

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590004

研究課題名（和文）新規経口糖尿病治療薬開発を指向した海洋産アルカロイド、バツェラサイド類の合成研究

研究課題名（英文）Synthetic Studies on Marine Alkaloid of Batzellasides Directed toward Novel Antidiabetic Drug

研究代表者

豊岡 尚樹 (TOYOOKA NAOKI)

富山大学・大学院理工学研究部（工学）・教授

研究者番号：10217565

研究成果の概要（和文）：海洋産アルカロイド、バツェラサイド類の全合成研究を行い、全行程13工程にてバツェラサイド B の全合成を達成した。また、残るバツェラサイド C およびそのエピ体の合成も達成した。

研究成果の概要（英文）：We have achieved the total synthesis of marine alkaloid of batzellaside B in 13 steps. Furthermore, batzellaside C, and their epimers have also been synthesized.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：海洋産アルカロイド・バツェラサイド

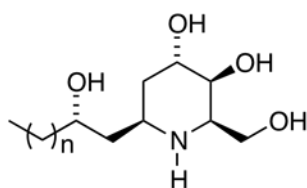
1. 研究開始当初の背景

バツェラサイド A, B, C は、2005 年マダガスカル島西海岸に生息する海綿から Crews ら¹により単離された海洋産アルカロイドであり、海洋生物から初めて単離されたイミノ糖骨格を有するアルカロイドとして極めて興味深い化合物である。そのピペリジン環上の相対配置は類似化合物との各種スペクトルデータの比較により決定されたが、側鎖上の相対配置は未確定であり、また全合成も行われていなかったことから、絶対配置も不明であった。また海綿からの単離量も僅かであったことから詳細な生物活性の検討もなされておらず、化学合成による供給が強く望まれていた。

2. 研究の目的

上記の様にバツェラサイド類は興味あるアルカロイドでありながら、全合成は報告されておらず、また側鎖の相対配置ならびに絶対配置が不明であったことから、これらバツェラサイド類の全合成を行い、不明である側鎖上の水酸基の相対配置および絶対配置を確定すること、また、バツェラサイド類が有するイミノ糖骨格は、様々な生物活性、特にグリコシダーゼを強く阻害することが知られており、新規経口糖尿病治療薬をはじめ、医薬品開発のシーズ化合物としても興味深いものであり、これら生物活性を同時に検討することも目的として、合成研究を開始した。

Figure 1. Structure of Batzellasides A, B, and C

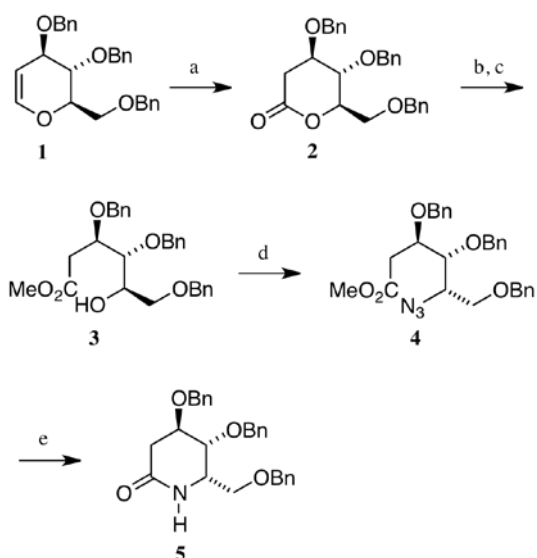


Batzellaside A: $n = 9$
 Batzellaside B: $n = 8$
 Batzellaside C: $n = 10$

3. 研究の方法

合成は、市販のトリベンジルグルコール (1) を出発原料とし、Scheme 1 に示す合成経路にてラクトン (2)、メチルエステル (3)、アジド (4) を経由してピペリドン (5) を合成した。この経路において、メチルエステル (3) の合成およびアジド (4) の合成は文献²記載の方法では収率が極めて低く、それぞれ本スキームに示す改良合成を行い、首尾よく両化合物を合成することに成功した。

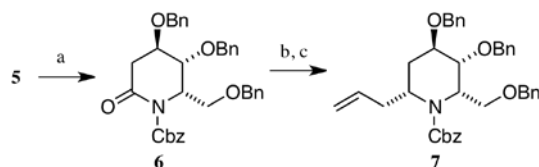
Scheme 1. Synthesis of 5



Reagents and conditions: (a) PCC, CH_2Cl_2 , reflux (55%); (b) LiOH, MeOH/ H_2O (3:1), reflux; (c) CH_2N_2 , EtOAc, 0 °C (94%, 2 steps); (d) HN_3 , Ph_3P , DEAD, THF, 0 °C to rt (82%); (e) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc (98%)

