

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06969

研究課題名(和文)有機分子触媒を用いた光学活性3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発と天然物合成

研究課題名(英文) Development of the methodology for the construction of optically active 3,3-disubstituted piperidine skeletons using organocatalyst and its application for the synthesis of natural products.

研究代表者

小暮 紀行 (Kogure, Noriyuki)

国際医療福祉大学・薬学部・講師

研究者番号：80396689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は有機分子触媒を用いたエナミン(3-ethyl-2,3-dehydropiperidine)のアクロレインへの不斉マイケル反応により、4級不斉中心をもつ3,3-二置換ピペリジン骨格を立体選択的に構築する反応を開発した。アクロレインがその毒性により販売中止となったが、代替品としてアクロレインジメチルアセタールを用いても同等の反応が進行する条件を確立した。本不斉反応で得られる二環性鍵中間体より、いくつかの天然物(ビンカミン、ロイコミジンA, C)の効率的全合成を達成した。今後、さらなる新規アルカロイドの効率的全合成を達成する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が確立した有機分子触媒を用いたエナミンのアクロレイン誘導体への不斉マイケル反応は、優に50を超えるモノテルペノイドインドールアルカロイドの効率的全合成に利用可能である。モノテルペノイドインドールアルカロイドは非常に複雑な構造と強力な生物活性をもち、医薬品として利用されている化合物も多いことから、本研究が新規創薬シード分子の探索に大きく貢献できると考えている。本反応は触媒量(3%程度)の有機分子触媒で反応が進行することから環境負荷が小さく、高度な手技を必要とせず汎用性・再現性が高いことから、学術的意義は非常に大きいと言える。

研究成果の概要(英文)：We have developed the asymmetric Michael reaction of enamine (3-ethyl-2,3-dehydropiperidine) with acrolein to stereoselectively construct 3,3-disubstituted piperidine skeletons with a quaternary chiral center using organocatalyst. Although acrolein has turned to be commercially unavailable due to its toxicity, we established new reaction condition which proceed using acrolein dimethyl acetal as an alternative. We have achieved efficient total syntheses of several natural alkaloids (vincamine, leucomidines A and C) from the bicyclic key intermediate obtained in this asymmetric reaction. In the nearly future, we plan to achieve efficient total synthesis of further new alkaloids.

研究分野：創薬化学

キーワード：アルカロイド 有機分子触媒 不斉全合成 マイケル付加 エナミン ピペリジン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機分子触媒を用いた不斉反応は、1974年 Hajos-Parrish が報告したプロリンを用いた不斉ロビンソン環化反応を端緒とし、その後様々な有機不斉触媒の開発とそれらを用いた不斉合成反応が研究されてきた。対峙する不斉有機金属触媒と比較すると、取り扱いの容易さ(安定性)、毒性の低さ、安価である点などがメリットと言える。有機分子触媒による炭素-炭素結合形成を伴う不斉反応はアルドール縮合、マイケル付加、環化反応に関するものが主であり、特に、求核剤としてはカルボニル化合物、ニトロアルカン、芳香族ヘテロ環化合物が取り扱われてきた。しかし、驚くことに、求核剤そのものにエナミンを用い、 α,β -不飽和アルデヒドに対して有機分子触媒を介することで不斉マイケル付加を実現した例はない。そこでエナミンの不斉マイケル付加反応について検討することとした。

2. 研究の目的

有機分子触媒を用いたアクロレインへの環状エナミンの不斉マイケル反応を開発し、これを応用して有用生物活性アルカロイド類の触媒的不斉全合成を達成することを目的とする。

3. 研究の方法

天然物合成への適用も視野に入れ、エナミン基質としてまず 3-Ethyl-2,3-dehydropiperidine (1) を選択し、キラルアミン触媒を用いたアクロレインへの不斉マイケル反応を検討した(図1)。窒素の保護基 (=P) としてベンジル基あるいはカルバメート類を用いると、第四級不斉炭素での不斉誘起は全く発現しないか極めて低いものであったが、スルホン酸アミドに変更したところ、比較的良好な鏡像体過剰率で目的の生成物が得られることを見出した。さらに、有機触媒、添加する酸、溶媒などを種々精査したところ、二環性化合物 2 を化学収率 98%、光学純度 83%で得ることに成功した。

