

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860014

研究課題名(和文) 海洋産アルカロイドスピロリドDの全合成研究

研究課題名(英文) Studies on the synthesis of marine alkaloid spiroolide D

研究代表者

山越 博幸 (YAMAKOSHI, Hiroyuki)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：30596599

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)：海洋産アルカロイドスピロリドDの全合成に向け、BCD環フラグメントの立体選択的な合成を行った。C10位とC24位をテザーで連結させたマクロラクトンを用いて渡環型ジスピロケタール化を行うと、望みの異性体が立体選択的に得られることを見出した。また、予想に反して大員環を持たない基質の場合も望みの異性体が主生成物であることがわかり、立体選択性発現において双極子モーメントの制御が重要なことを明らかにした。生成物に対して、二重結合の立体選択的水素化などの変換を行い、BCD環フラグメントの合成を達成した。

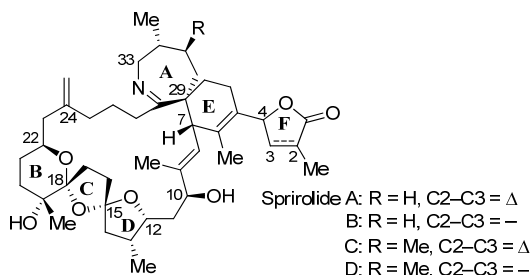
研究成果の概要(英文)：Toward the total synthesis of marine toxin spiroolide D, the stereoselective construction of BCD fragment has been explored. Transannular spiroketalization of the triketone with a tether between the carboxyl group at C10 and hydroxyl group at C24 proceeded stereoselectively to give the desired stereoisomer in good yield. Since the reaction using acyclic triketone gave desired stereoisomer as the major product, the stereoselectivity of this process is rationalized by a preferred dipole orientation. The product was successfully converted to the BCD ring fragment through a stereoselective hydrogenation of C11-C12 double bond.

研究分野：医歯薬学

キーワード：スピロリド類 ジスピロケタール アルカロイド 渡環型反応 テザー 双極子モーメント モレキュラーシップ

1. 研究開始当初の背景

スピロリド類は、貝毒の毒性成分として1995年にWrightらにより単離・構造決定された海洋産アルカロイドであり、アセチルコリン受容体拮抗作用などの顕著な生物活性を持つ。[6,7]-アザスピロ(AE)環、[6,5,5]-ジスピロケタール(BCD)環、および炭素23員環を含む特異な構造様式に魅せられて、これまでに3つのグループが合成研究を報告しているが(現在は4つ)、未だにスピロリド類の全合成は達成されていない。



2. 研究の目的

スピロリド類を合成する上での課題として、(1)BCD環部と(2)E環部の立体選択的構築、(3)炭素23員環形成、(4)A環形成の4点が挙げられる。本研究では、4つの課題を独自の手法で解決し、スピロリドDの初の全合成を達成するとともに未決定であるF環部の立体配置(C2, C4)を決定することを目的とした。

3. 研究の方法

BCD環とE環フラグメントをそれぞれ立体選択的に合成して野崎一檜山一岸反応で連結させた後、Ru触媒を用いたエンインのマクロ環化異性化反応による炭素23員環構築、分子内のカルボキシ基を利用した環状イミンの形成などを行い、スピロリドDの全合成を達成する計画を立案した。

スピロリドDにみられる[6,5,5]-ジスピロケタールの場合、熱力学支配生成物を与える酸性条件下での分子内ケタール化では、双極子反発を回避したトランスイド異性体が主性生物になることを石原・畑山らが報告しており、いかにして望みの立体化学を持つシソイド異性体を主生成物として獲得するかが問題となる。そこで、C10位とC24位をテザーで連結させた不飽和ラク톤を環化前駆体としてデザインした。アノマー効果およびテザーの配座固定効果によりそれぞれC18位、C15位の立体化学が制御され、望みの異性体が得られるものと期待した。なお、C12位の立体化学については、ジスピロケタール環を形成した後に二重結合を立体選択的に還元して構築することにした。

