

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23796

研究課題名(和文) Broussonetine Nの全合成研究および新規グリコシダーゼ阻害剤の創製

研究課題名(英文) Synthetic studies on broussonetine N aimed at creating novel glycosidase inhibitors

研究代表者

岡田 卓哉 (Okada, Takuya)

富山大学・学術研究部工学系・助教

研究者番号：70848613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：クワ科植物から単離されたbroussonetine Nはグリコシダーゼ阻害活性を中心に優れた薬理活性を示す。加えて本天然物は4連続不斉中心を含む興味深い構造を有するものの、未だ合成例はなく、絶対立体配置も予測に過ぎない。したがって、まず本天然物の初の全合成を目指した。

broussonetine Nの特異な長鎖炭化水素鎖は合成終盤に構築することとし、まず母核であるピロリチジン骨格の構築を目指した。しかし先にピロリチジン骨格を構築するとその塩基性の高さ故に副反応が避けられず、合成経路の変更を余儀なくされた。現在、長鎖炭化水素鎖の構築に成功し、残るピロリチジン骨格の構築を検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通して得られたピロリチジン骨格の有する塩基性の高さに関する知見は今後の有機化学および創薬化学の発展に十分貢献できると考える。また残り数工程でbroussonetine Nの初の全合成が達成可能となることから、今後明らかになるであろう本天然物あるいはその誘導体の詳細な薬理活性を調査することにより、糖尿病治療薬をはじめとした医薬品へと応用可能になることが期待される。実際に今回、得られた合成中間体から数工程で誘導可能な糖類似化合物の中には強力なグリコシダーゼ阻害活性を有するものを見出した。今後、合成した化合物の詳細なグリコシダーゼ阻害活性を調査することで医薬品候補化合物の創製へと繋げたい。

研究成果の概要(英文)：Broussonetines are a family of naturally occurring polyhydroxylated alkaloids, isolated from the branches of *Broussonetia kazinoki* SIEB. Broussonetine N possesses unique structure having a polyhydroxylated pyrrolizidine skeleton with six stereogenic centers and a long hydrocarbon chain. However, the total synthesis of this alkaloid has not been reported. To achieve the total synthesis of broussonetine N, a long hydrocarbon chain on the 5-position will be installed into the pyrrolizidine core on the late-stage, and its core will be constructed from pyrrolizidine ring. We have succeeded to construct the pyrrolizidine core from pyrrolizidine ring. However, a long hydrocarbon chain was not introduced because of the high basicity of pyrrolizidine core. From the above results, we have first introduced the long hydrocarbon chain. The construction of pyrrolizidine core and the examination of the total synthesis of broussonetine N is now on progress.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 イミノ糖 アルカロイド broussonetine 構造 活性相関研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

クワ科植物から単離構造決定された broussonetine N (1) はグリコシダーゼ阻害活性を筆頭に優れた薬理活性を示すことが知られている。加えて本アルカロイドは 4 連続不斉中心を含む興味深い構造を有している。しかし本アルカロイドの合成例はなく、絶対立体配置もモッシャー法による予測にとどまっている。そこで本研究では broussonetine N (1) の初の全合成並びにその誘導体の効率的かつ柔軟な合成経路を構築することで各種グリコシダーゼ阻害活性に関する構造 活性相関研究を実施し、医薬品開発研究に応用可能な分子の創出を目指す。

### 2. 研究の目的

イミノ糖は各種グリコシダーゼ阻害剤として極めて有望な化合物群であり、ミグリトールやミグルスタットは既に臨床利用されている。一方、天然にはピロリチジン骨格を有するアルカロイドがいくつも見出されているが、そのグリコシダーゼ阻害に関する系統的な研究は十分に成されていない。1999 年、broussonetine 類の中で唯一ピロリチジン骨格を有し、4 連続不斉中心を含む興味深い構造の broussonetine N (1) がクワ科のコウゾおよびヒメコウゾから単離構造決定されたが、その全合成は報告されていない。またその絶対立体配置はモッシャー法によって予測されているものの未だ確定されていない (Figure 1)。このような背景の下、『broussonetine N (1) の初の全合成を目指し、かつ各種グリコシダーゼ阻害活性評価に資する構造 活性相関研究を指向した効率的かつ柔軟な合成経路を構築する』ために、まず broussonetine (1) の初の全合成を目指す。

