

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 5月 7日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790017

研究課題名（和文）擬アミナル構造を有するアパリン類の不斉全合成と
抗マラリア薬の創製研究課題名（英文）Enantioselective total synthesis of (+)-Hydroxyapparicine,
potent antimalarial indole alkaloid.

研究代表者

廣瀬 友靖 (HIROSE TOMOYASU)

北里大学・大学院感染制御科学府・准教授

研究者番号：00370156

研究成果の概要（和文）：南アフリカ原産植物 *Tabernaemontana elegans* より単離され (+)-Hydroxyapparicine (**1**) は薬剤耐性マラリア原虫に対し、強力な抗マラリア活性を有することが見出されている。**1** の相対構造は詳細な NMR 実験により推定、提唱されていたが、絶対構造は未決定であった。本研究課題の成果として Apparicine 類の合成に有効な新規ワンポットカスケード型環構築法を開発し、**1** の初の不斉全合成を達成した。本全合成により提唱されていた天然物(**1**)の相対構造の訂正を行うとともに、その絶対立体構造を決定した。

研究成果の概要（英文）：Hydroxyapparicine was isolated from *Tabernaemontana dichotoma* in 1984. Then, the relative stereochemistry was proposed that recorded spectral data. However, C15 stereochemistry was not showed. Therefore, absolute stereochemistry of Hydroxyapparicine has never determined. Structure fearture of hydroxyapparicine is 1-azabicyclo[4.2.2]decane and C16 chiral tertiary alcohol moiety connected indole 2-position. Moreover, tertiary alcohol moiety is unstable under acidic conditions. It was easliy dedydration of similar compound. From synthetic standpion, synthesis of *pseudo-aminal* type alkaloids need to novel method under mild conditions. Herein, we repored the stereoselective total synthesis and determination of absolute stereochemistry of 16R-hydroxy-16,22-dihydroapparicine (Hydroxyapparicine).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

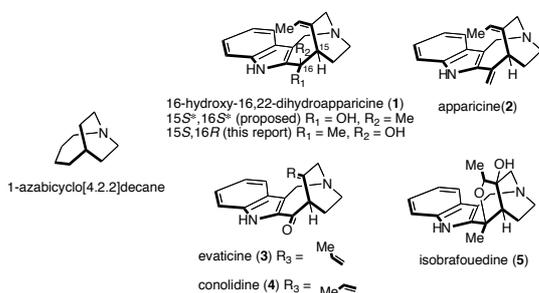
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景
アパリン類の構造は1965年に最初の報告 (*J. Chem. Soc.*, **1965**, 4773) がされて以来、多くの単離、構造決定の報告がされているが、これまでその全合成はラセミ体合成の1例の

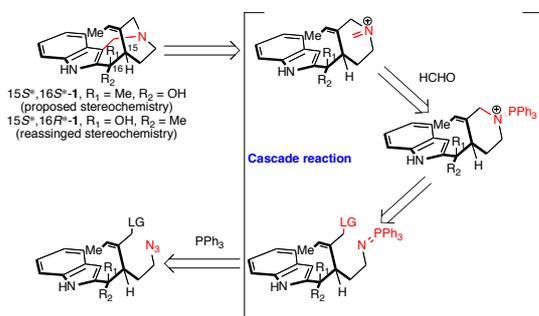
み (*Chem. Commun.*, **2009**, 3372) であり、その絶対構造は依然として決定されていない。さらに報告された全合成ではコアとなる8員環骨格を構築した後の化学変換が、いずれも低～中程度の反応収率である。この一つの大

きな要因としては下図に示すようなインドールの窒素から 8,6 員環の橋頭位に存在する窒素があたかもアミナルと同様の性質を有しており、更に歪んだ 8 員環の影響で非常に不安定であることが挙げられる。以上のことから本報告書ではこの部分構造を**擬アミナル構造**と表している。ヒドロキシアパリシン(**1**)の全合成にはこの擬アミナル骨格を含む 6、8 員環部分を合成最終段階に、しかも一挙に構築する新たな方法が不可欠である。これまでの研究代表者の研究経緯から、この特異な構造をインドール特有の反応性を生かした新規で効率的な構築法の確立に興味を持ち、また、この化合物自身の創薬研究におけるニーズから、今回申請する研究を計画した。



