

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究C

研究期間：2006～2008

課題番号：18590012

研究課題名(和文) 触媒的不斉反応を用いる糖類似アルカロイドの合成研究

研究課題名(英文) Synthesis of Carbohydrate-like Alkaloids using Catalytic Asymmetric Reaction

研究代表者

高畑 廣紀 (TAKAHATA HIROKI)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00109109

研究成果の概要：

研究成果の概要：糖類似アルカロイドであるイミノ糖は様々な糖加水分解酵素を阻害することから、それらの誘導体は医薬品候補として期待されており、多くの合成が盛んに行われている。これまでの合成法は糖を中心とするキラルプール法が大部分であり、触媒的不斉合成を用いる方法論はあまり報告されていないことから、金属あるいは酵素を触媒として1)デラセミ化、2)酵素分割、3)不斉アリル位アミノ化を用いてイミノ糖の不斉合成を行った。合成過程で、分子内閉環エンインメタセシス反応でアリル位ヒドロキシ加速効果を見いだした。生成したイミノピラノース、イミノフラノース、イミノウロン酸は各種糖加水分解酵素に対して興味ある阻害活性を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18年度	1,500,000	0	1,500,000
19年度	1,000,000	300,000	1,300,000
20年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：6801

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：イミノ糖、不斉触媒、疑似糖、不斉アリル位アミノ化、デラセミ化、グリコシダーゼ阻害、閉環メタセシス、分子内エンインメタセシス、アリル位ヒドロキシ加速効果

## 1. 研究開始当初の背景

ポストゲノム時代を迎え、今後はタンパク質の翻訳後修飾の機能を解明することは極めて重要な課題である。哺乳動物の場合、合成タンパク質の約50%に糖鎖が付加しており、糖タンパク質や糖脂質における糖鎖の機能を詳細に研究することが重要である。これら糖

鎖の形成、修飾に深く関与しているグリコシダーゼおよびトランスフェラーゼを制御する化合物を創出することが出来れば、それは単に細胞生物学的な観点にとどまらず疾患の発症メカニズムの解明や効果的疾患薬の開発といった応用研究を大幅に進展させることにな

る。これらの候補群として近年大注目を浴びているのが酵素作用に対する潜在的遷移状態（オキソカルベニウム様）アナログである糖疑似アルカロイド（イミノ糖）である。イミノ糖によって阻害される多様な酵素群は糖尿病、ウイルス感染、リソソーム蓄積症、ガン転移など非常に幅広い疾患に対する医薬品創出が期待される極めて魅力的なものである。実際、臨床薬として1996年にII型糖尿病薬としてGlyset<sup>TM</sup>が、2003年に難病のリソソーム蓄積症であるゴーシェ病治療薬とZavesca<sup>TM</sup>が上市されている。さらに、医薬品候補として近年続々と輩出してきており、低分子医薬品候補の宝庫になりつつある。従って、イミノ糖誘導体の合成が盛んに行われていた。

## 2. 研究の目的

糖類似アルカロイドが様々な糖加水分解酵素を阻害することから、それらの誘導体の合成が盛んに行われている。これまでの合成法は糖を中心とするキラルプール法が大部分であり、触媒の不斉合成を用いる方法論はあまり報告されていないことから、金属触媒の不斉アリルアルキル化およびデラセミ化で有用なピロリジンおよびピペリジンキラル素子を創製し、多様な糖類似アルカロイド類の合成を目指す。此の様にして得るキラル素子から、多種の糖類似アルカロイド類の合成を設計し、可能の限り全ての立体異性体を合成して生物活性評価に伏すことを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) アキラルな1,3-ブタジエンモノオキシド(1)とアミン類のパラジウム触媒を用いる動的な速度論的不斉変換(DYKAT)反応、引き続き閉環メタセシス(RCM)反応でピロリジンおよびピペリジンキラル素子を構築する。

(2) 前項で生成する二級アミン素子は1と二度目のDYKAT後RCM反応でC<sub>2</sub>対称およびメソ型ピロリジン素子を構築する。(3) 1とアリルアミンの反応後、RCM反応で生成するピ