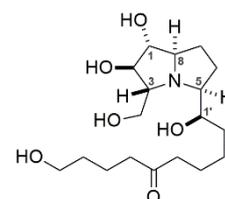
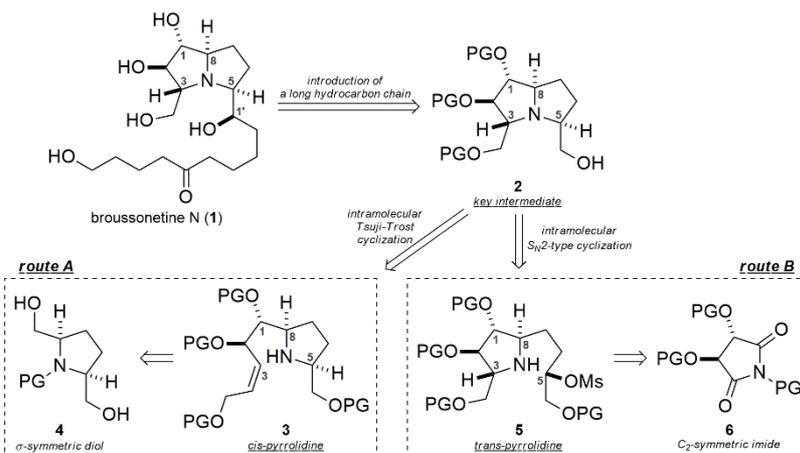


Figure 1 Structure of broussonetine N (1)

### 3. 研究の方法

まず broussonetine (1) の逆合成解析を以下の Scheme 1 のように行った。broussonetine N (1) の 5 位長鎖炭化水素鎖は合成終盤に構築することとして、ピロリチジン 2 へと導いた。母核構造となるピロリチジン骨格の構築に関しては以下 2 つのルートを設定した。すなわち *cis*-ピロリチジン 3 に対する分子内辻-Trost 反応 (route A) および *trans*-ピロリチジン 5 に対する分子内環化反応 (route B) によりピロリチジン 2 を合成できると想定した。*cis*-ピロリチジン 3 は *o*-対称ジオール 4、*trans*-ピロリチジン 5 は  $C_2$  対称イミド 6 へと逆合成し、*o*-対称ジオール 4 および  $C_2$  対称イミド 6 はそれぞれ市販のピロールおよび D-(-)-酒石酸から合成可能とした (Scheme 1)。このように分子が有する対称性を駆使することにより、本天然物の初の全合成を達成できると考えた。また

合成中間体を含めグリコシダーゼ阻害活性が期待される化合物に関しては以下の方法で各種グリコシダーゼ阻害活性評価を行う。すなわち合成品に対して各種グリコシダーゼを加えてプレインキュベートした後、対応する *p*-ニトロフェノール化酵素基質を加えてインキュベートする。反応を停止させた後、遊離した *p*-ニトロフェノールの発色を 400 nm にて測定する標準的評価法を用いて、各種グリコシダーゼ阻害活性評価を行う。



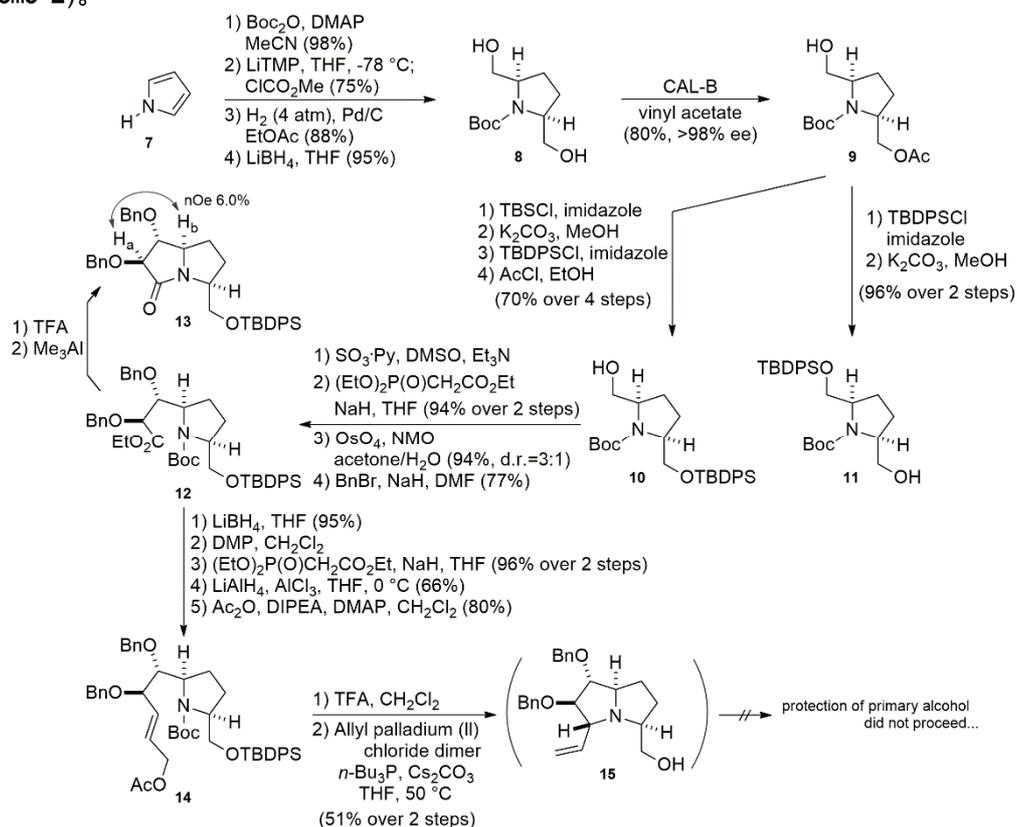
Scheme 1 Retrosynthetic analysis of broussonetine N (1)

### 4. 研究成果

#### route A に基づくピロリチジン骨格の構築

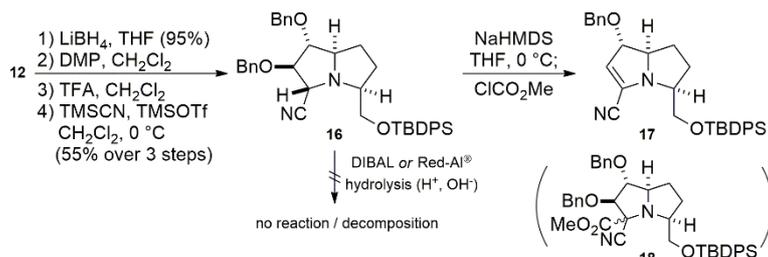
ピロール (7) に対して Boc 保護を施し、メトキシカルボニル基を導入後、接触還元を含む 2 工程で *o*-対称ジオール 8 を合成した。その後、リパーゼを用いたトランスエステル化により、高エナンチオ選択的にアセチル体 9 を与えた。9 は 1 級アルコールの両対掌体 10 および 11 へと変換可能であり、broussonetine N (1) のエナンチオダイバージェント合成をも可能にする。1 級アルコール 10 は酸化後、Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応により不飽和エステルとし、ジヒドロキシル化を含む 2 工程でエステル 12 を合成した。ジヒドロキシル化の際に生じた水酸基の立体化学はラクタム 13 の nOe 実験により決定した。12 は数工程の官能基変換により環化前

駆体であるアリルアルコール誘導体 **14** へと導いた後、辻-Trost 条件下に付すことでピロリチジン **15** と思しき化合物を与えた。その後、**15** に対する 1 級水酸基の保護を種々検討したものの目的とする反応が進行しなかったため、本反応によるピロリチジン骨格の構築を断念した (Scheme 2)。



Scheme 2 Construction of pyrrolizidine skeleton from *cis*-pyrrolidine -1-

当初の計画を変更し、**12** から 2 工程で得られるアルデヒドに対して Boc 基を除去した後、Strecker 条件下に付すことでピロリチジン **16** を単一の成績体として得た。その後、メトキシカルボニル基を導入すべく NaHMDS を作用させたところ、目的とするエステル **18** は得られず、隣接する酸素官能基の脱離を伴ったオレフィン **17** が得られる結果に終わった。また **16** に対する DIBAL 還元や加水分解も試みたが、原料回収または基質が分解する結果となったため、route A に基づく検討を一時中断した (Scheme 3)。



Scheme 3 Construction of pyrrolizidine skeleton from *cis*-pyrrolidine -2-

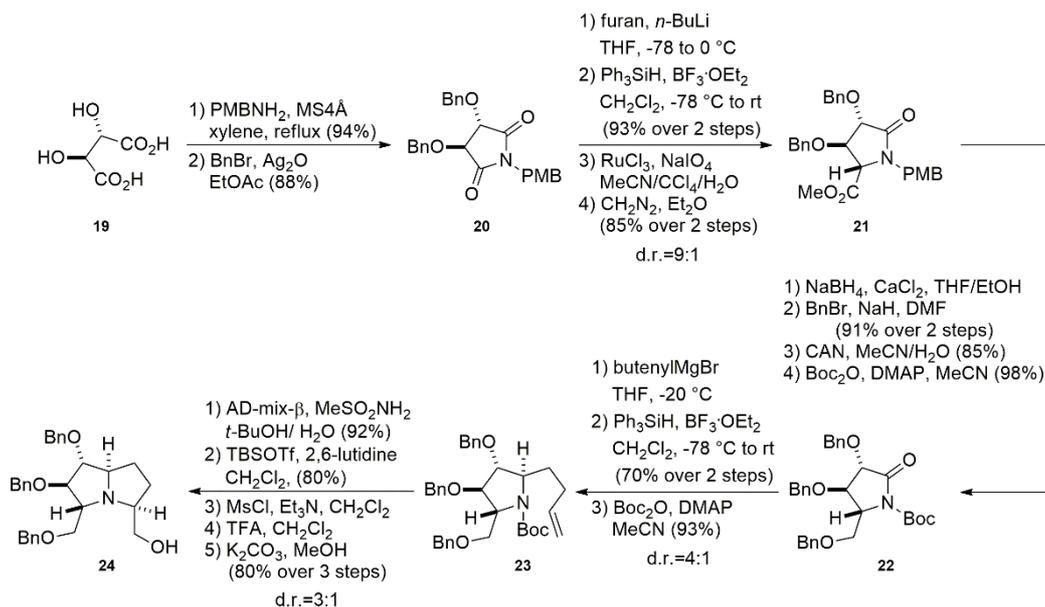
#### route B に基づくピロリチジン骨格の構築

D-(-)-酒石酸 (**19**) に対して、加熱還流下 *p*-メトキシベンジルアミンとの反応後、酸化銀を用いた Bn 保護を行うことで  $C_2$  対称イミド **20** を与えた。その後、4 工程の官能基変換を経て、エステル **21** を単一の成績体として得た。次いで **21** のエステルの還元により生じた水酸基は Bn 基で保護し、さらに 2 工程で Boc 体 **22** へと変換した。得られた **22** に対するブテニル基の導入、続く  $\text{Ph}_3\text{SiH}$  による還元を行うことで *trans*-ピロリチジン **23** を合成した。**23** に対する Sharpless 不斉ジヒドロキシル化により得られたジオールの 1 級および 2 級水酸基に対してはそれぞれ TBS 保護、Ms 化を施し、Boc 基を除去した後、塩基性条件下に付すことで目的とするピロリチジン **24** を与えた (Scheme 4)。

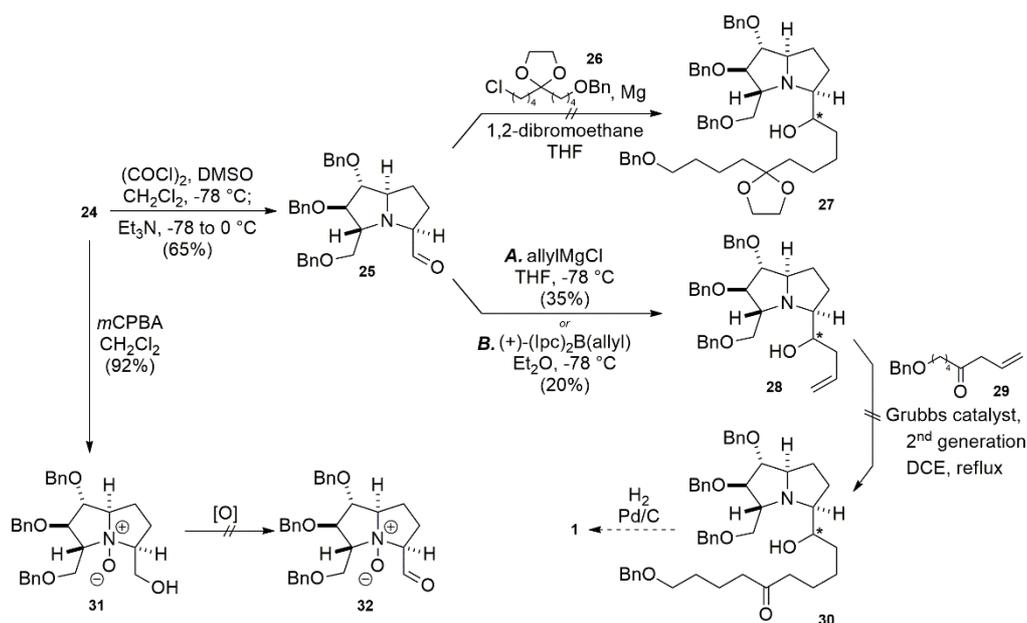
#### 5 位長鎖炭化水素鎖構築の検討

目的とするピロリチジン骨格の構築に成功したため、残る 5 位長鎖炭化水素鎖の構築を検討することとした。合成したピロリチジン **24** の酸化を検討した結果、Swern 酸化を行ったときのみ反応が進行し、目的とするアルデヒド **25** を与えた。得られた **25** に対して別途合成した塩素体 **26** から調製した Grignard 試薬との反応を行ったところ、望む反応は全く進行しなかった。そこで一挙に長鎖炭化水素鎖を構築することを断念し、段階的に側鎖を構築することとした。すなわち **25** に対してアリルマグネシウムクロリド (method A) および (+)-(Ipc)<sub>2</sub>B(allyl) (method

B) を用いたアリル化を検討した。しかしながら、目的とするアリル体 **28** は低収率に留まり、主に複雑な混合物を与える結果となった。僅かながらに得られた **28** は別途合成したオレフィン **29** とのクロスメタセシス反応を試みたものの、目的とするケトン体 **30** は全く得られなかった。本反応が進行しなかった理由として、ピロリチジン骨格が有する塩基性の高さ故に Grubbs 触媒が失活したためと考えた。そこでピロリチジン窒素原子の塩基性を抑えるべく、**24** に対して *m*CPBA を反応させることで *N*-オキシド体 **31** へと変換した。しかしながら、その後の **31** に対する酸化反応が全く進行せず、アルデヒド **32** は得られなかった。このように先にピロリチジン骨格を構築すると、その塩基性の高さ故に目的とする反応が進行しない、または反応が複雑化するのみならず、長鎖炭化水素鎖を導入した際に生じる 1' 位水酸基の立体化学を合成化学的に決定することも困難であるという問題点も浮き彫りとなった。以上の結果より上記問題点を全て克服し得る合成経路の再設計を余儀なくされた (Scheme 5)。



