

機関番号：32622  
 研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20590012  
 研究課題名 (和文) 不斉触媒を用いたイソキノリン及びインドールアルカロイド類の全合成研究  
 研究課題名 (英文) Synthetic Studies of Isoquinoline and Indole Alkaloids Using Asymmetric Catalysis  
 研究代表者 伊藤 喬 (ITO TAKASHI)  
 昭和大学・薬学部・教授  
 研究者番号：40159885

## 研究成果の概要 (和文)：

インドール及びイソキノリンアルカロイドには生理活性を持つものが多数存在する。また、これらの化合物の一部は、鏡像異性体同士で活性が大きく異なることが知られているが、けいとうてきに研究された例は殆ど無い。我々は、不斉触媒反応を基盤とする、これらアルカロイドの一般的な合成法の開発を目指して研究を行った。有機触媒、及び有機銅触媒を用いた新規反応を開拓し、これを用いてアルカロイド合成のための合成素子を獲得することに成功し、これらを用いて生理活性アルカロイドの不斉合成を行った。また、これを応用して、最近海洋天然物として見いだされ、強い $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性が報告されている Schulzeine A, penasulfate A の不斉全合成を検討した。

## 研究成果の概要 (英文)：

There have been various kinds of indole and isoquinoline alkaloids which have intense bioactivity. Although it has been known for several cases that enantiomeric isomers have different bioactivities, there are no general synthetic method that is useful for the selective synthesis of both enantiomers. We have been studying the development of asymmetric synthesis of both enantiomers of alkaloids by the use of organocatalysts and organocopper reagents, and found several asymmetric addition reactions to isoquinoline and b-carboline moieties. these reaction products were applied to the asymmetric synthesis of several bioactive alkaloids. The reaction was also used for the preparation of schulzeine A and penasulfate A, both of which are marine alkaloids having  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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：インドールアルカロイド イソキノリンアルカロイド 酵素阻害薬 不斉合成 有機触媒 海洋天然物 グルコシダーゼ阻害薬

## 1. 研究開始当初の背景

インドール、およびイソキノリン骨格は医薬

品開発のためのファーマコフォアとして極めて重要な位置を占めている。これらが多様

な生理活性を示す理由は、生体内活性アミンであるセロトニンやカテコールアミン類と構造的に類似しているためである。天然には多くのインドール及びイソキノリンアルカロイド類が存在し、強い生理活性を有するものが多数存在する。我が国においても、これらの全合成研究が古くから行われており、多くの優れたラセミ体全合成が報告されている。しかし、これらの不斉全合成研究については、その一部が行われているに過ぎない。

筆者は、これらアルカロイドのキラリティが薬理活性に対してどのように影響を与えているのかを解明するべく研究を開始した。対応する生体内物質には存在しないキラル中心を持つことにより、活性がどのように変化しているのか、また天然物の鏡像異性体を獲得できた場合、どのような薬理活性を示すのかに興味を持った。また近年、脳神経科学、老化、痴呆症等の研究の進展に伴って、中枢神経系に対して直接作用するアルカロイド類の重要性が再認識されており、そのような観点からもキラリティを制御した合成法の開発が重要であると考えた。

## 2. 研究の目的

セロトニン、カテコールアミン等の活性と、これらアルカロイドの活性を対比して考えるために、最も大きな相違点である1位キラル中心を合成の初期段階で導入しようと計画した。すなわち、インドールアルカロイド、イソキノリンアルカロイドの多くは、それぞれ $\beta$ -カルボリン、イソキノリン骨格の1位に相当する炭素がキラル中心であることから、この部分を合成の初期段階で立体選択的に合成し、そのキラリティを利用して各種アルカロイドの両鏡像異性体を作り分けようと考えた。このような経路で合成を行えば、合成中間体の全てに鏡像異性体を調整することが可能となり、キラリティの役割をより広範に検討することができる。

② 上記の目的を達成するためには、 $\beta$ -カルボリン、イソキノリン骨格の1位にキラル中心を構築する新たな方法が必要となる。そこで筆者は、環状イミンを原料として用い、これに対する不斉求核付加反応を開発しようと計画した。筆者が研究を始めた時点では、環状イミンに対する不斉付加反応の例は殆ど存在しなかった。その理由として、生成物の環状アミンの塩基性が強く、不斉触媒として一般的に用いられるルイス酸を不活性化していることが考えられた。筆者は、基質の活性化による触媒的不斉付加ではなく、試薬の側を触媒的に活性化する反応系がイミンに対しては適しているものと予想した。また、基質の側を活性化する場合には、配位結合を用いることなく、弱い水素結合によって活性化することができれば、反応終了後の失活過

