

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月13日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22890013

研究課題名（和文） 酸化的骨格転位反応を用いたスピロアミナル構造を基軸とするアルカロイドの合成研究

研究課題名（英文） Synthetic Studies toward Alkaloids having Spiroaminal Skeleton with Oxidative Skeletal Rearrangement

研究代表者

植田 浩史 (UEDA HIROFUMI)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：50581279

研究成果の概要（和文）：本研究では、独自に開発した酸化的骨格転位反応を用い、多環性高次構造アルカロイドであるハプロファイチンならびにイソシゾガミン、ロイコノキシンの合成研究を行った。その結果、従来のカスケード反応を発展させ、過酸物や金属酸化剤を用いない空気を酸化剤とする環境調和型の反応への改良に成功した。また、イソシゾガミンやロイコノキシンの合成研究では、本鍵反応を用い、主要な四環性骨格の立体選択的構築に成功した。

研究成果の概要（英文）：We succeeded to develop the cascade oxidative skeletal rearrangement utilizing the oxygen as a oxidant. Its novel and innovative reaction is free from peroxidative agents and metal oxidant, thus the reaction seems to be clean reaction for the environment. And we successful constructed the core tetracyclic aminal skeletons of isoschizogamine and leuconoxine with the developed cascade reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、有機合成化学、天然物合成化学

## 1. 研究開始当初の背景

新規反応の開発および新たな合成方法論の確立により、近年、有機合成化学分野は飛躍的な発展を遂げてきた。しかしながら、官能基が密集した不規則な多環性の縮環構造においては、現代の高度な精密有機合成化学をもってしても無力であることがしばしばある。その最たる例が、二量体インドールア

ルカロイド(+)-ハプロファイチン (**1**)である。**1**は4連続不斉炭素を含む6環性の右部と、ラクタム、アミナル、ケトンが4環性骨格の中に含まれた他に例の無い左部ユニットが第四級炭素で結合した複雑な構造を有したアルカロイドである。この高度に縮環した特異な構造は数多くの合成化学者を魅了しており、単離以来半世紀以上に渡って全合成

されなかった最難関天然物の一つである。このことは、現代の合成技術の限界を示唆していると言える。そこで、当グループでは比較的合成容易であり高い平面性をもつ基質に対し、酸化度を上げることで骨格転位が付随するカスケード反応を立案し、条件を確立することで、ハプロファイチンの全合成を達成した。さらなる検討の結果、本カスケード反応は窒素上の保護基により、転位の選択性をスイッチングすることができ、共通の中間体から全く環員数の異なるスピロアミナル骨格を与えることが判った。このように、本反応は画期的であり、その有効性を示すことで多環性アルカロイド合成のフロンティアを切り拓くものと期待される。またこれにより、合成困難であった多環性高次構造アルカロイドの量的供給を可能とし、構造活性相関の評価が困難であった天然物への潜在的な生理活性の探索が可能となり、創薬においても革新的な発展が期待される。

## 2. 研究の目的

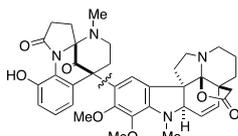
本研究課題では、独自に開発した-骨格転位カスケード反応を駆使し、これまで合成困難であった多環性の縮環高次構造アルカロイドの効率的合成を目的として研究を行った。また、量的供給を可能とする合成経路の確立により、これまで評価することのできなかった潜在的な生理活性の探索および構造活性相関研究の開発も視野に入れている。具体的には、以下の3つのサブテーマのもと研究を行った。

- 1) ハプロファイチン(1)の収束的第2世代全合成研究
- 2) イソシゾガミン(2)の合成研究
- 3) ロイコノキシン(3)の合成研究

## 3. 研究の方法

- 1) ハプロファイチン(1)の収束的第2世代全合成研究

研究代表者は、これまでに1の世界初の全合成を達成している。しかし、構造活性相関研究に耐え得るような量的供給を可能にしたとは言い難く、実用性に関しては問題点が残された。そこで、これまでの研究を基盤に、βカルボリンと五環性右部との直接的カップリングによる、生合成に近く収束的かつ効率的な1の究極的合成の実現を目指す。