さらにピペリドン (5) を Cbz 体 (6) に導いた後、アシルイミニウムイオンを経由して立体選択的にアリル側鎖の導入を検討したところ、約 10 : 1 の選択性でアリル体 (7) を優先的に与え、望む立体化学を備えた 7 を 50% の単離収率で得ることができた。

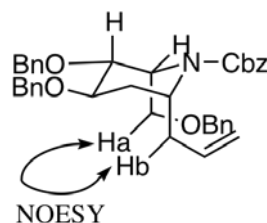
Scheme 2. Synthesis of 7



Reagents and conditions: (a) LiHMDS, CbzCl, THF, -78 °C to 0 °C (83%); (b) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C; (c) allyltrimethylsilane, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -78 °C (50%, 2 steps)

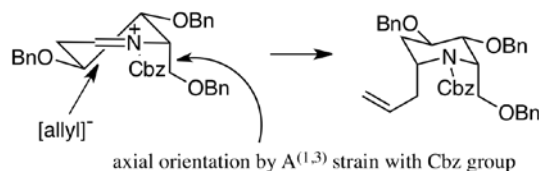
得られたアリル体 (7) の立体化学は以下に示す Ha と Hb 間の NOE によりシス体であると決定した。

Figure 2. Stereochemistry of 7



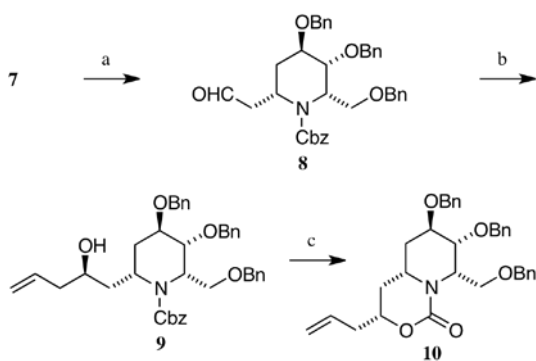
この立体選択性は Figure 3 に示すアリリックストレイン³によるコンフォメーションの固定化および立体電子効果⁴により矛盾なく説明することができる。

Figure 3. Stereoselectivity of allylation of iminium salt



次いでアリル体 (7) の Lemieux-Johnson 酸化により合成したアルデヒド (8) に対して Brown の不斉アリル化⁵反応を行い、単一のホモアリルアルコール (9) を得た。当初、9 を用いて Batzellaside 類の全合成を目指したが、合成最終段階で Cbz 保護基が接触還元条件下による脱保護に強く抵抗したため、方針を変更しこの段階で Cbz 基を除去すべく 9 の塩基処理により環状カーバメート (10) への変換を検討したところ、高収率にて望む 10 を得ることができた。

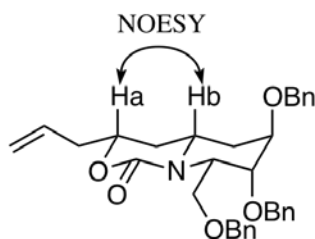
Scheme 3. Synthesis of 10



Reagents and conditions: (a) OsO₄, NaIO₄, 2,6-lutidine, 1,4-dioxane/H₂O (3:1); (b) (+)-(Ipc)₂B(allyl), Et₂O, -78 °C (70% 2steps); (c) NaH, THF/DMF (3:1) (90%)

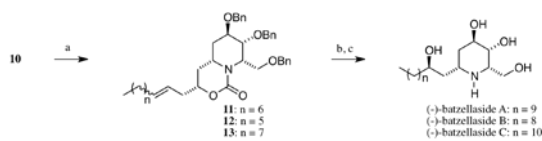
ホモアリルアルコール (9) の立体化学は 10 の Ha と Hb 間の NOE により決定した。(Figure 4)