程は防止できるのではないかと考察した。そのような観点から種々検討を加えた結果、ケトンエンアミンとして活性化し、イミンに付加させるプロリン触媒、アシルシランをアシル銅として活性化するCu-リン配位子触媒、及び水素結合によって基質を活性化させるチオウレア触媒が有効であることを見いだした。

プロリン触媒を用いた3,4-ジヒドロ- $\beta$ -カルボリンの1,2位環状イミン構造に対する不斉付加反応を見いだすことができたので、1位置換1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリンの両鏡像異性体の触媒的合成が可能となり、これらは多くのアルカロイド合成へのキラル合成素子として有用であると考えられる。イソキノリンアルカロイドに関しては不斉全合成の例が極めて少なく、この化合物群で最も知られた天然物であるエメチンの不斉全合成でさえ、2003年に初めての報告が成されている。イソキノリンに対して環状イミン構造に対する不斉付加反応を検討し、**tol-BINAP**、**SEGPPOS**、**DTBM-SEGPPOS**等のリン配位子を用いた銅触媒存在下の不斉アシル化反応が進行することを見いだした。1位にアシル基がキラルに導入されたイソキノリン誘導体は、広範なアルカロイド合成に応用可能と考えられ、当面の目的化合物としてエメチンを選び、これまで1例報告されている全合成(15工程、通算収率1.47%)を短縮する不斉全合成法(11工程、通算収率10.4%)を開発することに成功した。更に、近年発見された海洋性イソキノリンアルカロイドである**Schulzeine A**の不斉全合成を行う。

また、イソキノリンに対する不斉シアノ化反応についても検討し、チオ尿素を活性中心とする**Jacobsen**触媒を用いることにより90%ee以上の高い立体選択性で、1位シアノ化合物が得られることを見いだした。これを原料として、各種の不斉イソキノリン誘導体を合成する。

更に、得られた化合物の立体化学と薬理作用の関係を明らかにするために、中枢神経系に対する作用を検討する。我々の研究室では既に、アセチルコリンの生成量に及ぼす薬物の効果をモニターするアッセイ系を確立しており、これを用いてアセチルコリンの遊離促進剤の開発、ひいてはアルツハイマー病治療薬のリード化合物開発を目指す。既に、これまでの化合物にない活性を有する化合物が見いだされており、特許出願に向けて準備中である。

## 3. 研究の方法

筆者等は既に、 $\beta$ -カルボリンの1位に対する不斉求核付加が、天然型((S)-ピログルタミン酸をキラル補助剤とすることにより立体選

択的に進行することを見出し、これを利用して付加体の両鏡像異性体の作り分けを行った。また、同様の手法によりイソキノリン誘導体に対して高いジアステロ選択性で求核付加が進行することも見出している。これらの付加体を標品として、反応の触媒化を検討した。まず、モノテルペノイド系インドールアルカロイド類に共通して存在する3位キラル中心 ( $\beta$ -カルボリンの1位に相当する) の立体選択的合成法を検討した。その結果、9-トシル-3,4-ジヒドロ- $\beta$ -カルボリンを基質としてアセトンと反応させたところ、3 mol%のプロリン存在下、収率 99%、エナンチオ過剰率 (ee)94%で付加体が生成することを見出した。また、アセトンに代えてメチルビニルケトンを用いることで、yohimbine等の合成中間体として有用性が示されている4環性化合物を1段階、92% ee で合成できた。そこで、これらの反応の触媒効率、不斉収率の向上、全合成への応用を検討する。

イソキノリンに関しては、tol-BINAP、SEGPPOS、DTBM-SEGPPOS等のリン配位子で修飾した銅触媒を用いることにより、1-アリル付加体が80%程度のeeで得られることを見いだした。これを利用して、種々のイソキノリンアルカロイドおよびその鏡像異性体を合成する。更に、近年発見されたschulzeine Aの不斉全合成を行う。また、イソキノリンの1位シアノ化を検討し、Jacobsenによって報告されたチオウレア触媒により立体選択的(93%ee)に進行することを見いだした。この基質を用いた各種イソキノリンアルカロイドの不斉合成も合わせて検討することとした。

#### 4. 研究成果

当研究室で開発したイミンに対する触媒的不斉アリル化反応は、環状イミンに対して触媒的に不斉を誘起するこれまでに例のない反応である。これを利用して、3,4-ジヒドロイソキノリン誘導体に対する反応を行い、1-アリル付加体を高立体選択的に得ることに成功した。本化合物を利用して海洋性天然物である Schulzeine Aの不斉全合成を検討し、6個のキラル中心を含む化合物をエナンチオ選択的に合成した。後一段階で当該化合物の不斉全合成が完成する。今後、本化合物の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を検討し、新規医薬品のリード化合物としての可能性も検討する。また、相間移動触媒を用いた反応を検討する過程で、分子状酸素が酸化剤として機能し、ラジカル反応が不斉環境下で進行する新規な反応系を見いだした。これは相間移動触媒を用いてラジカル的に不斉反応が進行することを証明した初めての例である。この反応を、インドールアルカロイド合成のための重要中間体である3-ヒドロキシ-2-オキシ

インドールの不斉合成に使用した。現在、本反応系を利用して、ラジカル炭素-炭素結合形成反応への応用を検討している。更に、プロリン触媒を用いた触媒的不斉マンニツヒ反応を $\beta$ -カルボリン誘導体に適用し、この反応で得られるキラル $\beta$ -カルボリン誘導体を鍵中間体として幾つかの生理活性インドールアルカロイドの不斉合成を行った。現在、本反応系を更に応用し、レセルピン等の生理活性物質合成への応用を検討している。

海洋から得られる新規 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬である Schulzeine A および類似構造を有する Penasulfate Aは、長鎖脂肪酸と複素環の組み合わせによって成り立っているユニークな化合物である。従って、合成した長鎖脂肪酸、複素環部分を入れ替えることによって、天然物のハイブリッド構造を容易に作り出すことができる。これらハイブリッド化合物の生理活性についても検討中である。

種々のアルカロイド不斉合成に用いる触媒反応の開発も検討している。最もスタンダードな有機触媒であるプロリンとは異なる機能を有する新たな有機触媒として、 $\alpha$ -メチル- $\beta$ -プロリンの開発を検討した。その結果、本触媒はプロリン及び類縁のアミノ酸触媒とは異なり、塩化メチレンのような低極性有機溶媒に可溶であることが明らかとなった。触媒回転数も上がり、これまでの有機触媒の欠点であった「触媒活性の低さ」を払拭することができた。また、本触媒は極めて高い立体選択性を示し、新規アルカロイド合成の際のキラル中心の構築に用いることが可能な、実用的レベルの合成法の開発に成功した。

これ以外の新規触媒開発のための試みとして、プロリンを出発原料とした新たな触媒開発を検討した。すなわち、プロリンのカルボキシル基部分に新たな不斉源としてキラルアミン類を導入し、触媒特性への影響を検討した。その結果、プロリンとは異なり、水溶液中でも触媒機能を有する新たなプロリン誘導体の発見に成功し、これを用いてホルムアルデヒド水溶液を用いたアルドール反応を行うことができた。

新規に開発したこれらの不斉触媒反応を利用して、種々のアルカロイドの不斉合成を検討中である。

penasulfate Aは、強い $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有している。また、これまでの生理活性物質には見られない、含窒素複素環と長鎖脂肪酸がアミド結合によってリンクされた極めて特異な構造を持つ。糖尿病薬として用いられる他の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬とは全く異なる構造を有することから、新規な生理作用発現メカニズムを経由して活性を示していることが予想される。そこで、新たな創薬のシーズとなることを期待して、本

化合物の不斉全合成とその生理活性の検証、更には類縁体合成による高活性化合物の創製を目指して研究を行った。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有する化合物は、糖尿病治療薬として研究、使用されてきたが、近年、タンパク質のグリコシル化過程に関わるだけでなく、小胞体におけるタンパク質の折りたたみの促進や細胞表面の糖タンパク質の安定化、オリゴ糖代謝の調節など広範囲にわたる生物学的過程に関与することが明らかとなっている。特に、ウイルス膜上に存在するエンベロープ糖タンパクの糖鎖プロセッシングを阻害することで抗ウイルス活性を示すことが明らかになり、ウイルス性肝炎やエイズの治療薬として期待されている。キラル源として D-リボースとシトロネロールを用い、Wittig 反応を利用することで penasulfate A (1) の長鎖脂肪酸側鎖部分の光学活性体を構築した。その後複素環骨格との縮合反応を行い、本天然物の全ての骨格を合成することに成功した。最後に側鎖水酸基の硫酸化を行うことで penasulfate A (1) を合成できた。次に本化合物の生理活性を検討する目的で、酵母由来の  $\alpha$ -グルコシダーゼに対して本化合物を添加し、実際に酵素反応が阻害されることを確認できた。酵素活性中心の立体構造が明らかとなっていたことから、本化合物と活性中心のドッキングシミュレーションを行い、本化合物が折りたたまれて、活性中心に強く結合していることが示唆された。

#### 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 11 件)

1. L-*t*-Leucine Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction of Cyclic Ketones.  
Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.  
*Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 993-997.

2. Catalytic Asymmetric Allylation of 3,4-Dihydroisoquinolines and Its Application to the Synthesis of Isoquinoline Alkaloids.  
Miyazaki, M.; Ando, N.; Sugai, K.; Seito, Y.; Fukuoka, H.; Kanemitsu, T.; Nagata, K.; Odanaka, Y.; Nakamura, T.K.; Itoh, T.  
*J. Org. Chem.* **2011**, 76, 534-542.

3. Dissolution of Polystyrene Utensils in Oral Drug Suspension - Warning on Materials Used in Preparation of Oral Drug Suspension-.  
Asakura, H.; Misina, M.; Kurata, N.; Itoh, T.; Amemiya, M.  
*Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* **2010**, 36, 310-315.

4. Asymmetric Acl-Strecker Reaction Promoted by Nobel Thiourea Organocatalyst.

Kanemitsu, T.; Toyoshima, E.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.  
*Heterocycles*, **2010**, 81, 2781-2792.

5. Formal Synthesis of Dihydrocorynantheine and Isorhynchophylline via Proline Catalyzed Mannich-Micheal Reaction.

Nagata, K.; Ishikawa, H.; Tanaka, A.; Miyazaki, M.; Kanemitsu, T.; Itoh, T.  
*Heterocycles* **2010**, 81, 1791-1798.

6. Catalytic Asymmetric Alkylation of  $\alpha$ -Cyanocarboxylates and Acetoacetate using a Phase-transfer Catalyst.

Nagata, K.; Sano, D.; Shimizu, Y.; Miyazaki, M.; Kanemitsu, T.; Itoh, T.  
*Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, 20, 2530-2536.

7. Catalytic Asymmetric Hydroxylation of Oxindoles by Molecular Oxygen Using a Phase-transfer Catalyst.

Sano, D.; Nagata, K.; Itoh, T.  
*Org. Lett.* **2008**, 10, 1593-1595.

8. Synthesis of (-)-Trolline, (-)-Crispine A and (-)-Crispine E.

Kanemitsu, T.; Yamashita, Y.; Nagata, K.; Itoh, T.  
*Heterocycles* **2007**, 74, 199-203.

9. Diastereoselective Construction of Indolo[2,3-a]quinolizidine Skelton by Cycloaddition Reaction of 3,4-Dihydro- $\beta$ -carboline with  $\gamma,\delta$ -Unsaturated- $\beta$ -ketoesters.

Nagata, K.; Sekishiro, Y.; Itoh, T.  
*Heterocycles* **2007**, 74, 199-203.

10. Catalytic Asymmetric Alkylation of  $\alpha$ -Cyanocarboxylate using a Phase-transfer Catalyst.

Nagata, K.; Sano, D.; Itoh, T.  
*Synlett* **2007**, 547-550.

11. Enantioselective Syntheses of ent-Sedridine and (+)-Coniine via Proline-catalyzed Mannich Reaction.

Nagata, K.; Nishimura, K.; Yokoya, M.; Itoh, T.  
*Heterocycles* **2006**, 70, 335-344.