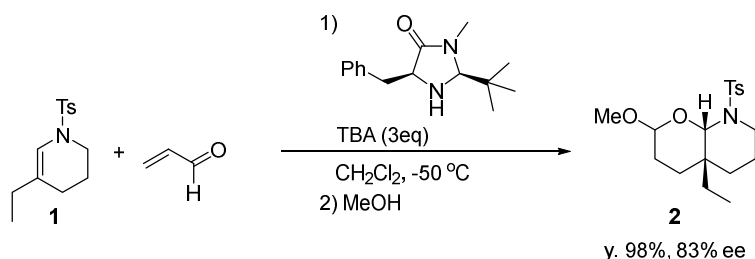


図1：有機分子触媒を用いたエナミンのエナンチオ選択的マイケル付加反応

(1) 天然物の触媒的不斉全合成への適用 (図2)

(-)-Vincamine (5) の短段階不斉全合成

Vincamine (5) は末梢血管拡張作用を持つ有用なインドールアルカロイドであるが、これまで高効率な触媒的不斉全合成は無い。そこで、上記反応で得られた光学活性二環性化合物 2 より4環性化合物 4 へと導く。これにより、これまでで最も短段階による(-)-Vincamine (5) の不斉全合成を達成する。

Leucomidine A (6) および C (7) の不斉全合成

キョウチクトウ科植物から見出された新規アルカロイド 6 および 7 はユニークな構造を持つが、絶対立体配置や生物活性は不明のままである。そこで、光学活性二環性化合物 2 を出

発原料として、インドール環あるいは4-キナゾリノン骨格の構築検討を含め、初の全合成を達成する。これにより絶対立体配置の決定を行う。

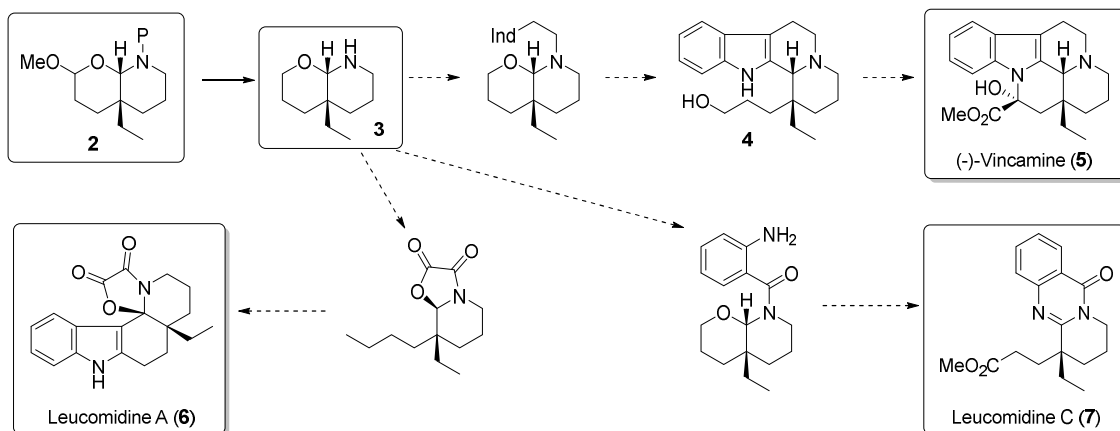


図2：光学活性化合物 **2** を用いたアルカロイド **5-7** の不斉全合成計画

4. 研究成果

研究期間中にアクロレインがその毒性のため販売中止となり入手不可となったため、反応条件の再検討を余儀なくされた。アクロレインの代替品として、市販のアクロレインジメチルアセタールを用いることとし、アクロレインジメチルアセタールを系内でアクロレインへ変換するために水を添加することとした。酸の種類・当量、水の当量、反応温度等を精査した結果、トリプロモ酢酸 5 当量と水 5 当量を用いてジクロロメタン中 -35℃ で反応させることにより、化学収率 96%、光学純度 86% で目的の不斉マイケル付加反応が進行する条件を確立した(図3)。また、反応時間を 2 日まで延長することにより、触媒量を 3% まで減じることができた。

