

Title	海洋天然物スピロリドのスピロイミン環部分構造の合成および立体配置の解明
Author(s)	南野, 宏
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/76385">http://hdl.handle.net/11094/76385</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 南野 宏 )

論文題名 海洋天然物スピロリドのスピロイミン環部分構造の合成および立体配置の解明

## 論文内容の要旨

スピロリド (SPX, 図1) は渦鞭毛藻類 *Alexandrium* 属が生産している海洋天然物の一種であり、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に強く結合することでその機能を特異的に阻害する。近年、サブタイプ選択性の発現や神経保護作用などの興味深い生物活性が明らかとなり、神経疾患の医薬品リードや分子ツールとしての可能性が示唆されていることから、その詳細な作用機構に注目が集まっている。しかし、SPXの全合成や構造活性相関はその複雑な構造ゆえに未だ達成されておらず、4位の $\gamma$ -ブテノリド環部分に至っては立体配置でさえも決まっていない。環状イミン毒の4位の置換基はサブタイプ選択性に寄与する重要な部位でもあるため、その立体化学の解明は解決すべき重要課題である。そこで本研究では、SPXのスピロイミンユニットに着目し、構造決定を可能とする7,6-スピロイミン環部分構造の設計および合成、そして部分構造を用いた立体配置の決定を研究目的に設定した。

挑戦的課題であった合成法の開発においては、①スピロ炭素を含むシクロヘキセン環の選択的構築、②構造決定を意図した $\gamma$ -ブテノリド環の効率的導入、以上の2点を同時に解決する必要がある。そこで、解決方策としてシラトラン化ジエン**2**を基盤とした選択的Diels-Alder反応と炭素-炭素結合形成反応の適用を着想した (スキーム1)。

まず、目的化合物に設定した7,6-スピロイミン誘導体**1**の鍵構造であるシクロヘキセン環部分の選択的構築を目指して、シラトラン化ジエン**2**とジエノフィルラクタム**3**を用いたDiels-Alder反応の検討を行った。その結果、触媒量のMg(OTf)<sub>2</sub>存在下で加熱還流することで、位置・*exo*・面選択性が完全に制御され、望む環化付加体**4**が収率79%、96%*de*で得られることを見出した。次に、シラトラン基の脱シリルヨウ素化により反応性の高いヨウ化ビニルへと変換し、続く炭素-炭素結合形成反応によって後の $\gamma$ -ブテノリド環の構築を加味したビニル基の簡便な導入を達成した。その後、閉環メタセシス反応を鍵とした $\gamma$ -ブテノリド環の構築とイミン形成反応を経て、目的の7,6-スピロイミン誘導体**1**の両ジアステレオマー体の合成に成功した。

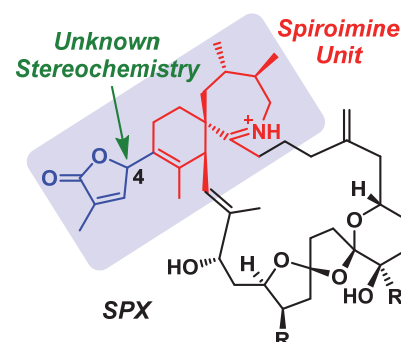
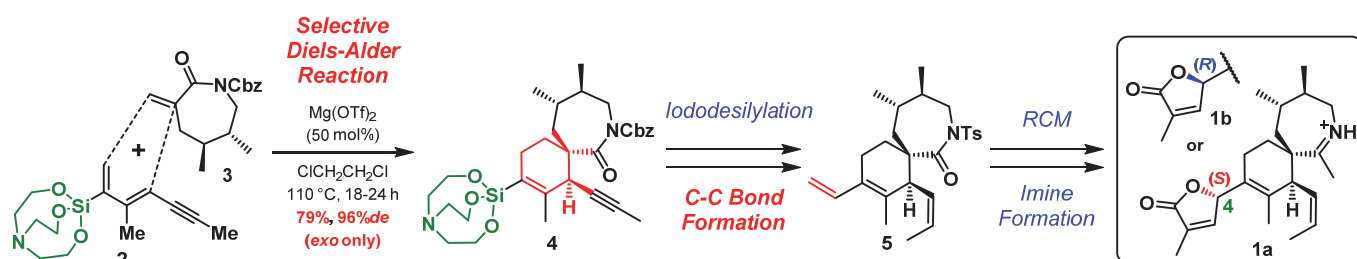