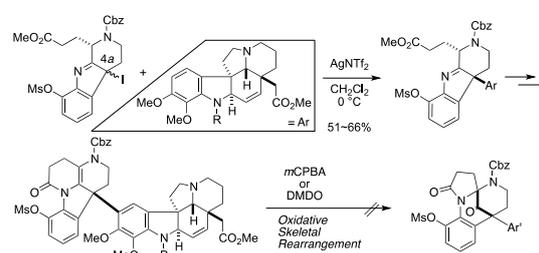


5つの四置換炭素、11のヘテロ原子、他に類を見ない環状アミナルを有する二核性インドールアルカロイド

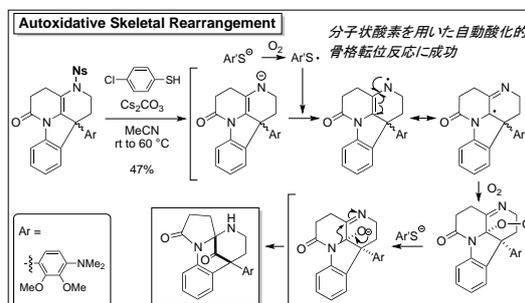
(+)-Haplophytine (1)

研究代表者は、ハロゲンの活性化にAgNTf<sub>2</sub>を用いることで、望むFriedel-Craftsアルキル化が化学選択的に進行することを見いだした。これにより、これまで困難とされていた

多環性両ユニットの直接的カップリングに成功した。このようにして、鍵反応の基質を得ることができたので、続いて酸化-骨格転位カスケード反応を試みた。まず、これまでの最適条件であるmCPBAを酸化剤とした条件においては、基質の分解が観測されるのみで、目的とする転位体は全く得られなかった。これは、反応点付近に右ユニットが位置し、立体的な制約により、進行しなかったものと推察された。そこで、比較的嵩の小さい酸化剤であるジメチルジオキシランを試みたが、同様に基質の分解が観測されるのみであった。この結果を受け、右ユニットのインドリン上の電子密度が要因の一つではないかと推測し、アミン部位をカーバメート保護した基質を用い、同様の検討を試みたが、この際も望む転位体は全く得ることができなかった。



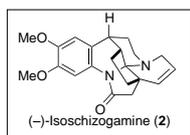
上記した通り、本カスケード反応は過酸の使用により、官能基共存性に問題が挙げられた。そこで、4環性のモデル基質を用いて、更なる条件の最適化を試みた。種々の検討結果、Ns基で窒素を保護した基質に対し、p-クロロフェノール、炭酸セシウムを作用させることで、脱保護を伴った酸化的骨格転位反応が進行することが判った。詳細な反応機構はわかっていないが、本反応は、Ns基の脱保護/ジアミノエテン部位の1電子酸化/酸素の捕捉/生じたヒドロペルオキシドの還元/セミピナコール型転位反応の5段階がワンポットで連続的に進行したものと推定している。このように研究代表者は、酸化剤として分子上酸素を用いた官能基共存性に優れた反応へと改良することに成功した。



- 2) イソシゾガミンの合成研究

本研究では、まずモデル基質を用い、本カスケード反応の有効性の確認を行った。4環

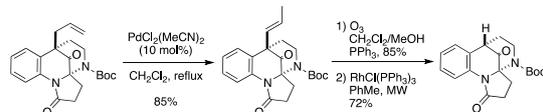
性の鍵反応前駆体の合成の際、4a 位にのちに水素へと置換可能であり、かつ安定なアリル基の導入を行った。得られた基質に対し、これまでの最適条件である *m*CPBA を酸化剤として用いた条件では、驚いたことに、望む転位体は 9 % と低収率に留まった (entries 1,2)。そこで、種々の酸化剤を検討した結果、ジメチルジオキシランを用いた際、良好な収率で望む転位体を得ることに成功した (entries 7,8)。



entry	P	reagents	temp.	time (h)	yield(%)
1	Cbz	<i>m</i> CPBA, NaHCO <sub>3</sub>	rt	3	9
2	Cbz	<i>m</i> CPBA, NaHCO <sub>3</sub>	reflux	6.5	13
3	Cbz	oxidant 1, NaHCO <sub>3</sub>	rt to reflux	12	23
4	Cbz	oxidant 2, NaHCO <sub>3</sub>	rt to reflux	63	ND*
5	Cbz	H <sub>2</sub> NCONH <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	rt to reflux	24	ND*
6	Cbz	<i>t</i> -BuOOH, V <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	reflux	26	ND*
7	Cbz	DMDO	rt	0.75	49
8	Boc	DMDO, NaHCO <sub>3</sub>	rt	0.5	55

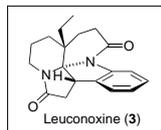
ND\* = not detected

その後、Pd 触媒を用いたオレフィンの異性化、続くオゾン分解、Wilkinson 触媒による脱カルボニル反応により、アリル基を水素原子に変換し、イソシゾガミンの部分骨格へと導いた。



### 3) ロイコノキシンの合成研究

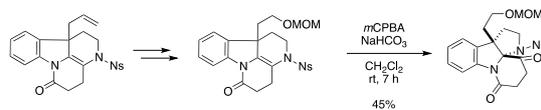
本研究では、窒素の保護基による本カスケード反応の転位様式のスイッチングを行うことで、ロイコノキシンの主要なピロロインドール骨格を構築することとした。具体的には、イソシゾガミン合成の際と同様の骨格様式をもち、かつアミン部位が Ns 基で保護した共通中間体に対し、酸化条件に付すことで、環員数の異なるピロロインドールを立体選択的に構築することとした。



まず 4a 位にアリル基を有する基質に対し、これまでの酸化条件に付したところ、目的とするピロロインドールは低収率に留まった (entries 1,2)。低収率に留まった要因として、Ns 基の電子求引性によりジアミノエテン部位の反応性が低下し、立体的に空いた末端オレフィンとより選択的に反応したものと推察した。

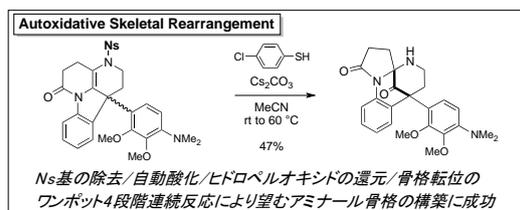
entry	reagents	solvents	temp.	time (h)	yield(%)
1	<i>m</i> CPBA, NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	52	19
2	DMDO, NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /acetone	rt	70	7

上記の結果を受け、末端アリルを変換した基質に対し、同様の変換を行ったところ、中程度の収率ながら望むピロロインドールを立体選択的に得ることに成功した。

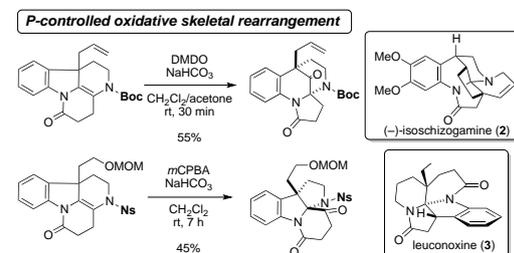


### 4. 研究成果

本研究では、酸化-骨格転位カスケード反応を用いた多環性高次構造アルカロイドの合成研究を行った。その結果、研究代表者は本カスケード反応をさらに発展させ、過酸化物や金属酸化剤を用いない空気を酸化剤とする環境調和型の反応へと改良することに成功した。本反応では用いる酸化剤が酸素であり、官能基共存性、グリーンケミストリーの観点からも優れた反応であると推測される。今後、本反応の最適化ならびに機構の解明を行い、合成研究に応用することで、ハプロファイチンの第 2 世代合成を達成する予定である。



イソシゾガミンの合成研究においては、鍵となる酸化-骨格転位カスケード反応において、ジメチルジオキシランを酸化剤として用いることで、ピシクロ[3.3.1]骨格を有する主要な四環性骨格の立体選択的な構築に成功した。また、ロイコノキシンの合成研究では、Ns 基で保護した基質に対し、*m*CPBA を酸化剤として用いたところ、先ほどとは環員数の異なるピロロインドリン化合物を立体選択的に得ることに成功した。このように、本カスケード反応の有効性を確認したことから、今後、ケトン足を足がかりとした残る環の構築を行うことで、イソシゾガミンおよびロイコノキシンの全合成を達成する予定である。



### 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0件)

〔学会発表〕(計18件)

1. 小松巧征、植田浩史、徳山英利、Echitamineの合成研究、日本薬学会第132年会、2012年3月31日、札幌
2. 山口南実、植田浩史、杉本健士、徳山英利、金触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発と応用、日本薬学会第132年会、2012年3月30日、札幌
3. 佐藤敬直、植田浩史、徳山英利、(-)-Lycopodineの合成研究、日本薬学会第132年会、2012年3月30日、札幌
4. 佐藤均、植田浩史、松本幸爾、杉本健士、福山透、徳山英利、Total Synthesis of (+)-Haplophytine and the Related Compounds、AIMECS11、2011年11月30日、東京
5. 山口南実、植田浩史、杉本健士、徳山英利、触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発と応用、第50回日本薬学会東北支部大会、2011年10月30日、仙台
6. 野中汐里、植田浩史、杉本健士、徳山英利、金触媒を用いた新規Quinolizidine骨格構築法の開発、平成23年度化学系学協会東北大会2011年9月18日、仙台
7. 山口南実、植田浩史、杉本健士、徳山英利、金触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発、平成23年度化学系学協会東北大会2011年9月18日、仙台
8. 植田浩史、佐藤均、松本幸爾、杉本健士、福山透、徳山英利、二核性インドールアルカロイド(+)-Haplophytineの全合成、平成23年度化学系学協会東北大会、2011年9月18日、仙台
9. 山口南実、植田浩史、杉本健士、徳山英利、金触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発、第28回有機合成セミナー、2011年9月1日、天童
10. 小松巧征、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies on Echitamine、Tohoku University Global COE Program Summer School、2011年8月18日、仙台
11. 高田晃宏、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies toward Isoschizogamine、Tohoku University Global COE Program Summer School、2011年8月18日、仙台
12. 佐藤敬直、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies on Lycopodine、Tohoku University Global COE Program Summer School、2011年8月18日、仙台
13. 小松巧征、植田浩史、徳山英利、Echi-

tamineの合成研究、第46回天然物化学談話会、2011年7月8日、静岡

14. 植田浩史、佐藤均、松本幸爾、杉本健士、福山透、徳山英利、Total Synthesis of (+)-Haplophytine、Pacificchem 2010、2010年12月18日、Honolulu、USA
15. 高田晃宏、植田浩史、徳山英利、酸化的骨格転位反応を用いたisoschizogamineの合成研究、第49回日本薬学会東北支部大会、2010年10月24日、郡山
16. 高田晃宏、植田浩史、徳山英利、酸化的骨格転位反応を用いたisoschizogamineの合成研究、第40回複素環化学討論会、2010年10月14日、仙台
17. 佐藤均、植田浩史、杉本健士、徳山英利、(-)-Aspidophytineおよび類縁体の全合成、第40回複素環化学討論会、2010年10月14日、仙台
18. 植田浩史、佐藤均、松本幸爾、杉本健士、福山透、徳山英利、二核性インドールアルカロイド(+)-Haplophytineの全合成、第8回次世代シンポジウム、2010年5月14日、東京

〔図書〕(計1件)

1. 徳山英利、植田浩史、福山透、化学と生物、現代の有機合成化学をもってしても合成困難な化合物とは？二量体型アルカロイド(+)-Haplophytineの全合成、公益社団法人日本農芸化学会、2010、48巻、450-453

〔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〕

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/ueda-cv-j.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

植田 浩史 (UEDA HIROFUMI)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：50581279

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし