

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14620

研究課題名(和文)多成分連結型反応を用いる新規キラルピペリジン構築法の開発とアルカロイドの全合成

研究課題名(英文)Development of a Novel Chiral Piperidine Construction Method Utilizing Multi-component Linkage Reactions and Total Synthesis of Alkaloids

研究代表者

塩見 慎也 (Shiomi, Shinya)

千葉大学・大学院薬学研究院・特任助教

研究者番号：20892805

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：合成の難しい9員環構造を有する天然物合成に有用な中員環構築反応として、トルエン中、KHMDsとクラウンエーテルを1当量用いて加熱する条件を発見し、フペルジンHの初の不斉全合成を達成しその構造が天然物と同じであることを示した。本研究成果はアメリカ化学会誌のJournal of Organic Chemistryに掲載され、カバーピクチャーに選定された。そのほか、有機触媒を利用する新規ピペリジン環構築反応を開発し、アルカロイド各種へと誘導可能な合成中間体を効率的に合成するルートを確立した。本研究成果は日本薬学会関東支部大会および薬学会年會にて発表をおこなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果によって抗アルツハイマー活性などが知られているリコボジウムアルカロイドの仲間であるフペルジンHの初の不斉全合成を達成し、その相対および絶対立体配置を全て明らかにした。合成によって得られたフペルジンHは学内共同研究の生物活性試験サンプルとして提供し、薬理活性を調査中である。

研究成果の概要(英文)：The first asymmetric total synthesis of huperzine H was successfully accomplished by heating 1 equivalent of KHMDs and a crown ether in toluene. This reaction represents a valuable methodology for the synthesis of natural products with challenging 9-membered ring structures. The research findings were published in the Journal of Organic Chemistry, a renowned journal of the American Chemical Society, and were highlighted as the cover picture.

Furthermore, a novel piperidine ring construction reaction utilizing an organocatalyst was developed, enabling the efficient synthesis of synthetic intermediates that can be further transformed into various alkaloids. The results of this research were presented at the Kanto Branch Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan and the Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, providing valuable insights into the development of this synthetic route.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 天然物化学 アルカロイド

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

不斉有機触媒を利用するピペリジン環構築反応は多数報告されているが、金属を使わないで高い選択性にて不斉点を構築できる素反応に焦点を当てた論文が多く、複雑な構造の天然物合成に適応可能な反応は限定的であった。特に複数の成分を連結して天然物合成を行うために設計された不斉有機触媒反応は極めて少なく、効率的な反応開発を基盤とする全合成は有機合成化学および天然物合成の観点から意義深い。

2. 研究の目的

本研究の目的は多成分連結反応による新規ピペリジン環構築反応を開発し、その有用性を複雑な構造を有するアルカロイドの全合成を通じて実証することである。また、生物活性が明らかとなっていないアルカロイドの広い意味での合成方法の確立を目的とした。

3. 研究の方法

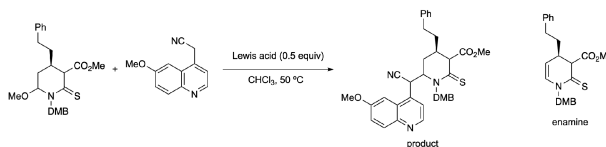
(1) キニーネの不斉全合成研究をおこなった。これまでの研究成果から申請者は不斉有機触媒を用いたキニーネの全合成を達成している。本研究ではそれをさらに効率化した超短段階合成を目指して研究をおこなった。合成の鍵となる α,β -不飽和アルデヒドとチオマロナメートの不斉マイケル付加反応と続くシアノメチルキノリンの付加によるワンポットキノリン導入反応について詳細に検討をおこなった。その後、シアノメチルキノリンの酸化的脱シアノ化反応を検討した。

(2) フペルジン H の不斉全合成研究を行なった。フペルジン H は 1999 年にヒカゲノカズラ科植物 *Huperzia Serrata* より単離されたリコポジウムアルカロイドであり、これまでに全合成の報告がなく絶対立体化学も未決定であったため、不斉全合成による立体化学の解明及び生物活性試験サンプルの供給を目指して合成を行なった。合成の難しい中員環構築反応を新しい合成中間体を提案し、反応条件を精査することで達成しフペルジン H の不斉全合成を達成した。