2. 研究の目的

上記したように他研究機関による報告では擬アミナル骨格を構築した後の化学変換は、非効率的である。まず研究代表者は **1** の全合成には擬アミナル骨格を含む 6、8 員環部分を合成最終段階に、しかも一挙に構築する新たな方法が不可欠であると考えた。この解決策としてアジド-インドール化合物(**5**)から擬アミナル骨格を有する 6、8 員環をワンポットで構築出来る①Staudinger 反応、②Aza-Wittig 反応に続く③分子内アルキル化及び④分子内 Mannich 反応を用いたカスケード反応を設計した (下記スキーム)。

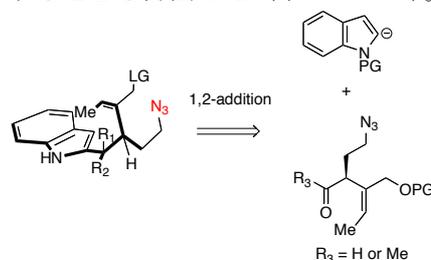


この構築法を確立することで **1** だけでなくその他アパリシン類が効率的に合成できると期待できる。研究期間内ではまずその反応試験に必要な基質(**5**)の不斉合成法の確立を行う。そしてこの新規な骨格構築法の確立を

指し詳細なカスケード反応の条件検討を行う。最終的にその不斉合成を完結し、**1** の絶対構造を決定する。更には本合成ルートを用いてアパリシン類の不斉合成を行い、関連の天然物の不斉合成の達成、及び絶対構造を決定を行う。一方で詳細な抗マラリア活性試験、作用機序解明等に必要の化合物の供給を合成的に行い、その有効性を検証する。

3. 研究の方法

アパリシン類の効率的な全合成を達成するにはこの不安定な擬アミナル骨格を有する 6、8 員環を合成最終段階での構築が不可欠であり、その方法に①Staudinger 反応、②Aza-Wittig 反応に続く分子内での③アルキル化及び④Mannich 反応を用いたカスケード反応を設計した。即ち、アジド基を有する鍵中間体からアジド基をイミノホスホランとした後、ホルムアルデヒドとの Aza-Wittig 反応によりイミンへと導く。続く分子内アルキル化により 6 員環を構築、さらに分子内 Mannich 反応により 8 員環を構築し、ワンポットで **1** へと一挙に導けると考えた (左スキーム)。またカスケード反応を検討するべくその前駆体の不斉合成法の確立を計画した。ヒドロキシアパリシンに必要な官能基、幾何及び立体構造を有するアジド基を有する鍵中間体は、遠隔不斉誘導を利用した向山型 Michael 反応を利用することで 15 位の立体を構築し、更にインドールとカップリング後、3 級アルコールの立体構築を行うことで合成することを計画した (下スキーム)。



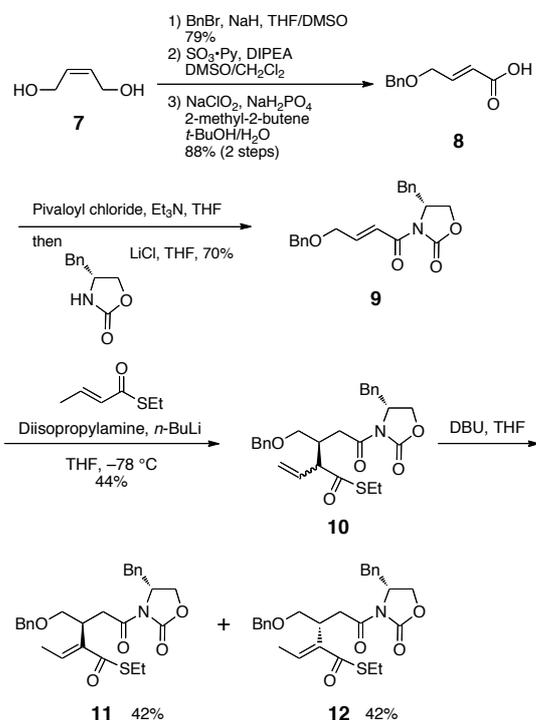
主にこの 2 点について研究を進めていき、ヒドロキシアパリシンの不斉合成を達成する。またこれによりその絶対構造の決定も行う。

4. 研究成果

i. Michael 付加反応検討

cis-ブテンジオール (**7**)より、既知の方法により **8** を調製した後、不斉補助基を縮合し、**9** へと導いた。そして **9** に対して各種クロトン酸エステルを用いた Michael 付加の検討を行った結果、チオエステルを用いた時、中程度の収率ながら、目的の α -付加体(**10**)を得ることができた。続いて DBU を用いたオレフィ

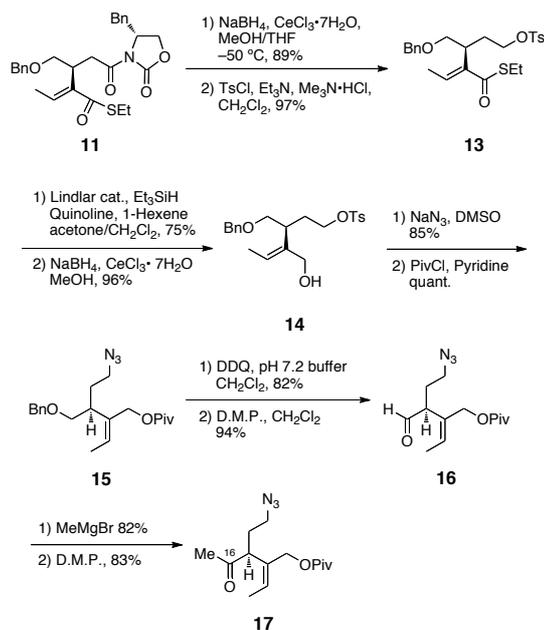
ンの異性化を行い、分離可能なジアステレオマー混合物を得た。以降の合成は、分離した一方のジアステレオマーを用いて行った (Scheme 1)。



Scheme 1. α -置換 α,β -不飽和チオエステル (**11**), (**12**)の合成

ii. メチルケトン(**17**)の合成

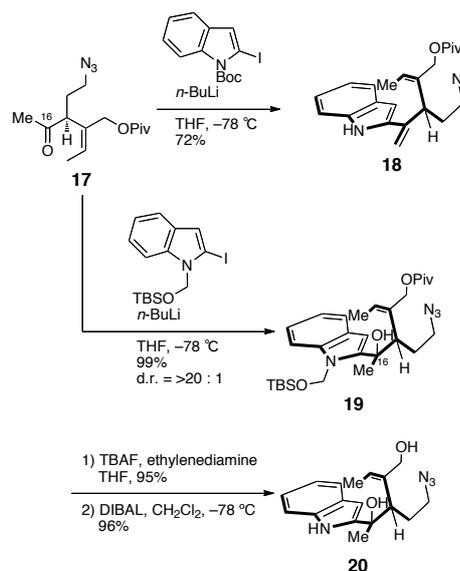
次いで、得られた **11** より、Luche 還元によりオキサゾリジノンを除き、生じた一級水酸基をトシル化し **13** を得た。チオエステルからアルコールへの変換は、福山らの方法を用いて α,β -不飽和アルデヒドとした後、Luche 還元を行い、**14** へと良好な収率で導いた。**14** に対して、アジド化、ピバロイル化し、**15** とした後、 DDQ を用いて選択的にベンジル基の脱保護を行い、アジドアルコールとした後 Dess-Martin 酸化、 MeMgBr の付加、再度 Dess-Martin 酸化に伏すことでメチルケトン (**17**)を得た (Scheme 2)。



