

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460028

研究課題名(和文)(+)-ascospiroketal A,B の全合成および絶対配置の決定

研究課題名(英文) Total Synthesis of (+)-ascospiroketal A,B and Determination of their Absolute Configurations

研究代表者

江角 朋之 (Esumi, Tomoyuki)

徳島文理大学・薬学部・准教授

研究者番号：50315264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：2-プロピン-1-オールを根岸ヨードメチル化した後，保護およびパラジウム(0)触媒存在下CO挿入を伴った(S)-2-フェニルオキサゾリジノンとのカップリングにより付加前駆体を得た．続いて，ジビニル銅(I)錯体で処理して1,4-付加体を高ジアステレオ選択的に高収率で得た．次に塩基性条件下アセトアルデヒドとのアルドール反応を行ったところ，予想通り，脱オキサゾリジノンを伴って γ -ラクトンがまずまずの収率で単一の生成物として得られた．さらに，メチル化，オゾン分解，PDC酸化により γ -ラクトンへと変換後，mCPBA酸化によるBayer-Villiger酸化を行なったところ，転位物は得られなかった．

研究成果の概要(英文)：The synthesis of (+)-ascospiroketal B commenced from 2-propyn-1-ol, namely, Negishi iodomethylation of 2-propyn-1-ol followed by protection of hydroxy group by TBDPS and coupling reaction with (S)-2-phenyloxazolidinone accompanied insertion of CO catalyzed by Pd(PPh₃)₄ afforded 1. Then 1 was treated with vinyl copper reagent and converted to 2 in high diastereoselectivity. The aldol reaction of 2 accompanied by removal of oxazolidinone moiety to form β -lactone ring gave γ -lactone 3 as a single isomer. Methylation of 3 with MeLi followed by ozonolysis and PDC oxidation produced γ -lactone 5 in good yields. Although Bayer-Villiger oxidation of 5 with usual reagent such as mCPBA did not proceed due to the steric strain around methylketone.

研究分野：有機合成化学

 キーワード：ascospiroketal 1,4-addition reaction asymmetric aldol diastereo selective γ -lactone
 β -lactone decarboxylation organic synthesis

1. 研究開始当初の背景

戦後、我が国では衛生環境の向上や医療技術の進歩により結核感染者数は激減した。しかし、他の先進諸国に比べると2~9倍も罹患率が高く、毎年2万人以上の新規感染者が発生し、約2千人が亡くなっている。さらに、世界規模で見ると、結核感染者は一度も減少したことはなく、発展途上国における感染者数は増加しており、現在、世界の人口の約1/3が結核感染者であるといわれる。また、最近では大都市の学校や病院において免疫のない若者や抵抗力が衰えた老人を中心とした集団感染が増加している。こうした傾向は高齢化が進む先進諸国において深刻な問題となっていくことが予想される。

一般的に結核菌は急激に増殖しない代わりに、除菌され難い性質を持っている。現在使用されている抗結核薬は結核菌の増殖を抑制するものがほとんどであるため、治療に長期間を要する。また、耐性菌が生じやすいのも特徴であり、これを抑えるため、多剤併用が基本治療戦略となる。このため、その治療費は高額になり、貧困者の多い発展途上国のみならず、先進国であっても医療費の個人負担が大きい国ではノンコンプライアンスにより多剤耐性菌が出現し、死亡者を増加させる結果を招いている。急速にグローバル化する現代社会では、病気の拡散が速く、広範囲に拡大しやすいことから、我が国においても多剤耐性菌の問題は対岸の火事ではない。

使える薬の種類はできるだけ豊富な方が良いが、現在使用可能なものは今年申請された『デラマニド(大塚製薬)』を含めても6種類しか無く、新規作用機構を持ち、短期間で効果が得られ、かつ既存の薬と副作用が重ならない新薬の出現が待望されている。

このような背景の下、Tyagiらは2003年、*Mycobacterium tuberculosis* のプロテインチロシンホスファターゼ B (MptpB) 遺伝子欠損株の活性化マクロファージあるいはブタにおける生存率が著しく低下することを報告した。特にこの変異株に感染したブタの脾臓における負担が約70分の1に減少する事実は注目に値する。このことは結核菌が宿主内で生き残る上で MptpB が重要な役割を果たしているということを示唆している。現在のところ、MptpB がどのような生物学的役割を果たすのか詳細なところは不明であるが、これらのことから優れた MptpB 阻害剤を開発できれば、新たな結核治療につながるものと考えられ、新たな標的分子として注目されている。