(3) テトラヒドロピリジンとアクロレインジメチルアセタールの不斉マイケル/アミナル/アセタール構築反応を鍵とする新規光学活性ピペリジン環構築反応を開発した。本反応では種々のアルカロイドへと誘導可能な汎用性の高い光学活性ピペリジンが高収率、高立体選択性で得られた。触媒反応により得られた光学活性ピペリジンを足がかりとして、二量体型インドールアルカロイドの初の不斉全合成研究に挑戦した。

4. 研究成果

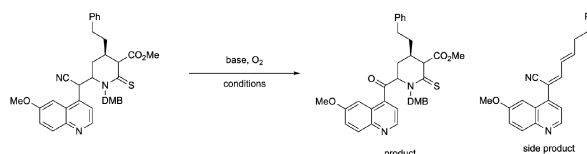
(1) 合成の鍵となる α,β -不飽和アルデヒドとチオマロナメートの不斉マイケル付加反応と続くシアノメチルキノリンの付加によるワンポットキノリン導入反応について詳細に検討をおこなった。原料の光学活性ピペリジンは既に確立された方法論にて調製した。ピペリジンとシアノメチルキノリン誘導体に対して 0.5 当量のルイス酸を添加する条件でカップリング反応を行なった。塩化インジウムを用いた条件では 39% の収率で目的のカップリング体を得たものの再現性の問題から更にルイス酸の検討をおこなった。臭化インジウムは反応時間が早く、収率 38% でカップリング体を与えた。ヨウ化インジウム及びインジウムトリフラートを用いる条件では収率が低下する結果となった。またカチオンの安定化を期待してニトロメタンを溶媒に用いる条件では副生成物のエナミンが多く生じた。臭化インジウムでは再現性よくカップリング体を得られたが、その収率は最高で 38% と低く、世界の短段階キニーネ合成を達成するには十分ではなく今後、基質を変えるなど更なる検討が必要である。



Entry	Lewis acid	solvent	Time	yield	enamine
1	InCl ₃	CHCl ₃	19 h	39%	23%
2	InBr ₃	CHCl ₃	2 h	38%	trace
3	InI ₃	CHCl ₃	12 h	17%	43%
4	In(OTf) ₃	CHCl ₃	26 h	NR	n.d.
6	InBr ₃	MeNO ₂	19 h	13%	73%

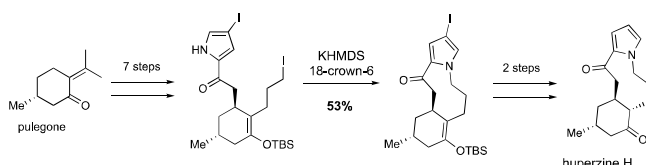
次に、得られたカップリング体のシアノメチル基の酸化的脱シアノ化反応を検討した。酸素雰囲気酸化、THF 中 tBuOK を用いた条件で反応を行なったところ僅かではあるが目的物と思われるケトン体の NMR を確認することができた。溶媒を tBuOH に変更したところ 10% の収率で目的物を単

離することに成功した。塩基、溶媒、温度、後処理など詳細に検討したところエントリー10に示した水素化ナトリウムを5当量用いる条件が最も良い収率で目的とするケトン体を与えることが明らかとなった。しかしその収率には課題を残しており、基質デザインを含めた更なる検討が必要である。また低収率の原因を調べるため副生成物の構造決定を行なった。主として生じる副生成物は原料が分解して生じた $\alpha,\beta,\delta,\gamma$ -不飽和シアノ化合物であることが判明した。前述のシアノキノリンのカップリングと続く酸化的脱シアノ化により、僅か2段階で末端ビニル基を除いてキニーネの合成に必要な全炭素、窒素ユニットの導入が完了したことになる。