Figure 4. Stereochemistry of 10



最後にオレフィンクロスメタセシス、接触還元と加水分解により Batzellaside B, C の全合成を達成した。⁶

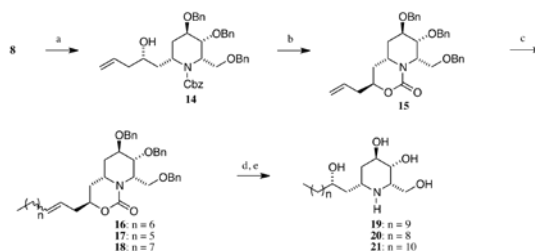
Scheme 4. Synthesis of (-)-batzellaside A, B, and C



Reagents and conditions: (a) Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd (10 mol%), 1-nonene or 1-octene or 1-decene, CH₂Cl₂, reflux (11: 85%, 12: 90%, 13: 91%); (b) H₂, 20% Pd(OH)₂, EtOH; (c) KOH (aq), 2-propanol, reflux ((-)-batzellaside A: %, (-)-batzellaside B: 54%, (-)-batzellaside C: 48%)

一方、(+)-(Ipc)₂B(allyl) の代わりに (-)-(Ipc)₂B(allyl) を用いてアルデヒド (8) に対する不斉アリル化を行いアリル体 (14) を経由し先と同様の経路によりエピ体 (19, 20) の合成を完了した。

Scheme 5. Synthesis of 19, 20, and 21



Reagents and conditions: (a) (-)-(Ipc)₂B(allyl), Et₂O, -78 °C (71% 2steps); (b) NaH, THF/DMF (3:1) (90%); (c) Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd (10 mol%), 1-octene or 1-nonene or 1-decene, CH₂Cl₂, reflux (16: 90%, 17: 90%, 18: 88%); (b) H₂, 20% Pd(OH)₂, EtOH; (c) KOH (aq), 2-propanol, reflux (19: 72%, 20: 67%, 21: %)

参考文献

- Segraves, N. L.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 118-121.
- Squarcia, A.; Vivolo, F.; Weinig, H.-G.; Passacantilli, P.; Piancatelli, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4653-4655.
- Hoffmann, R. W. *Chem Rev.* **1989**, *89*, 1841-1873.
- Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon: New York, 1983; pp 209-290.
- Jadhar, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.
- Wierzejska, J.; Ohshima, M.; Inuzuka, T.; Sengoku, T.; Takahashi, M.; Yoda, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1173-1175.

4. 研究成果

我々の本合成研究を遂行中に Batzellaside B およびそのエピ体 (20) の合成が依田らのグループにより報告された。⁶ 我々の合成経路では Batzellaside B は市販の 1 から全 13 工程、総収率 5.3%、エピ体 (20) は総収率 7.0% でそれぞれ合成を達成しており、全工程数 (22 工程に対して 13 工程) および総収率 (3.9% に対して 5.3%: batzellaside B, 5.4% に対して 7.0%: エピ体 (20)) において報告された最初の全合成を上回る合成経路の開拓に成功した。すでに、Batzellaside C およびエピ体 (19) もそれぞれ総収率 4.7%, 6.5% にて全合成を完了しており、今後残る Batzellaside A およびエピ体 (21) の合成を目指す。さらに、合成最終工程の収率改善を検討し、すべての化合物の総収率の向上を目指し検討を行う予定である。また、これら Batzellaside 類の各種グリコシダーゼに対する阻害活性評価にも興味を持たれるところであり、この阻害活性評価についても研究分担者と共同して評価系の確立をすでに行っており、早急に検討し、これらの成果を論文としてまとめ、社会に発信したい所存である。

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)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

1. 海洋産アルカロイド Batzellaside 類の合成研究;平成21年度有機合成化学北陸セミナー;豊岡尚樹、関口真廷、周 徳軍, 松谷裕二
2. 海洋産アルカロイド・Batzellaside 類の合成研究;第36回反応と合成の進歩シンポジウム;関口真廷、周 徳軍、松谷裕二、豊岡尚樹
3. Synthetic Studies on Marine Alkaloid Batzellaside A, B and C;日本薬学会北陸支部第121回例会;関口真廷、周 徳軍、松谷裕二、豊岡尚樹

〔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

豊岡 尚樹 (TOYOOKA NAOKI)

富山大学・大学院理工学研究部(工学)・教授

研究者番号:10217565

(2)研究分担者

加藤 敦 (KATO ATSUSHI)

富山大学・大学病院・准教授

研究者番号:60303236

足立伊左雄 (ADACHI ISAO)

富山大学・大学病院・教授

研究者番号:30151070

(3)連携研究者

()

研究者番号: