

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		高度な縮環構造を有する海洋性アルカロイドの合成研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Synthetic Studies on Marine Alkaloids with Polycyclic System			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) ヨコシマ	名) サシ	研究期間 B	2012 ~ 2014 年
	漢字 CB	横島	聡	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	YOKOSHIMA	Satoshi	研究機関名	名古屋大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		名古屋大学大学院創薬科学研究科・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>Sarain A は、1986 年にナポリ湾近海に生息する海綿より単離された海洋性アルカロイドである。本化合物は、高度に官能基化されたジアザトリシクロウンデカン骨格と二つの大員環に特徴づけられる複雑な構造を有しており、その全合成は合成化学的に極めて挑戦的な課題である。また生物活性として抗菌・殺虫・細胞増殖抑制活性が確認されており、その特異な中心骨格の構築法の確立と類縁体合成は薬学分野においても興味を持たれる。そこで筆者は sarain A の効率的かつ独創的な合成を目指し、合成研究を行った。</p> <p>文献既知のアルキンを原料として用い、野依不斉還元を経て、高エナンチオ選択的にプロパルギルアルコール合成した。Red-Al によるアルキンの還元と別途調製した酸クロリドとの縮合により、アリルエステルへと変換し、一つ目の鍵反応である Ireland-Claisen 転位を行った。反応は高ジアステレオ選択的に進行し、連続する二つの不斉中心を有するカルボン酸を得た。続いて、6工程の変換を経て、ヒドロキシルアミン部位の導入と不飽和アルデヒド部位の構築を行い、トリフルオロ酢酸による脱保護の後、ピリジンを加えて弱酸性として加熱したところ、8員環ニトロンの生成と 1,3-双極子付加環化反応が円滑に進行することを見いだした。得られた生成物に対して更なる変換を施し、第四級不斉炭素の構築、側鎖の伸長および導入を行い、第二世代の Grubbs 触媒による閉環メタセシス反応を行うことで、13員環部位の構築を行った。続く窒素原子を含む五員環部位の構築において、C3' 位に二重結合を導入し、トシルアミドを用いた分子内ヨードアミド化反応が有効であることを見いだした。さらに環化体の脱シリル化に伴うエポキシドの形成によって、C7' 位への立体選択的な酸素原子の導入を行った。最終的に官能基変換を経て、Overman らにより報告されている合成中間体へと導くことに成功し、sarain A の形式全合成を達成した。</p>					
キーワード FA	アルカロイド	天然物	複素環	合成	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

Sarain A is a complex polycyclic alkaloid which was isolated from a marine sponge, *Reniera sarai*, by Cimino and co-workers in 1986. It was reported to exhibit antitumor, antibacterial, and insecticidal activities. This alkaloid contains a unique diazatricycloundecane core, which is flanked by two macrocyclic rings. Of these large rings, the 14-membered ring is especially intricate, with both vicinal diol and skipped triene functionalities. Sarain A possesses a total of seven stereocenters, including a quaternary carbon atom. In addition, the spatial proximity of tertiary amine and aldehyde functional group results in a proximity interaction, which is sensitive to the pH and solvent environment. Soon after the isolation of sarain A, their unprecedented intricate structures stimulated synthetic efforts in many laboratories worldwide and one total synthesis of (-)-sarain A has been reported. In order to establish a more efficient and unique synthetic route, we initiated the studies on synthesis toward sarain A, and have achieved a formal synthesis of sarain A. Our synthesis features a Noyori asymmetric reduction of a ketone, an Ireland-Claisen rearrangement to construct the contiguous stereogenic centers, an intramolecular cycloaddition of an 8-membered cyclic nitron, a ring closing metathesis to form the 13-membered ring, and an intramolecular iodoamidation to construct the pyrrolidine ring. Finally we succeeded in synthesizing an intermediate in the Overman's total synthesis of sarain A.