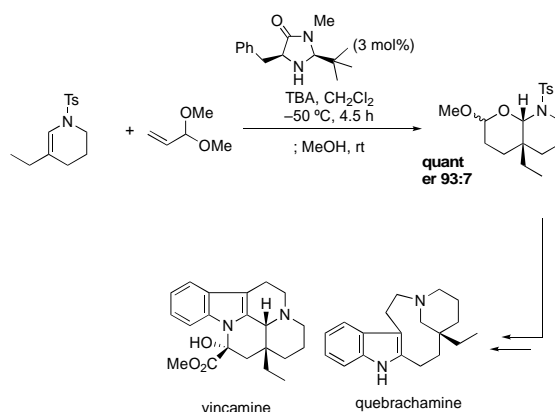


Entry	Base	Equiv.	solvent	Temp.	Time	yield
1	tBuOK	2.0	THF	rt	16 h	trace
2	tBuOK	2.0	tBuOH	rt	24 h	10%
3	tBuOK	2.0	DMSO	rt	2 h	22%
4	tBuOK; NaBH4	2.0/3.0	DMSO	rt	9h/1h	10%
6	LHMDS	2.0	THF	-78 °C to rt	14 h	tace
7	NaHCO3	2.0	DMF	rt	1.5 h	n.d.
8	NaH	2.0	THF	0 °C	5 h	n.d.
9	NaH	3.0	THF	rt	1.5 h	20%
10	NaH	5.0	THF	rt	1 h	25%

(2)フペルジン H の不斉全合成を達成した。フペルジン H はヒカゲノカズラ科植物の *Huperzia serrata* より単離されたリコポジウムアルカロイドで特徴的な9員環構造を有している。リコポジウムアルカロイドには顕著な生物活性を示す天然物が知られており、フペルジン H は生物活性が不明でかつ過去に全合成例も存在しないため、本研究課題の目的に合致した天然物であった。本合成において困難が予想されたのはピロール含有9員環の構築である。中員環の合成はさまざまな反応形式の環化反応、試薬が開発されている現代においても最も難しい環形成反応であり、かつピロール含有9員環の合成例はこれまで全く知られていなかった。アルカロイドの合成研究を第一の目的とする本研究課題として適当であると考え、本化合物の全合成を行なった。結果、市販のプレゴンより7段階の化学変換で誘導した環化前駆体のアセチルピロール部の4位にヨウ素を導入することで窒素上のプロトンの酸性度を向上させる戦略と、非極性溶媒下きっちり1当量の KHMDS 及びクラウンエーテルを用いる条件で 90 °C の高温で反応を行うことでピロール含有9員環を 53% という高い収率で得ることに成功した。続く2段階の反応によりフペルジン H の初の不斉全合成を達成した。本研究結果はアメリカ化学会誌の *The Journal of Organic Chemistry* 誌に掲載された。またカバーピクチャーに選定された。本研究結果は第65回日本薬学会関東支部大会にて口頭発表を行なった。



(3)テトラヒドロピリジン誘導体とアクロレインジメチルアセタールに対してマクミラン型不斉有機触媒をトリプロモ酢酸存在化作用させると不斉マイケル/アミナル/アセタール化反応が進行し、四級不斉中心を有する二環式ピペリジンが定量的かつ高いエナンチオ選択性で得られた。本触媒反応を用いて計7種類の光学活性ピペリジンを合成した。また、触媒反応生成物からはインドールアルカロイドのビンカミン及びクエブラカミンの全合成中間体へと誘導可能であることが既に知られている。本研究結果は第142回日本薬学会年會にて成果を報告した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Shiomi Shinya, Wilailak Kaewsri, Soutome Wataru, Takayama Hiromitsu, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato	4. 巻 87
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis and Structure Elucidation of Huperzine H	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3730 ~ 3735
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c02672	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 塩見 慎也、Kaewsri WILAILAK、早乙女 航、Thongsornkleeb CHARNSAK、高山 廣光、北島 満里子、石川 勇人
2. 発表標題 転位型新規LycopodiumアルカロイドHuperzine Hの不斉全合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩見 慎也、平田 一真、森永 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年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西 恭輔、塩見 慎也、北島 満里子、高山 廣光、石川 勇人
2. 発表標題 Calycanthine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142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋 佑太、井下 泰地、塩見 慎也、北島 満里子、石川 勇人
2. 発表標題 (-)-セネボジンFの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>First Asymmetric Total Synthesis of Huperzine H https://www.chemistryviews.org/details/news/11335580/First_Asymmetric_Total_Synthesis_of_Huperzine_H.html</p>

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