ペリデノールの炭酸エステル体のパラジウム触媒のデラセミ化法でピペリジンキラル素子を構築する。

(4) アリル位にヒドロキシ基を有するエンイン体を創製し、分子内エンインメタセシスでピペリジンキラル素子を構築する。(5) イリジウム触媒を用いるアリル位アミノ化反応後、エンイン体に変換して、分子内エンインメタセシスを行いピペリジンキラル素子を構築する。

(6) アキラルで生成したピペリジノール素子は酵素的な光学分割でキラル体に変換する。これらキラル素子を用いて立体選択的ヒドロキシ化、炭素—炭素カップリング反応などを利用してイミノ糖誘導体を合成する。

## 4. 研究成果

(1) アキラルな1,3-ブタジエンモノオキシド(1)と各種アミン類のパラジウム触媒を用いる動的な速度論的不斉変換(DYKAT)反応を試みたところ、環状イミド類は目的のSN<sub>2</sub>型の反応が起きるが、他のアミン類は位置選択性が低くSN<sub>2</sub>型の反応が優先した。本法を利用して抗てんかん薬であるLevetiracetamの触媒的不斉合成に応用できた(文献8)。

(2) 項で生成したアミノアリル体を環状であるオキサゾリジノン体に変換後、再び1に対してDYKAT反応を行うことでアミノビスアリル体に導き、最終的にRCM反応で疑似C<sub>2</sub>対称およびメソ型ピロリジンキラル素子の合成に成功した。従来比較的困難であったsp<sup>3</sup>-sp<sup>3</sup>炭素カップリング反応を用いて疑似C<sub>2</sub>対称ピロリジンから2-アルキルイミノフラノースの合成を可能にした。いくつかのイミノ糖は強力なグリコシダーゼ阻害活性を示し、分子シャペロン剤の可能性を示唆した。アリルグリシンから誘導したオキサゾリジノン体を用

- いて1とDYKAT反応を行い、 $\alpha, \alpha'$ 位二置換ピペリジン体に導くことができた。
- (3) 級アリルアルコールを有するピペリジン体をパラジウム触媒的デラセミ化で高い光学純度のピペリジン体に変換することができた(文献2)。このキラル素子はこれまでは酵素分割法で得ており、イソファゴミンの合成に用いられている(文献1)。
- (4) アリルアミンと1から得られるアミノアリルアルコールをエンイン体に変換後、分子内エンインメタセシスを試みたところ、極めてスムーズに反応が進行して目的のピペリジノール体を得た。この素子から、イソファゴミンの新規合成法の開発に成功した(文献4)。通常末端三重結合を有するエンイン体はエチレングス存在下は反応が進行するが、非存在下では極めて反応の進行が遅いことが知られている。基質エンイン体のアリルヒドロキシ基が分子内エンインメタセシス反応において、加速効果に寄与することを見だし、その一般性、反応機構の検討を行った。また、酵素分割でキラルなピペリジノール体に変換後、光学活性イソファゴミンに導いた(文献5)。
- (5) アリル炭酸エステルに対してイリジウム触媒を用いる不斉アリル位アミノ化後、アリルヒドロキシ基を有するエンイン体に導いた。分子内エンインメタセシス反応で期待通りアリルヒドロキシ基加速効果で進行して、最終的に2-アルキルイソファゴミンの合成に成功した。フッコシダーゼ阻害活性を示した。
- (6) アルドール反応生成物からジエン体を生成後、RCM反応でピペリジノール

ルに導き、酵素触媒的光学分割でキラル素子を得た。これらから、イミノウロン酸(ヒドロキシピペコリン酸)のキラル合成に成功した。各種グリコシダーゼ阻害活性はイミノ糖に比べて弱かったが、 $\beta$ -グルクロニダーゼ阻害活性を示した(文献3, 7)。

#### 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 9 件)

1) Mihara, Y.; Ojima, H.; Imahori, T.;

Yoshimura, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.

Asymmetric Synthesis of All Stereoisomers of Isofagomine Using [2,3]-Wittig Rearrangement (査読あり)

*Heterocycles*, **2007**, 72, 633-645.

2) Takahata, H.; Suto, Y.; Kato, E.; Yoshimura, Y.; Ouchi, H.

