

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3月31日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590012

研究課題名（和文）特異な神経毒性を有する大環状アルカロイド、スピロライドの合成

研究課題名（英文）Synthetic Studies on Spirolide, a Macrocyclic Alkaloid, having potential neurotoxicity

研究代表者

石原 淳（ISHIHARA JUN）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：80250413

研究成果の概要（和文）：

スピロライドは神経毒性を有する貝毒の原因物質である。その構造や作用機序について完全には明らかになっていないことから、合成による構造決定およびサンプル供給を目指し、合成研究をおこなった。スピロライドを上下二つのフラグメントに分割し、合成研究を進めた。その結果、本化合物の毒性発現に重要なアザスピロ環状部位を含む上部フラグメントおよびスピロアセタール部位を含む下部フラグメントの重要中間体の合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：

Spirolide is a marine natural product, having strong neurotoxicity. The structure was featured by the macrocyclic framework containing the azaspirocyclic moiety and the bispiroacetal. The absolute configuration at C-2 and C-4 has not been clarified, and the precise mode of action still remains unknown. We have studied the synthesis of this natural toxin to clarify the complete structure. The framework of the upper half fragment, having cyclohexene ring, was constructed by chiral templated Diels-Alder reaction and the lower half fragment, having spirocyclic system, was successfully synthesized.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

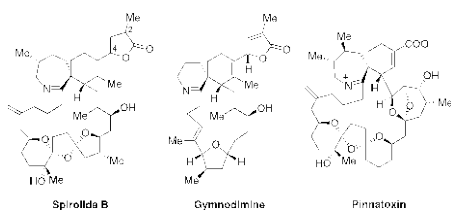
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学、全合成、天然物

1. 研究開始当初の背景

近年、スピロリド、ピンナトキシンやギムノジミンなどアザスピロ環状骨格を有する貝毒が数多く単離、構造決定され、その特異な構造および強力な神経毒性により注目を集めている。スピロリドは自然界から極微量しか得られないことが障害となり、詳細な分子機構に関する研究は進んでいない。また、本化合物の2、4位の立体化学は不明であり、これを明らかにするためにも全合成は重要である。



スピロライドは特異な神経毒性を有する大環状アルカロイドである。本化合物は当初L型カルシウムチャンネルに作用すると言われてきたが、最近になり13-デスメチルスピロライドCがニコチン受容体に作用することが明らかになっている。本化合物は、新たな神経薬理学研究のツールや神経治療薬のリード化合物となり得る。本研究の目的はスピロライドの合成法を確立し、未だに決定されていない構造を完全に決定するとともに、脳神経疾患に係わる創薬に貢献することである。

2. 研究の目的

本研究では未だに達成されていないスピロライドの全合成を達成し、完全構造決定すると共に、種々の生物活性試験のサンプルを供することで、本化合物をもとにした脳神経疾患に係わる創薬に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

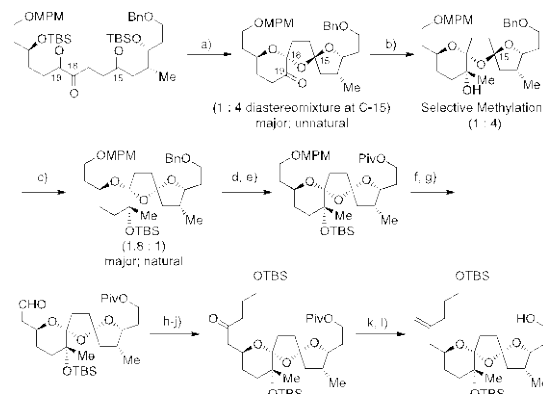
スピロライドのアザスピロ環状骨格は活性発現に重要であることが知られており、また本骨格は生体内ではエキソ選択的 Diels-Alder 反応により合成されていると考えられている。従って、生物活性的にも合成的にも、本アザスピロ環状骨格の構築は興味を持たれた。我々はモデル実験において銅触媒を用いる不斉 Diels-Alder 反応による本骨格の構築に成功しているが、官能基化された実際の基質においては低収率に終わった。そこで、種々のエキソ選択的 Diels-Alder 反応の検討を行った。