これらの結果に着目し、Köningらは MptpB 阻害活性を指標にしたスクリーニングを行い、大環状デブシペプチド類 *brunsvicamide A, B* (*Tychonema sp.*) やポリケチド類 *ascochitine* (*Ascochyta salicorniae*) などの有力なリード化合物を見いだしてきた。さらに、2006年、アオサに寄生する真菌の一種 *Ascochyta salicorniae* の培養液から

ascochitine 類縁体として(+)-*ascospiroketal A, B* を単離した。

2. 研究の目的

(+)-*ascospiroketal A, B* は全部で8個の不斉炭素を有し、スピロケタルを含む三環性骨格にヘプタ-4,6-ジエン-2-オール側鎖が連結し、さらにその水酸基部分に2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸が縮合した特異な構造をもつことが明らかとされている。(+)-*ascospiroketal A* と *B* の構造的な相違点はA-環を16位で形成しているか1位で形成しているかであり、それに伴って6位ケタルの立体も反転している。立体化学に関しては、NOE スペクトルの結果から2*S*, 3*S*, 4*S*, 6*R*, 9*R*の相対配置が明らかとなっているのみで、15, 2', 3'の相対配置を含めた絶対配置は未定である。

(+)-*ascospiroketal A, B* を医薬品として開発していくためには、まず、それらの絶対配置を決定する必要がある。また、微量成分であることから合成による供給も不可欠である。そこで、申請者は(+)-*ascospiroketal A, B* に可能な立体異性体の全てを任意に合成可能な合成ルートを開発することで、まずは(+)-*ascospiroketal A, B* の絶対配置を決定し、さらにその量的供給を合成によって可能にすることを目的とし、本研究を企図した。

3. 研究の方法

(+)-*ascospiroketal B* は比較的大きな直鎖状分子であること、さらに不明な不斉中心が特定の部位に集中することから、三種のフラグメントに分けて合成し、最終段階でそれらを集約するコンバージェント型合成法を採用することとした。すなわち、フラグメントAとフラグメントBをStilleカップリングにより連結した後、15位水酸基とフラグメントCを縮合させ、合成を完成させる計画である。フラグメントAに関しては、1,3-ブタンジオールの両エナンチオマーが市販されており、安く入手できるためこれらを原料とし、2級水酸基の保護、1級水酸基の酸化およびStork-Wittigヨードオレフィン化により両エナンチオマーを各々調製する。フラグメントCに関しては市販の4-イソプロピル-3-プロピオニル-2-オキサゾリジノンの両エナンチオマーをそれぞれアセトアルデヒドとの *syn* または *anti* 選択的 Evans アルドール反応に付した後、水酸基の保護およびオキサゾリジノン部の除去を行うことで、可能な全ての立体異性体を調製可能である。

4. 研究成果

2-プロピン-1-オールを根岸ヨードメチル化により、立体選択的に(*E*)-ヨードアルケンへと変換後、水酸基をベンジル化し、一酸化炭素挿入を伴う、キラルオキサゾリジノンとのカップリングにより、 β -カルボン酸誘導体を得た。この方法は短工程か

つ高立体選択的である反面、低沸点中間体を含み収率が安定せず、試薬が高価なためコストもかかった。そこで、より大量合成向いた方法を構築することにしました。常法に従い、エチレングリコールモノベンジルエーテルを得、続いて、Swern 酸化し、メチルマグネシウムプロマイドで処理し、再び Swern 酸化してメチルケトン体へと変換した。次に Wittig 反応により、 β -不飽和エステルを $E:Z$ が約 4:1 の比で得ました。異性体をカラムクロマトにより分離後、 E -体について DIBAL 還元し、二酸化マンガンで酸化してアルデヒドへと変換したところ、 $E:Z$ が約 10:1 へと異性化した。そこで、再度異性体をカラムクロマトにより分離後、 E -体について亜塩素酸酸化し、キラルオキサゾリジノンと縮合させて工程数 10 段階で、 β -不飽和カルボン酸誘導体を得た。次に当研究室で確立した条件に従い、不斉 1,4-反応を行ったところ、高ジアステレオ選択的かつ高収率で望む付加体が得られた。続いて SHMDS で処理し、アセトアルデヒドと反応させたところ、予想通り、この様な β -ラクトン体を単一の立体異性体として高収率で得ることが出来た。さらに、これをメチルリチウムと反応させ、オゾン分解し、PDC 酸化してメチルケトン体へと導いた。本研究最後の鍵段階、すなわちメチルケトンから水酸基への変換について検討した。まず、クロロホルム中 mCPBA で酸化を試みたところ、反応は全く進行しなかった。炭酸水素ナトリウムを加えて 90 ° に加熱すると、3 位の立体が反転することは判明した。より塩基性の強い水酸化リチウムの添加は複雑な混合物を与える結果となった。ランタノイドトリフレート存在下で反応を試みましたが、全く進行しなかった。銀トリフレート存在下では 3 位の立体反転が起き、塩基性条件下 T B H P を用いる系では 3 位の立体反転が起きるとともに、ラクトンの巻き直しが起きた。反応性が悪い理由は、このようにメチルケトンが両隣のメチル基の立体障害を受けているためと考えられる。現在、より強力な加算を用いた条件で検討中である。

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 4 件)

- Seed dormancy breaking diterpenoids from the liverwort *plagiochia sciophila* and their differentiation inducing activity in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. Kenmoku, H.; Tada, H.; Oogushi, H.; Esumi, T.; Takahashi, H.; Noji, H.; Sassa, T.; Toyota, M.; Asakawa, Y. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, 9, 915-920.
- Chemical diversity of vibsane-type diterpenoids and neurotrophic activity and synthesis of neovibsanin. Kubo, M.; Esumi, T.; Imagawa, H.; Fukuyama, Y. *Studies in Natural Products Chemistry*, **2014**, 43, 41-78.
- Systematic Asymmetric Synthesis of All Diastereomers of (-)-Talaumidin and Their Neurotrophic Activity. Harada, K.; Kubo, M.; Horiuchi, H.; Ishii, A.; Esumi, T.; Hioki, H.; Fukuyama, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7076-7088.
- Bakuchiol is a Phenolic Isoprenoid with Novel Enantiomer-Selective Anti-Influenza A Virus Activity Involving Nrf2 Activation. Shoji, M.; Arakaki, Y.; Esumi, T.; Kohnomi, S.; Yamamoto, C.; Suzuki, Y.; Takahashi, E.; Konishi, S.; Kido, H.; Kuzuhara, T. *J. Biol. Chem.* **2015**, 290, 28001-28017.

〔学会発表〕(計 7 件)

- Enantioselective Synthetic Study of (+)-Neovibsanins A and B. Esumi, T.; Yamamoto, C.; Nii, T.; Fukuyama, Y. 24th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry (24th ISSOC), July 20-23th, 2015, Cambridge, UK .
- Enantioselective synthetic study of (+)-neovibsanins A and B. Esumi, T.; Yamamoto, C.; Nii, T.; Fukuyama, Y. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015), August 30th-September 2nd, 2015, Tokushima, Japan.
- Evaluation of talaumidin derivatives on neurite-outgrowth in NGF-differentiated PC12 cells. Zaha, T.; Harada, K.; Kubo, M.; Esumi, T.; Fukuyama, Y. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015), August 30th-September 2nd, 2015, Tokushima, Japan.
- Bakuchiol, a phenolic isoprenoid, has enantiomer-selective anti-influenza A. Shoji, M.; Arakaki, Y.; Esumi, T.; Kohnomi, S.; Yamamoto, C.; Suzuki, Y.; Takahashi, E.; Konishi, S.; Kido, H.; Kuzuhara, H. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015), August 30th-September 2nd, 2015, Tokushima, Japan.
- 神経栄養因子様活性天然物、ネオビブサンン類のエナンチオ選択的合成研究. 新居建生, 江角朋之, 福山愛保, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月, 横浜市 .
- ビオチン標識化バクチオール誘導体の合成と抗インフルエンザウイルス活性評価, 渡辺珠汎, 江角朋之, 庄司正樹, 葛原隆, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月, 横浜市 .
- Synthesis of Bakuchiol Derivatives and their Anti-Influenza activity. Esumi, T.; Watanabe, M.; Shoji, M.; Kuzuhara, T. French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry

(FJS2016), May 15-18th, 2016, Tokyo, Japan.

〔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

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab23/esumi/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江角朋之 (ESUMI, Tomoyuki)

徳島文理大学・薬学部・准教授

研究者番号：50315264