A New Preparation of Homochiral N-Protected 5-Hydroxy-3-piperidenes, Promising Chiral Building Blocks, by Palladium-Catalyzed Deracemization of Their Alkyl Carbonates *Adv. Syn. & Cat.* **2007**, 349, 685-693.

(査読あり)

3) Ohara, C.; Takahashi, R.; Miyagawa, T.;

Yoshimura, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H.

Synthesis of all stereoisomers of

3-hydroxypipicolinic acid and

3-hydroxy-4,5-dehydropipicolinic acid and their evaluation as glycosidase inhibitors

*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 1810-1813.

(査読あり)

4) Imahori, T.; Ojima, H.; Tateyama, H.;

Mihara, Y.; Takahata, H.

Acceleration effect of allylic hydroxy group on ring-closing enyne metathesis of terminal

alkynes: scope and application to the synthesis of isofagomine

*Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 265-268.

( 査読あり )

5) Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.;

Takahata, H.

Acceleration Effect of Allylic Hydroxy Group on Ring-Closing Enyne Metathesis of Terminal Alkynes: Scope, Application and Mechanistic Insights

*Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 10762-10771.

( 査読あり )

6) Kuriyama, C.; Kamiyama, O.; Ikeda, K.;

Sanae, F.; Kato, A.; Adachi, I.; Imahori, T.;

Takahata, H.; Okamoto, T.; Asano, N.

In vitro inhibition of glycogen-degrading enzymes and glycosidases by six-membered sugar mimics and their evaluation in cell cultures

*Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 7330-7336.

( 査読あり )

7) Yoshimura, Y.; Ohara, C.; Imahori, T.; Saito, Y.;

Kato, A.; Miyauchi, S.; Adachi, I.; Takahata, H.

Synthesis of both enantiomers of hydroxypipicolinic acid derivatives equivalent to 5-azapyranuronic acids and evaluation of their inhibitory activities against glycosidases

*Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 8273-8286.

( 査読あり )

8) Imahori, T.; Omoto, K.; Hirose, Y.;

Takahata, H.

Asymmetric synthesis of the antiepileptic drug Levetiracetam

*Heterocycles*, **2008**, 76, 1627-1632.

( 査読あり )

9) Yoshimura, Y.; Ohara, C.; Miyagawa, Y.;

Takahata, H.

Modified 3-hydroxypipicolinic acid derivatives as an organocatalyst

*Heterocycles*, **2009**, 77, 635-642.

( 査読あり )

[ 学会発表 ] ( 計 22 件 )