α-メチレンラク톤をジエノフィルに用いると高いエキソ選択性が得られるという

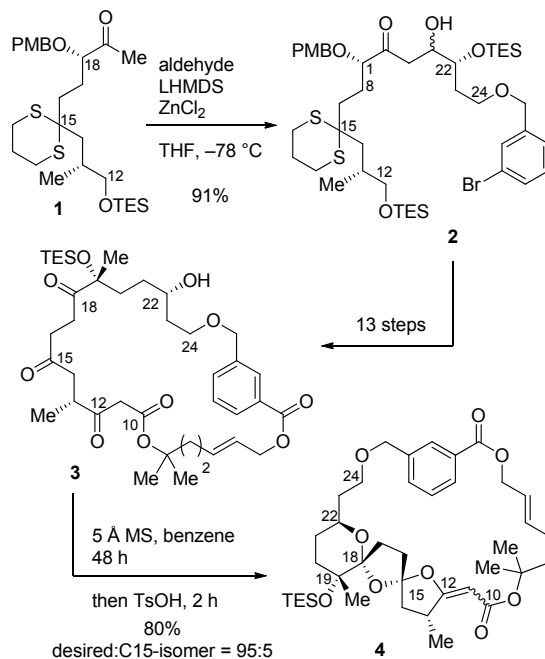
Roushらの報告を利用して、E環部をエキソ選択的なDiels-Alder反応で構築することを考えた。ジエンのアリル位置換基が反応の選択性に大きな影響を与えるという報告も考慮して、本研究では、C4位とC8位に不斉中心を持ち、C4位水酸基の保護基が異なる各種ジエンとα-メチレンラク톤とのDiels-Alder反応を試みることにした。

4. 研究成果

(1) 渡環型ジスピロケタール化によるBCD環部の構築

はじめに環化反応の基質となる大員環化合物を調製した(スキーム1)。1,3-ジチアンを出発原料として、二度のアルキル化を含む9工程で合成したメチルケトン**1**(C12-C20フラグメント)と別途調製したアルデヒド(C21-C24フラグメント)をアルドール反応でカップリングさせた。得られたβ-ヒドロキシケトン**2**に対して、Grignard試薬によるC19位メチル基の導入、ハロゲンリチウム交換を経たアリルオキシカルボニル基の導入、Roskampらの方法を用いたケトエステル部の構築など9工程の変換を行ってジエンに導いた。このジエンに対して第二世代Grubbs触媒を作用させると閉環メタセシス反応が進行してマクロラク톤が良好な収率で得られた。その後、第二級アルコールの酸化など3工程により、ジスピロケタール前駆体となるトリケトン**3**を合成することができた。

Scheme 1



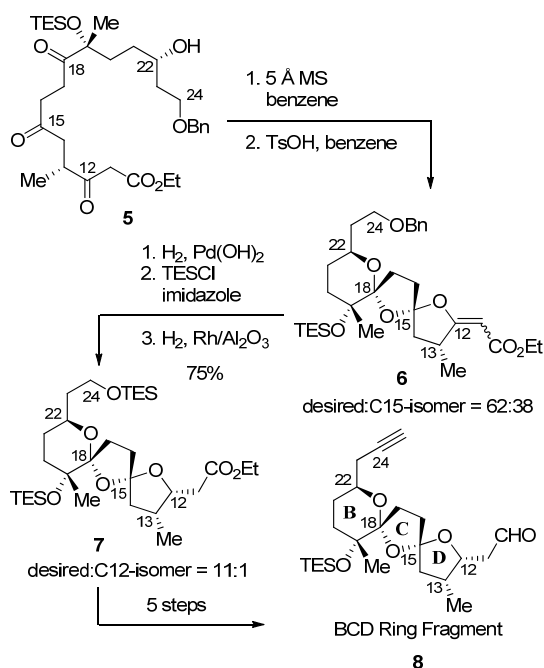
ジスピロケタール化を検討した結果、ルイス酸性を示すことが報告されているモレキュラーシーブ5 Åを脱水剤として用いた場合に不飽和エステルを異性体混合物として高収率で得た。主生成物はC15位異性体であつ