4. 研究成果

①スピロライドの下部フラグメントの合成

下部フラグメントの合成は既に報告した (Ishihara, J. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7855) 方法を応用することで達成した。すな

わち、直鎖トリケトンをアセトニトリル中、フッ化水素-ピリジンと作用させ、シリル保護基の除去と環化反応を行い、三環性スピロアセタール化合物を得た。主生成物は非天然



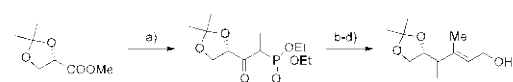
a) HFpy, MeCN, 23 °C (83%); b) MeLi, THF, -78 °C (99%); c) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0-20 °C (53%); d) H₂, Raney-Ni, EtOH, 23 °C (94%); e) PivCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 23 °C (96%); f) H₂, Raney-Ni, EtOH, 23 °C (87%); g) DMPLi, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 23 °C (96%); h) PhO₃S(CH₂)₃OTBS, n-BuLi, THF, -78 °C; i) DMPLi, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 23 °C; j) SmI₂, MeOH, THF, 0 °C (76% for 3 steps); k) Ph₃P=CH₂, THF, 23 °C (79%); l) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C (100%)

型の立体化学を有するものであったが、メチル化の後、生じた第3級水酸基をシリル保護すると異性化も同時に進行し、望む天然型スピロアセタール化合物を得ることに成功した。本異性化反応に関しては分子力場計算と実験により、いずれの主生成物もエネルギー的に有利で、熱力学的な平衡で得られたことが判明した。さらに炭素鎖の伸長を行い、スピロライドの下部フラグメントに相当する重要中間体を得ることに成功した。

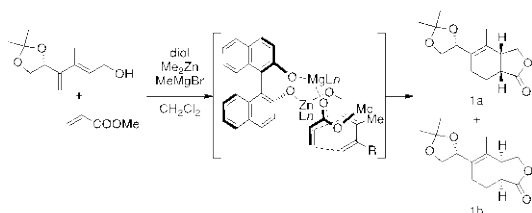
②スピロライドの上部フラグメントの合成

上部フラグメントは特異なアザスピロ環を有する。本部位はエキソ選択的 Diels-Alder 反応により得られると考えられる。そこで、種々の条件でエキソ選択的 Diels-Alder 反応の検討を行った。しかし、いずれも収率および選択性で満足のものではなかった。そこで、エンド選択的な Diels-Alder 反応を行った後、官能基化することで、エキソ付加体の等価体を合成することに戦略を変更した。すなわち、市販のエステルをリン酸エステルに誘導した後、ジエノール体を得た。得られた生成物とアクリル酸エステルを基質とし、キラルテンプレートルイス酸を用いた Diels-Alder 反応を行った。まず、文献 (D. Ward *et al.*, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3533) の方法に従い、BINOL をキラルテンプレートとして用いて検討を行った。すると、高収率で望むエンド付加体がラクトン化合物として得られた。本反応では基質の有する不斉中心と関係なく、キラルテンプレートの立体化学に依存し、選択的にラクトンが得られた。また、キラルテンプレートとして種々のジオールを検討したところ、オクタヒドロジナフトールを用いると、ジアステレオ選択性がさらに向上した。

なお、このキラルテンプレートは触媒化が可能



a) $(EtO)_2P(OEt), n-BuLi, THF, -78\text{ }^\circ\text{C}$ (99%); b) $OHCH_2OTBS, BaO, H_2O, Et_3O, 0\text{ }^\circ\text{C}$; c) $Ph_3PCH_2Br, n-BuLi, THF, rt$ (77%); d) Bu_2NF, THF, rt (99%)

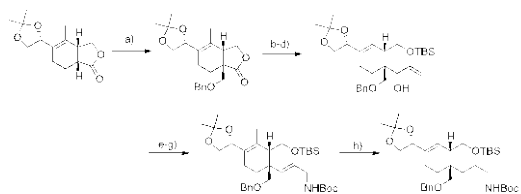


diols (1 eq)	time	yield	ratio (1a : 1b)
(R)-BINOL	3.5 h	quant	4.8 : 1
(S)-BINOL	24 h	80%	1 : 3.7
	20 h	94%	4.6 : 1
	24 h	98%	3.9 : 1

能であり、20 mol%でも良好な収率で望む化合物を与えることが判明した。

② 類縁天然物ギムノジミン合成への展開

得られた二環性ラク톤をDIBALで還元した後、Grignard試薬でビニル化を行った。このアリルアルコールに対し、 S_N2' 反応で窒素官能基を導入することは困難を極めたが、幸いアリルシアナートの転位反応 (Y. Ichikawa, *Synlett*, 1991, 238) を用いると窒素官能基の導入が可能なることを見出した。さらに本化合物を位置選択的な接触水素添加することで望む窒素置換体を得ることに成功した。スピロライドにおいても、同様に炭素鎖伸長を行うことにより、上部フラグメントの構築が可能と思われる。



a) $LiHMDS, BrOCH_2Cl, THF, -10\text{ }^\circ\text{C}$ (81%); b) $DIBAL, THF, -80\text{ }^\circ\text{C}$; c) $CH_2=CHMgBr, THF$ (84%); d) $TBSOCl, imidazole, CH_2Cl_2, (R^1)-Me, Cl_2CCONCOCl, CH_2Cl_2, then K_2CO_3, Et_3N, H_2O$ (91%); e) $Ph_3P, n-BuLi$ (79%); f) $H_2, Crabtree's\ catalyst, CH_2Cl_2$

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 13 件)

① J. Ishihara, Y. Watanabe, N. Koyama, Y. Nishino, K. Takahashi, S. Hatakeyama; Indium-mediated Reformatsky - Claisen rearrangement; *Tetrahedron*, 査読有, Vol. 67, 2011, pp. 3659-3667.

② S. Shibahara, T. Matsubara, K.

Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama; Total Synthesis of NW-G01, a Cyclic Hexapeptide Antibiotic, and 34-epi-NW-G01, *Org. Lett.*, 査読有, Vol. 13, 2011, 4700-4703.

③ K. Eto, M. Yoshino, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama; Total Synthesis of Oxazolomycin A, *Org. Lett.*, 査読有, Vol. 13, 2011, 5398-5401.

④ J. Ishihara, O. Tokuda, K. Shiraishi, Y. Nishino, K. Takahashi, S. Hatakeyama; Synthetic Study on Clutiolide Based on a Remote Chelation Controlled Ireland-Claisen Rearrangement; *Heterocycles*, 査読有, Vol. 80, 2010, 1067-1079.

⑤ J. Ishihara, N. Koyama, Y. Nishino, K. Takahashi, and S. Hatakeyama; A New Variant of Reformatsky-Claisen Rearrangement Mediated by Indium Chloride; *Synlett*, 査読有, 2009, 2351-2355.

〔学会発表〕 (計 46 件)

① J. Ishihara, Y. Watanabe, N. Koyama, Y. Nishino, K. Takahashi, S. Hatakeyama; New Variant of Reformatsky-Claisen Rearrangement Mediated by Indium Chloride, 22nd, French-Japanese Symposium of Medicinal and Fine Chemistry, 2011, September, 12, Rouen (France).

② J. Ishihara; Synthesis of Natural Products Utilizing Pericyclic Reaction; REGIO Symposium 30, 2010, September, 9, Mittelwihl (France).

③ J. Ishihara, Y. Watanabe, N. Koyama, Y. Nishino, K. Takahashi, S. Hatakeyama; New variant of Reformatsky-Claisen rearrangement mediated by indium chloride, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010, December, 18, Hawaii, (USA).

④ 石原 淳, 小山典子, 西野幸宏, 高橋圭介, 畑山 範: インジウムを用いる Reformatsky-Claisen 転位反応の開発: 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009 年 11 月 16 日, 金沢.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 新規キノリン誘導体およびこれを含む有機触媒

発明者: 畑山 範、石原 淳、高橋圭介、中本義人

権利者: 国立長崎大学

種類: 特許

番号: 特願 2012-72431

出願年月日: 平成 24 年 3 月 27 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/achievement/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原 淳 (ISHIHARA JUN)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：80250413