1 ) イソファゴミン類の新規合成研究

小嶋英知, 三原由起子, 舘山弘貴, 今堀龍志, 吉村祐一, 高畑廣紀

第 26 回日本糖質学会年会, 仙台, 2006年10月

2 ) エン-イン閉環メタセシス反応を用いる

Isofagomine類の新規合成研究

小嶋英知, 舘山弘貴, 今堀龍志, 吉村祐一, 高畑廣紀

第 45 回日本薬学会東北支部大会, 山形, 2006年10月

3 ) 複素環有機金属試薬の環状ニトロンの付加反応を利用したアザ-C-ヌクレオシド類の合成

大内秀一, 安田百合香, 高畑廣紀

第36回複素環化学討論会, 長崎, 2006年11月

4 ) アリル位ヒドロキシ基による加速効果を利用する効率的エン-インメタセシス反応の開発と新規(+)-Isofagomine合成法への展開

今堀龍志, 小嶋英知, 舘山弘貴, 吉村祐一, 高畑廣紀

日本薬学会第127年会, 富山, 2007年3月

5 ) 光学活性3-Hydroxypipicolinic acid類の合成

大原千明, 高橋遼子, 吉村祐一, 高畑廣紀

日本薬学会第127年会, 富山, 2007年3月,

6 ) 触媒的不斉アリル化反応を利用する  $\alpha$ -1-C-Ethyl-fagomineの合成研究

尾本佳祐, 今堀龍志, 高畑廣紀

日本薬学会第127年会, 富山, 2007年3月

7 ) 触媒的不斉アリル化反応を利用するアザ糖類の合成研究

尾本佳祐、井上知佳、今堀龍志、高畑廣紀  
東北薬科大学、ハイテク・リサーチ・シン  
ポジウム、仙台、2007年5月

8) アリル位置換基効果を利用する効率的  
エン-イン閉環メタセシス反応の開発

今堀龍志、小嶋英知、館山弘貴、吉村祐一、  
高畑廣紀

第33回反応と合成の進歩シンポジウム、  
長崎、2007年11月

9) 触媒的不斉アリル位アミノ化反応を利用  
するLevetiracetamの合成研究

今堀龍志、広瀬由美、尾本佳祐、高畑廣紀  
日本薬学会第128年会、横浜、2008年3月

10) 触媒的不斉アリル位アミノ化反応を  
用いる2-Alkylisofagomine類の新規合成法の  
開発

田口竜也、今堀龍志、高畑廣紀

日本薬学会第128年会、横浜、2008年3月

11) ウロン酸型アザ糖類の合成と

$\beta$ -Glucuronidase阻害活性の評価

大原千明、高橋遼子、宮川達徳、吉村祐一、  
高畑廣紀、加藤敦、足立伊佐雄

日本薬学会第128年会、横浜、2008年3月

12) アリル位ヒドロキシ基の加速効果を利用  
する効率的エン-イン閉環メタセシス  
反応：反応機構解析と活用

今堀龍志、高畑廣紀

日本薬学会第128年会、横浜、2008年3月

13) 置換基効果を利用する効率的エン-イン  
閉環メタセシス反応の開発と応用

今堀龍志、小嶋英知、館山弘貴、三原由起  
子、高畑廣紀

第6回次世代シンポジウム、東京、2008年5  
月

14) 3,4,5-トリヒドロキシピペコリン酸誘  
導体の合成と $\beta$ -グルクロニダーゼ阻害活性  
の評価

吉村祐一、大原千明、高畑廣紀

東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポ  
ジウム、仙台、2008年6月

15) Allylic Hydroxy group-Accelerated  
Ring-Closing Enyne Metathesis (AHA-RCEM)  
を利用する2-alkyl isofagomine

田口竜也、今堀龍志、高畑廣紀

第19回万有仙台シンポジウム、仙台、2008  
年6月

16) ゴーシェ病治療法として期待される  
ケミカルシャペロン薬の開発を指向する  
2-alkylisofagomineの合成研究

田口竜也、今堀龍志、高畑廣紀

第46回日本薬学会東北支部大会、仙台、  
2008年10月

17) 置換基効果を利用する効率的エン-イン  
閉環メタセシス反応の開発と応用

今堀龍志、高畑廣紀

第34回反応と合成の進歩シンポジウム、京  
都、2008年11月

18) 置換基効果に基づく効率的エン-イン  
閉環メタセシス反応を利用する2-アルキ  
ルイソファゴミン類の合成

田口竜也、今堀龍志、高畑廣紀

第34回反応と合成の進歩シンポジウム、京  
都、2008年11月

19)  $\beta$ -アザウロン酸類の合成と $\beta$ -グルクロ  
ニダーゼ阻害に関する構造活性相関研究

吉村祐一、大原千明、加藤敦、足立伊佐雄、  
高畑廣紀

第27回メディシナルケミストリーシンポ  
ジウム、大阪、2008年11月

20) ピペリジン型イミノ糖を用いた糖尿  
病治療薬の開発研究

宮内 沙織、加藤 敦、今堀 龍志、高畑  
廣紀、足立 伊佐雄

日本薬学会第129年会、京都、2009年3  
月

21) 置換基効果を基盤とするオレフィン

識別型エン-イン閉環メタセシス反応の開発

今堀 龍志、鍋木 英里、高畑 廣紀

日本薬学会第129年会、京都、2009年3月

22) ゴーシェ病治療薬開発を指向する新規アノマー位置換イミノ糖類合成法の開発

今堀 龍志、田口 竜也、尾本 圭介、村上 景一、高畑 廣紀

日本薬学会第129年会、京都、2009年3月

〔その他〕

ホームページ

<http://www.tohoku-pharm.ac.jp/laboratory/bunsiya/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高畑 廣紀 (TAKAHATA HIROKI)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00109109

(2) 研究分担者

今堀 龍志 (IMAHORI TATSUSHI)

東北薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：90433515