Scheme 4 Construction of pyrrolizidine skeleton from *trans*-pyrrolidine

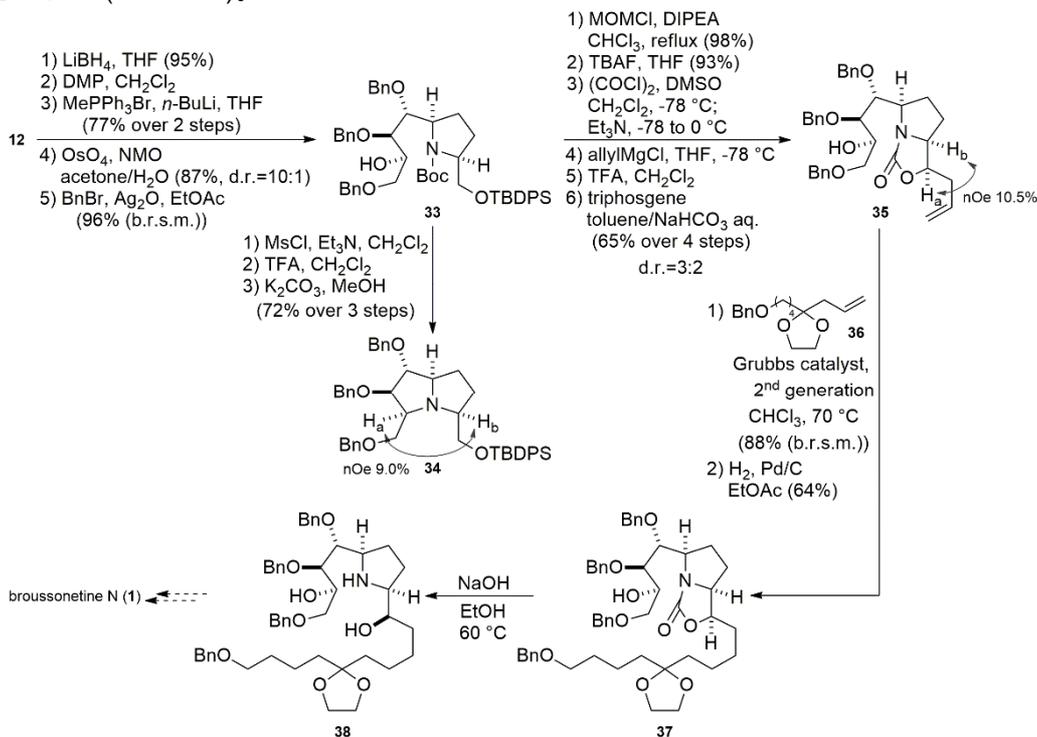


Scheme 5 Introduction of the long hydrocarbon side chain at 1'-position

#### broussonetine N (1) の全合成に向けた検討

Scheme 5 の結果を基に長鎖炭化水素鎖を導入した後にピロリチジン骨格を構築する合成計画へと変更することとした。また 1' 位水酸基の立体化学も合成化学的に決定することも視野に入れ、これら問題点を全て克服可能な新たな合成中間体として Scheme 2 から供給可能なエステル **12** を設定し、まず長鎖炭化水素鎖の構築を検討した。12 から 2 工程で得られるアルデヒドに対して Wittig 反応後、続くジヒドロキシル化によりジオールへと変換し、得られたジオールの 1 級水酸基を Bn 基で保護した (**33**)。ジヒドロキシル化の際に新たに生じた水酸基の立体化学を

決定すべく、得られた **33** に対して Ms 化を行った後、Boc 基の除去、次いで塩基性条件下に付すことでピロリチジン **34** へと変換した。**34** に対して nOe 実験を行ったところ、H<sub>a</sub> および H<sub>b</sub> との間に約 9.0% の nOe が観測されたことから、ジヒドロキシル化によって生じた新たな立体化学は S 配置であると決定した。**33** の 2 級水酸基に対して MOM 保護を行った後、TBDPS 基を脱保護することにより得られる 1 級アルコールに対して Swern 酸化、さらにアリルマグネシウムクロリドを作用させた後、続く 2 工程によってカラムクロマトグラフィーにて分離可能なオキサゾリジノン **34** のジアステレオマー混合物を与えた。アリルマグネシウムクロリドとの反応によって生じた 1' 位水酸基に相当する立体化学は **35** に対する nOe 実験を行うことにより容易に決定できた。その後、**35** はクロロホルム溶媒中、別途合成したアリル体 **36** とのクロスメタセシス反応を行った後、生じたオレフィンに対して水素添加を行うことで broussonetine N (**1**) の長鎖炭化水素鎖を構築することに成功した (**37**)。残るピロリチジン骨格を構築すべく、得られた **37** のオキサゾリジノンを開環することでアミノアルコール **38** へと変換した。今後、ピロリチジン骨格を構築した後、全ての保護基を除去することによって、broussonetine N (**1**) の全合成を行う予定である (Scheme 6)。



Scheme 6 Examination for the total synthesis of broussonetine N (**1**)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takuya Okada, Naoki Toyooka
2. 発表標題 Synthetic studies towards Broussonetine N
3. 学会等名 The 27th ISHC Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 卓哉、池田 隼人、西田 菜々子、豊岡 尚樹
2. 発表標題 broussonetine N の全合成研究
3. 学会等名 第63回 天然物化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 卓哉、池田 隼人、西田 菜々子、豊岡 尚樹
2. 発表標題 Broussonetine N およびその誘導体の合成研究
3. 学会等名 第49回 複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田 隼人、西田 菜々子、岡田 卓哉、豊岡 尚樹
2. 発表標題 broussonetine N の全合成研究
3. 学会等名 第47回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021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
---------	---------