[学会発表] (計 22 件)

1. アミノ酸触媒を用いた不斉アルドール反応によるキラル  $\alpha$ -クロロカルボニル化合物の合成法開発  
梅原厚志、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、

伊藤喬

2. 日本薬学会第 131 年会 (静岡)  
 $\alpha$  位置換  $\beta$ -プロリン触媒の合成とアンチ  
選択的不斉 Mannich 反応  
木下豊崇、永田和弘、久我泰史、金光卓也、  
宮崎倫子、伊藤喬

3. 日本薬学会第 131 年会 (静岡)  
相間移動触媒を用いたマロン酸ジエステル  
への不斉アルキル化反応と  $\alpha$  位二置換アミ  
ノ酸の合成  
金光卓也、古閑慎太郎、宮崎倫子、永田和弘、  
伊藤喬

4. 日本薬学会第 131 年会 (静岡)  
ブレンステッド酸として機能するスルホン  
アミド有機分子触媒の開発  
小久保香、浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、  
永田和弘、伊藤喬  
日本薬学会第 131 年会 (静岡)

5.  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有する天然  
物の不斉全合成及び生理活性検討  
清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、金光卓也、  
伊藤喬  
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名  
古屋)

6. L-t-leucine 触媒を用いた環状ケトンへの  
不斉アルドール反応  
梅原厚志、金光卓也、永田和弘、宮崎倫子、  
伊藤喬  
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名  
古屋)

7. Cinerin B の不斉全合成研究  
松尾鎮、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊  
藤喬  
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名  
古屋)

8. による  $\alpha$  位二置換マロン酸ジエステル類  
の合成研究  
古閑慎太郎、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、  
伊藤喬  
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名  
古屋)

9. スルホンアミド構造を有する新規不斉有  
機分子触媒の開発とその応用  
浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、  
伊藤喬  
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名  
古屋)

10. 相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反  
応による  $\alpha$  位二置換マロン酸ジエステル類  
の合成研究

古閑慎太郎、金光卓也、永野大輔、宮崎倫子、  
永田和弘、伊藤喬  
日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

11. スルホンアミドを有する新規不斉有機分  
子触媒の開発と不斉反応への応用

浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、  
伊藤喬  
日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

13. 非天然型アミノ酸 L-t-leucine を用いた  
不斉アルドール反応

梅原厚志、金光卓也、永田和弘、宮崎倫子、  
伊藤喬  
日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

14. 相間移動触媒下におけるラジカル中間体  
を経由した不斉 C-C 結合形成反応の開発

青山修、永田和弘、佐野大祐、金光卓也、宮  
崎倫子、伊藤喬  
日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

15. Penasulfate A の不斉全合成

清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、金光卓也、  
伊藤喬  
日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

16. Formaldehyde を用いた水中での不斉ア  
ルドール反応の開発

金光卓也、與川潤平、宮崎倫子、永田和弘、  
伊藤喬  
日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

17. Cinerin B の不斉全合成

松尾鎮、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊  
藤喬  
日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

18. Hamigeran A の全合成研究

高島草太、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、  
伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

19. 反応開発-創薬を目指す有機系大学院生  
20. シンポジウム」ラジカル中間体を経由す  
る不斉相間移動触媒反応：反応機構の解明と  
応用

佐野大祐、永田和弘、伊藤喬

日本薬学会第 129 年会 (京都)

21. 不斉有機分子触媒としての新規プロリン  
誘導体の開発

與川潤平、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬  
第53回 日本薬学会関東支部会 (城西大学)

22.新規有機触媒の開発を指向した $\alpha$ -置換- $\beta$ -プロリン類の合成  
久我泰史、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬  
第53回 日本薬学会関東支部会 (城西大学)

〔図書〕(計2件)

伊藤 喬他 化学系薬学「化学物質の性質と反応」東京化学同人 2010

伊藤 喬他 薬学の基礎としての化学 東京化学同人 2011

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www10.showa-u.ac.jp/~obchem/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 喬 (ITO TAKASHI)  
昭和大学・薬学部・教授  
研究者番号：40159885

### (2) 研究分担者

永田 和弘 (NAGATA KAZUHIRO)  
昭和大学・薬学部・准教授  
研究者番号：20208010  
金光 卓也 (KANEMITSU TAKUYA)  
昭和大学・薬学部・助教  
研究者番号：10372913