヒドロキシメチル基を持つジオール **15** が収率 22% で得られた。そして、ジオール **15** にアセトン溶液中、酸化マンガンを加え、室温 4 日間攪拌し、ヒドロキシメチル基を酸化することでアルデヒド **16** を収率 58% で調製した。そのアルデヒド **16** にイミダゾール、TBDPSCI を加え、室温 1 時間攪拌することで、水酸基をシリル基で保護したアルデヒド **17** を収率 58% で得た。その後、アルデヒド **17** と臭化プロパルギルを DMF 溶媒中、炭酸カリウムを塩基として反応させることにより、N-アルキル化体 **18** が収率 91% で調製し、酸化反応でカルボン酸 **19** へと誘導後、臭化銅(□) を触媒とする分子内環化反応で、ヒドロキシメチル基を有するオレフィン **12** を収率 93% で合成した。

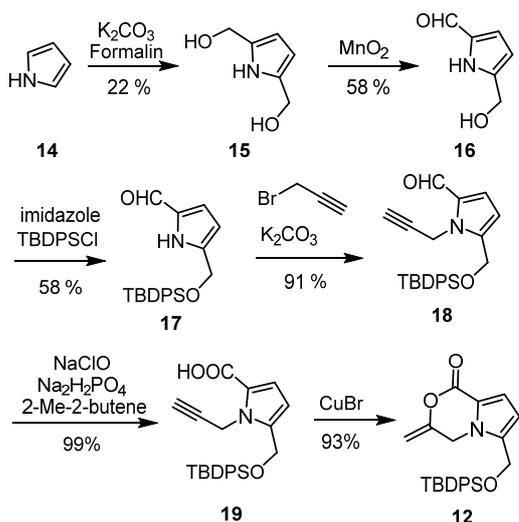


図6. オレフィン (**12**) の合成研究

オレフィン **12** が合成できたので、D-グリセルアルデヒド誘導体 **11** との [3+2] 付加環化反応を行った。すなわち D-グリセルアルデヒド誘導体 **11** とオレフィン **12** をジクロロメタン溶液中、□78 □で BF₃·Et₂O を滴下して反応させた(図 7)。種々検討し、BF₃·OEt₂ のオレフィンに対する当量数を 3.0 当量にしたところ、収率 43% で Xylapyrroside

B₁ と同じ立体化学を有するスピロ環化体 **13** が得られた。

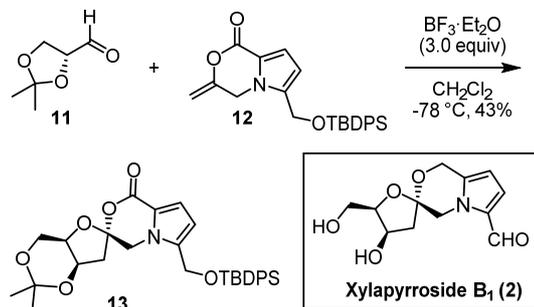


図7. **11** と **12** を用いたスピロ環化反応

合成した環化体 **13** の置換基をホルミル基へ変換することとした(図 8)。環化体 **13** の THF 溶液に対して、0 □、TBAF の THF 溶液を滴下した後、室温まで昇温しながら 6 時間攪拌することでアルコール **20** を収率 92% で得た。そして、ジクロロメタン溶液中、酸化マンガンを追加し、23 時間攪拌することでアルデヒド **21** を調製した。その後、Xylapyrroside B₁ 類縁体の調製するために、アルデヒド **21** に対し、アセトニトリル溶液中で 10 mol% のヨウ素、2.5 当量の水を作用させたところ、イソプロピリデン基が脱保護された Xylapyrroside B₁ 類縁体 **22** が収率 90% で得られた。現在、**22** のラクトン部位の脱カルボニル化を検討し、全合成の達成を目指している。

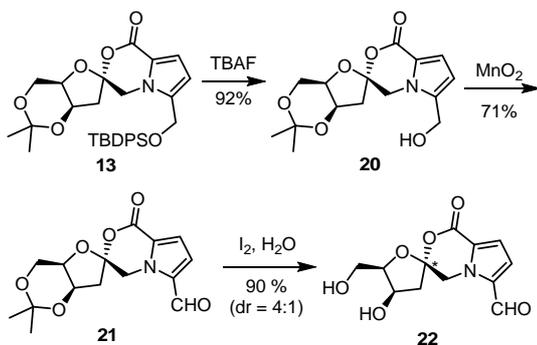


図7. Xylapyrroside B₁ 類縁体の合成

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

小川 裕也、佐々木 郁雄、杉村 秀幸
アルデヒド-アルドース誘導体の[3+2]環化反応を用いるキシラピロシド B₁ の合成研究
日本化学会第 96 春季年会、2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 郁雄 (SASAKI, Ikuo)
青山学院大学・理工学部化学生命科学科・
助教

研究者番号：10771040