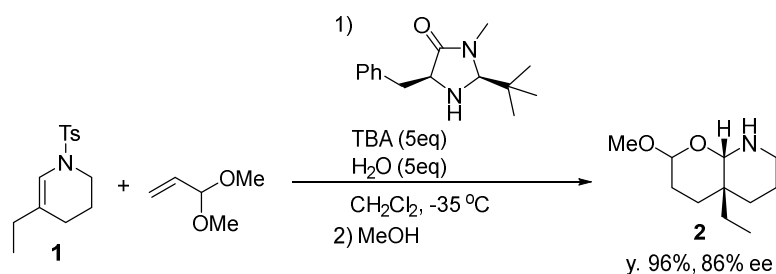


図3：有機分子触媒を用いたエナミンのエナント選択的マイケル付加反応（代替法）

二環性化合物 **2** 以降の変換の検討を行った。**2** をトリエチルシランとトリクロロボランの条件にて還元することでアルコール **8** を得ることができた(図4)。一方、**2** のメトキシ基をアセトキシ基へ変換した後に TMSOTf、トリエチルシランで還元することでヘミアミナール **9** を得ることができた。また、ヘミアミナール **9** は再結晶により光学的に純粋とすることができた。**9** およびその Ts 基を脱保護して得た **3** を鍵中間体として種々の天然物の全合成を検討した。

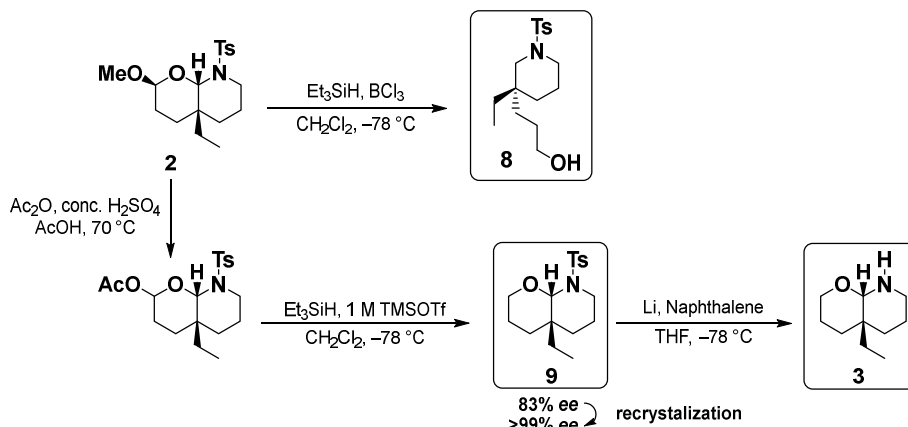


図4：二環性化合物以降の変換

(1) 天然物の触媒的不斉合成への適用

Vincamine の形式不斉合成 (図 5)

鍵中間体 3 をトリプトフォルプロマイドと反応させてアルキル化することで 10 を得た後、TMSCl で処理すると環化反応が進行しジアステレオ選択的に 4 を得た。化合物 4 は d' Angelo らにより達成された Vincamine(5) 不斉合成¹⁾の中間体であることから、(-)-Vincamine (5) の形式不斉合成を達成した。本合成は d' Angelo らの経路と比べて 6 段階の工程数短縮に成功しており、高効率な不斉合成と言える。