たが、酸性条件下で異性化を行うことで望みの立体化学を持つジスピロケタール **4** が高い立体選択性 ($dr = 95:5$) で得られることを見出した。

(2) 双極子モーメント制御に基づくジスピロケタール環部の立体選択的構築

テザ一部が環化反応に与える影響を明らかにするため、メチルケトン **1** から 12 工程で、大員環を持たないトリケトン **5** を調製してジスピロケタール環化と酸性条件下の異性化を試みた (スキーム 2)。結果、予想に反して望みとする異性体 **6** が主生成物として得られることがわかった。二重結合により酸素原子が共役系に組み込まれることで双極子モーメントの向きが変わり、双極子反発が軽減されたためと考えられる。二重結合の水素化による C12 位の立体化学の構築は、**6** の保護基を TES 基に変換後、Rh/Al₂O₃ を用いると高立体選択的 ($dr = 11:1$) に進行した。得られた **7** に対して、大平—Bestmann 試薬を用いたアルキン部の構築など 5 工程の変換を行って、BCD 環フラグメント **8** を合成することができた。

Scheme 2



(3) エキソ選択的な Diels–Alder 反応による E 環部の構築

グルタミン酸から調製可能な文献既知の光学活性ラクトンから 8 工程でエノールトリフラート (C1–C5 フラグメント) を合成した。一方、マンニトールから Corey–Fuchs 反応によるアルキン部の構築、銅触媒を用いた位置選択的ヒドロホウ素化反応など 5 工程でボロン酸エステル (C6–C8 フラグメント) を得た。合成した二つのフラグメントを鈴木—宮浦反応によりカップリングさせてジエンを得

た。さらに、保護基の除去と生じた第一級アルコールのカルボン酸への酸化、およびラクトン環形成により、アリル位 (C4、C8) に不斉中心を持つジエンの合成を完了した。求ジエン化合物 (C29–C35 フラグメント) については当研究グループが報告した手法に従い、入手容易な不飽和エステルから、C31 位、C32 位二連続不斉中心の立体選択的構築、ラクトン環形成、エキソメチレン基の導入など 14 工程で調製した。

続いて、Diels–Alder 反応による E 環の構築を試みたところ、*p*-キシレン中、180 °C で加熱した場合に付加環化生成物が異性体混合物として得られた。異性体を分離して NOESY 実験を行ったところ、望みの異性体が主生成物であることがわかった。ただし、立体選択性は中程度であった。

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 7 件)

① Akinori Toita、Keisuke Takeda、Hiroyuki Yamakoshi、Seiichi Nakamura、Studies on the synthesis of spiroside D、2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、2015 年 12 月 16 日、ホノルル (米国)

② 戸井田明憲、竹田圭介、山越博幸、橋本俊一、中村精一、双極子制御に基づくスピロリド D の [6,5,5]ジスピロケタール環部の立体選択的構築、日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会 2015、2015 年 11 月 1 日、金城学院大学 (愛知県・名古屋市)

③ 戸井田明憲、竹田圭介、山越博幸、橋本俊一、中村精一、双極子モーメント制御に基づくスピロリド類ジスピロケタール環部の立体選択的構築、第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、2015 年 10 月 27 日、近畿大学東大阪キャンパス (大阪府・東大阪市)

④ 戸井田明憲、竹田圭介、山越博幸、橋本俊一、中村精一、アセチルコリン受容体拮抗剤スピロリド D の合成研究、第 56 回天然有機化合物討論会、2014 年 10 月 16 日、高知県立県民文化ホール (高知県・高知市)

⑤ 戸井田明憲、竹田圭介、山越博幸、橋本俊一、中村精一、アセチルコリン受容体拮抗剤スピロリド D の合成研究 (1)–渡環型ジスピロケタール化による BCD 環部の構築–、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、神戸学院大学 (兵庫県・神戸市)

⑥ 竹田圭介、戸井田明憲、山越博幸、中村精一、アセチルコリン受容体拮抗剤スピロリ

ドDの合成研究(2)-分子内ヘテロ Michael 反応によるBCD環構築-、日本薬学会第135年会、2015年3月28日、神戸学院大学(兵庫県・神戸市)

⑦ 戸井田明憲、山越博幸、橋本俊一、中村精一、アセチルコリン受容体拮抗剤スピロリドDの合成研究-渡環反応によるBCD環構築-、第60回日本薬学会東海支部総会・大会、2014年7月5日、鈴鹿医療科学大学白子キャンパス(三重県・鈴鹿市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山越 博幸 (YAMAKOSHI, Hiroyuki)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号：30596599