Scheme 2. メチルケトン(**17**)の合成

iii. 環化前駆体(**20**)の合成

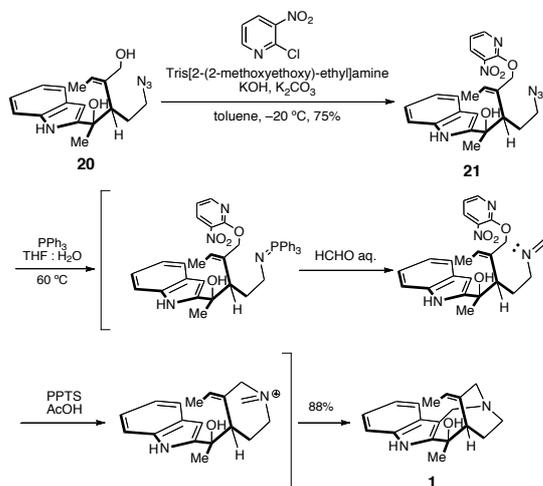
メチルケトン (**17**) に対して、インドールの求核付加を検討した。その結果、 $N\text{-Boc}$ インドールを求核剤として用いた場合、反応系中において環状カーボネートを経由し、選択的に exo -オレフィン体 (**18**) を与えた。これは **Apparicine** (**2**) の合成中間体として利用している。一方でインドール窒素の保護基をカーボネート系から N,O -アセタール系へと変換し、 $t\text{-butyldimethylsilyloxymethyl}$ (TBSOM) 基で保護したインドールを用いることにより、望みの立体を有する **19** をジアステレオ選択性 $>20:1$ で得た。続いて TBSOM 基及び Piv 基をそれぞれ脱保護し、(+)-Hydroxyapparicine (**1**) の環化前駆体 (**20**) へと導いた (Scheme 3)。



Scheme 3. 環化前駆体(**20**)の合成

iv. (+)-Hydroxyapparicine(1)の全合成

得られた環化前駆体(20)を用いて、カスケード反応による擬アミナルを含む6,8員環の構築を行った。最終段階で行う分子内Mannich反応の反応条件から、分子内N-アルキル化において酸性条件下で活性化される脱離基が望まれた。その結果、本合成においては3-ニトロピリジン基を脱離基として用いることとした。20に対して、2-クロロ-3-ニトロピリジンを用いて21へと導いた。21に対して、鍵反応であるカスケード反応を行った。まず中性条件下PPh₃を用いて、イミノホスホランを生成させた後にHCHOを加え、イミドへと変換した。続いて反応溶液を酸性条件にすることで、分子内N-アルキル化による6員環イミニウムの生成及びMannich反応が進行し、目的物(1)を得た。得られた生成物の各種機器データは天然物の(+)-Hydroxyapparicine(1)と良い一致をした(Scheme 4)



Scheme 4. (+)-Hydroxyapparicine(1)の全合成

以上のように本助成研究ではApparicine類の合成に有効な新規ワンポットカスケード型環構築法を確立し、(+)-Hydroxyapparicine(1)の初の全合成を達成した。更にこれまで不明であった天然物(1)の絶対立体構造を決定した。

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7件)

① Yoshihiko Noguchi, Tomoyasu Hirose, Yujiro Furuya, Aki Ishiyama, Kazuhiko Otaguro, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, The first total synthesis and reassignment of the relativestereochemistry of 16-hydroxy-16,22-dihydroapparicine, *Tetrahedron Lett*, 査読有, Vol. 53, 2012, pp. 1082-1807,

DOI:10.1016/j.tetlet.2012.01.110

② Hiroaki Gouda, Yutaka Kobayashi, Takeshi Yamada, Tetsuya Ideguchi, Akihiro Sugawara, Tomoyasu Hirose, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, Shuichi Hirono, "Three-Dimensional Solution Structure of Bottromycin A₂: A Potent Antibiotic Active against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococci, *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, Vol. 60, 2012, pp. 169-171,

DOI:10.1248/cpb.60.169

③ Tomoyasu Hirose, Takako Kasai, Takafumi Akimoto, Ayako Endo, Akihiro Sugawara, Kazuo Nagasawa, Kazuro Shiomi, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, Solution-phase total synthesis of the hydrophilic natural product argifin using 3,4,5-tris(octadecyloxy)benzyl tag, *Tetrahedron*, 査読有, Vol. 67, 2011, pp. 6633-6643,

DOI:10.1016/j.tet.2011.05.073

④ Akihiro Sugawara, Akito Sueki, Tomoyasu Hirose, Kenichiro Nagai, Hiroaki Gouda, Shuichi Hirono, Hideaki Shima, Kiyoko S. Akagawa, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, Novel 12-membered non-antibiotic macrolides from erythromycin A; EM900 series as novel leads for anti-inflammatory and/or immunomodulatory agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, Vol. 21, 2011, pp. 3373-3376,

DOI:10.1016/j.bmcl.2011.04.004

⑤ Yutaka Kobayashi, Maki Ichioka, Tomoyasu Hirose, Kenichiro Nagai, Atsuko Matsumoto, Hidehiro Matsui, Hideaki Hanaki, Rokuro Masuma, Yoko Takahashi, Satoshi Ōmura and Toshiaki Sunazuka, Bottromycin derivatives; efficient chemical modifications of the ester moiety and evaluation of anti-MRSA and anti-VRE activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, Vol. 20, 2010, pp. 6116-6120,

DOI:10.1016/j.bmcl.2010.08.037

⑥ Hiroaki Gouda, Toshiaki Sunazuka, Tomoyasu Hirose, Kanami Iguchi, Noriyuki Yamaotsu, Akihiro Sugawara, Yoshihiko Noguchi, Yoshifumi Saito, Tsuyoshi Yamamoto, Takeshi Watanabe, Kazuro Shiomi, Satoshi Ōmura, Shuichi Hirono, NMR spectroscopy and computational analysis of interaction between *Serratia marcescens* chitinase B and a dipeptide derived from natural-product cyclopentapeptide chitinase inhibitor argifin, *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有, Vol. 18, 2010, pp. 5835-5844,

DOI:10.1016/j.bmc.2010.06.093

⑦ Tomoyasu Hirose, Toshiaki Sunazuka, Satoshi Ōmura, Recent development of two chitinase inhibitor, Argifin and Argadin, produced by soil microorganisms, Proc. Jpn. Acad., Ser. B 査読有, Vol. 86, 2010, pp. 85-102、

DOI:10.2183/pjab.86.85

〔学会発表〕(計7件)

① 廣瀬友靖, Argifin の全合成と高活性キチナーゼ阻害剤の創製研究、第3回 日本薬学会関東支部若手シンポジウム、平成22年10月2日、東京薬科大学

② Tomoyasu Hirose, Akihiro Sugawara, Ayako Endo, Tsuyoshi Yamamoto, Kzuro Shiomi, Takeshi Watanabe, K. Barry Sharpless, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, Chitinase inhibitors: Extraction of the active framework from natural argifin and use of in situ click chemistry., 242nd American Chemical Society National Meeting 2001/8/28-9/1, Denver, Colorado, USA

③ 廣瀬友靖、土屋智史、森 龍真、田中利知、小嶋康裕、岩月正人、高橋洋子、大村 智、砂塚敏明、“Type III 分泌機構阻害活性を有する Guadinomine 類の不斉全合成と絶対立体構造決定、第4回有機触媒シンポジウム 2011/09/17 東京(東京理科大学神楽坂キャンパス)

④ 廣瀬友靖、In Situ クリックケミストリーを利用した生物活性天然物からの創薬研究、第3回全国利用・共同研究「酵素学拠点」シンポジウム ～酵素学から始まる新たな創薬研究～、2011/10/03、徳島(徳島大学長井記念ホール)

⑤ 廣瀬友靖、天然物を基にした特異的かつ強力なキチナーゼ阻害剤の創製研究、第55回日本薬学会関東支部大会「薬学研究と教育：さらなる発展にむけて」、2011/10/08、習志野(東邦大学習志野キャンパス)

⑥ 廣瀬友靖、笠井尚子、秋元隆史、遠藤綾子、菅原章公、長澤和夫、塩見和朗、大村智、砂塚敏明、疎水性タグを用いたキチナーゼ阻害剤 Argifin の液相全合成、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011/11/7-8、徳島(あわぎんホール)

⑦ 廣瀬友靖、笠井尚子、秋元隆史、遠藤綾子、菅原章公、長澤和夫、大村智、砂塚敏明、ベンジル系疎水性タグを利用した親水性天然物アージフィンの液相全合成、日本薬学会第132年会、2012/03/31、札幌(北海道大学)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://seibutuyuuki.sakura.ne.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣瀬 友靖 (HIROSE TOMOYASU)

北里大学・大学院感染制御科学府・准教授
研究者番号：22790017

(2) 研究分担者

なし