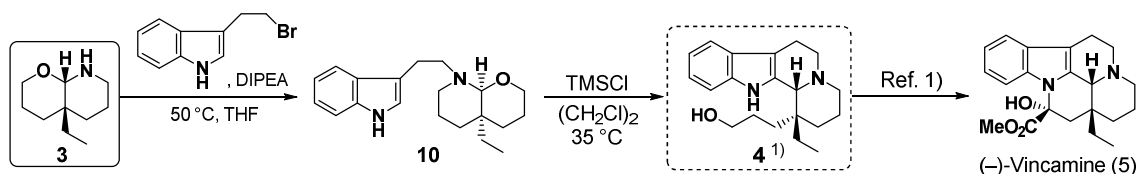


図5：Vincamine の形式不斉合成

Leucomidine A の不斉合成 (図 6)

鍵中間体 9 に対し、BCl₃ 存在下 TMSCN を作用させてヘミアミナルを開環させ、2-シアノピペリジン 11 とした。11 のアルコールを IBX 酸化し、Ohira-Bestmann 試薬を反応させてアルキン 12 とした。続いて 2-iodoaniline と菌頭カップリングした後、金触媒を用いた環化反応に付してインドール 14 へ変換した。14 の Ts 基を Mg にて脱保護すると Pictet-Spengler 反応が進行し、15 が得られた。最後にエチルオキサリルクロリドを縮合させた後、加水分解と DDQ 酸化により、オキサゾリジンジオン骨格を構築して Leucomidine A (6)²⁾ の不斉合成を達成した。

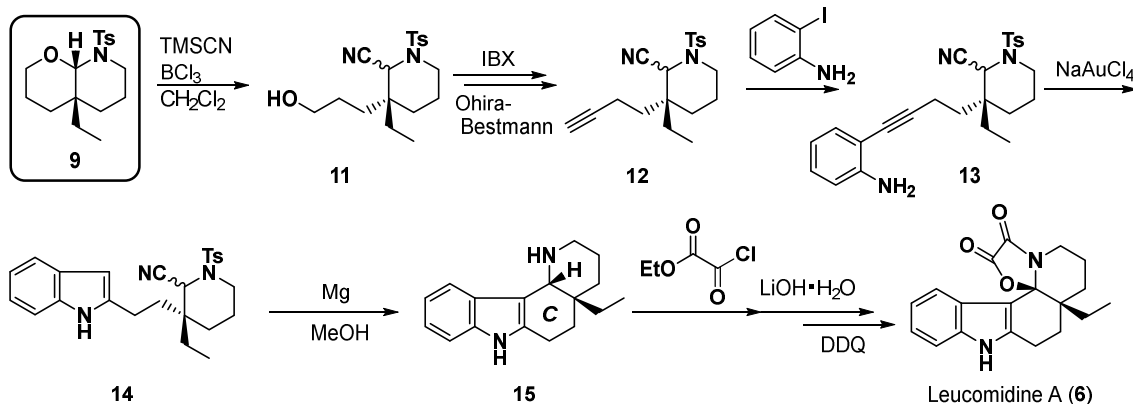


図6：Leucomidine A の不斉合成

Leucomidine C の不斉合成 (図 7)

鍵中間体 **6** と Cbz 保護したアントラニル酸 **17** を縮合させ、Cbz 基を脱保護した。続いて **6** にて TMSCl を作用させることで環状アミナル **20** が生成し、これを DDQ 酸化して 4-キナゾリノン骨格を構築した。最後に 1 級アルコールを酸化、メチル化することで Leucomidine C (**7**)²⁾ の初の不斉全合成を達成し、その絶対立体配置を決定した。