図1 スピロリド (SPX) の化学構造

スキーム1 シラトランを基盤とした7,6-スピロイミン誘導体**1**の効率的合成

次に、得られた誘導体 (**1a**, **1b**) と天然物13-desMe SPX CのNMR化学シフトを比較したところ、*S*体 (**1a**) と天然物の化学シフトがおおむね一致した一方で、*R*体 (**1b**) では異なることが確認された。以上の結果より、SPXの4位の立体配置が*S*配置であることを実験的に初めて明らかとした。

本研究は、SPXの部分構造を独自の的方法論により合成し、構造決定が困難であった4位の立体配置を実験的に明らかにしたものである。本研究で得られた知見および開発した方法論は、SPXの全合成研究や、nAChRに対する阻害機構の解明につながる化学的アプローチに有用であることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (南野宏)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	村田道雄
	副 査	教授	梶原康宏
	副 査	教授	笹井宏明
<b>論文審査の結果の要旨</b>			
<p>南野宏氏は、博士論文研究において海洋環状イミン毒の一種であるスピロリドCのスピロイミン部を化学合成し、天然物のスペクトルデータと比較することによって天然物の立体配置の一部を決定した。また、スピロリドは神経伝達に関与するアセチルコリン受容体のサブタイプ特異的な阻害剤として注目されており、その作用機構の解明は生化学的意義も深い。本研究では、スピロリド同族体(13-desMe SPX C)のスピロイミン部に置換したブテノリド環の立体配置を決定するため、まず、スピロイミン部の効率的な合成法を確立し、化学合成を通して立体配置を決定することを目的とした。加えて、この置換基はスピロリド同族体の阻害活性におけるサブタイプ特異性に重要であり、構造決定は今後のアセチルコリン受容体の研究展開に資するものである。一方で、天然物に含まれる二環式スピロイミン部の合成については、先行研究においても困難視されており、効率的な合成経路が模索されている状況であった。南野氏は、修士論文研究で検討した合成経路をもとに更なる条件最適化を行った。特に、四級炭素を含む2個の不斉中心を制御して二環式構造を構築する段階が課題となっていた。南野氏は博士論文研究において、ブテノリド環置換体の調製に最適な前駆体の合成法を精査した結果、Diels-Alder反応におけるルイス酸触媒としてのマグネシウム塩(トリフラート体)の有効性を見出した。さらに、反応経路を最適化した結果、構造決定に使用できる両立体異性を有するブテノリド環を含むスピロイミン部フラグメントを合成できる手法を確立することに成功した。また、フラグメントと天然物の立体配座をNMR実験や計算科学的手法を用いて比較し、これらの知見に基づき天然物の立体配座を再現できる3つの置換基を含む二環式フラグメントを設計・合成した。南野氏は立体配置を異にする2種の合成フラグメントのNMR化学シフトを天然物の値と比較することによって、ブテノリド環4位の絶対立体配置をS配置であることを明らかにした。また、アセチルコリン受容体への結合を担う天然物のイミン環の立体配置を詳細に解析し、通常は不安定なイミン構造の安定化要因を推定した。主に水中での安定性の不足によって合成フラグメントの阻害活性は顕著なものではなかったが、サブタイプ特異的な阻害剤の開発に道を拓く知見を得ることに成功している。</p> <p>南野氏の博士論文研究は天然物の化学合成を取り上げ、天然物の立体化学と生物活性に関して新知見を得た点で高い学術的意義がある。以上のように、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。</p>			