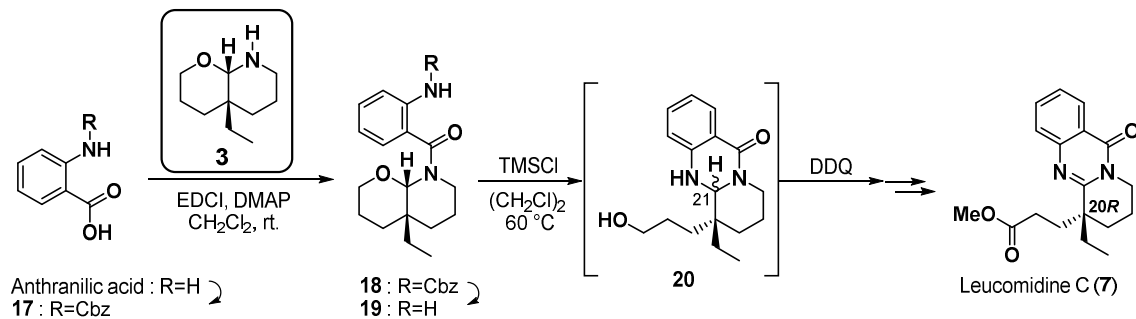


図 7 : Leucomidine C の不斉全合成

以上、有機分子触媒を用いたアクロレインへの環状エナミンの不斉マイケル反応を開発し、これを応用して有用生物活性アルカロイドの効率的な不斉全合成を達成した。研究期間中にアクロレインが販売中止となったため、代替品としてアクロレインジメチルアセタールを用いる反応条件の確立にも成功した。本反応は、高度な手技を必要とすることなく、再現性も高いことから、非常に有用な反応と言える。今後は本反応が新規創薬シード分子の探索に大きく貢献できると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kitajima Mariko, Onozawa Tadayoshi, Kogure Noriyuki, Takayama Hiromitsu	4. 巻 102
2. 論文標題 Elucidation of Absolute Configuration of Ophiorrhinide A by Comparison of ECD Spectra with That of Model Chiral Compound Having a 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline-3-one Skeleton	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 35 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-14351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kaneko Hiroki, Takahashi Shunsuke, Kogure Noriyuki, Kitajima Mariko, Takayama Hiromitsu	4. 巻 84
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Fawcettimine-Type Lycopodium Alkaloid, Lycopoclavamine-A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5645 ~ 5654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b00586	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato Keigo, Kogure Noriyuki, Kitajima Mariko, Takayama Hiromitsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3342 ~ 3345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01084	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Saito Atsushi, Kogure Noriyuki, Kitajima Mariko, Takayama Hiromitsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Synthesis of (?) -14-Hydroxygelsemicine and Six Biogenetically Related Gelsemium Alkaloids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7134 ~ 7137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02703	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawabata Haruka, Hiram Taku, Yanagisawa Tomomi, Sato Keigo, Kogure Noriyuki, Kitajima Mariko, Takayama Hiromitsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Biphenylquinolizidine Alkaloids 4 -O-Demethyllythridine and 14-epi-4 -O-Demethyllythridine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7982 ~ 7986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02962	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takayama Hiromitsu, Kitajima Mariko, Nakano Shumpei, Kogure Noriyuki, Subhadhirasakul Sanan	4. 巻 99
2. 論文標題 New Indole Alkaloids from <i>Ervatamia cumingiana</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 213 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)11	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 塩見慎也、平田一真、森田暁洋、富永翔太、小暮紀行、高山廣光、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた光学活性3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小暮紀行、森田暁洋、富永翔太、高山廣光、北島満里子
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた光学活性3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発とインドールアルカロイド合成への応用
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Sato, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama
2. 発表標題 Total syntheses of pleiocarpamine, normavacurine, and C-mavacurine
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齊藤惇, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光
2. 発表標題 Gelsedine型ゲルセミウムインドールアルカロイド類の網羅的全合成
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小暮紀行
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた光学活性3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発と天然物合成
3. 学会等名 第7回千葉大学キラリティーネットワーク研究会(WCCU)講演会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山西恭輔, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光
2. 発表標題 (+)-カリカンチンを用いた新規有機不斉触媒の開発研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤圭悟, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光
2. 発表標題 Akuammiline型アルカロイドの網羅的全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関