

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号	17301
研究種目	若手研究(B)
研究期間	2011 ~ 2012
課題番号	23790015
研究課題名(和文)	C-Hアミノ化反応を活用するグルタミン酸受容体アンタゴニスト活性天然物の合成研究
研究課題名(英文)	Synthetic Study of Glutamate Receptor Antagonistic Natural Product Based on C-H Amination Reaction
研究代表者	
	高橋 圭介 (TAKAHASHI KEISUKE)
	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
	研究者番号: 60380854

研究成果の概要(和文): C-Hアミノ化を活用するピロリジン環合成法を開発し、それをグルタミン酸受容体アンタゴニスト活性天然物カイトセファリンの合成に活用した。

研究成果の概要(英文): New methodology for synthesizing pyrroline derivatives was developed. The methodology was utilized for the total synthesis of kaitocephalin a natural glutamate receptor antagonist.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 薬学・化学系薬学

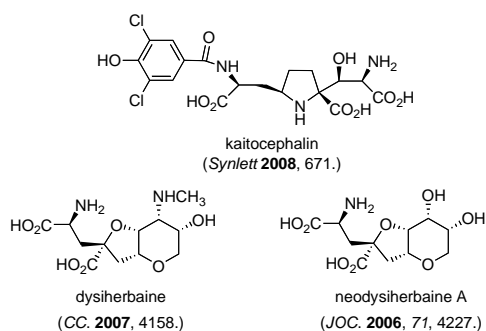
キーワード: 天然物、全合成、カイトセファリン、C-Hアミノ化、複素環

1. 研究開始当初の背景

グルタミン酸受容体が中枢神経系の興奮性神経伝達を担う伝達物質として認知されて以来、グルタミン酸受容体の機能研究が活発に展開され、現在では単に興奮性神経伝達ばかりでなく、記憶や学習といった脳のより高次の機能にもグルタミン酸受容体が関与することが明らかとなっている。また、脳梗塞のように脳の血流が何らかの原因で一時的に止まる虚血の状態や癲癇発作のような異常なストレスが発生した場合に、過剰に放出されたグルタミン酸が受容体に過剰刺激を与え、神経細胞を破壊することが知られている。このような脳神経細胞の機能を分子レベルで解明するためにはグルタミン酸受容体作用物質の精密合成化学に基づく系統的な研究が切望されている。さら

に、グルタミン酸受容体作用物質の研究は、アンタゴニストの構造デザインについては脳神経疾患治療薬開発に繋がる研究として大きな関心が持たれ、盛んに展開されている。しかし一方で、上記のようなケミカルバイオロジーに関する研究において鍵を握るとされる高い機能を有する生物活性物質の多くは、多くの不斉点、極性官能基を有しており、今日の有機合成化学を持ってしても、その供給や誘導体化は容易でないのも現状である。そのような中、筆者は以前より有機合成化学からの脳神経研究への貢献を目指し、グルタミン酸受容体にアゴニストとして働くダイシハーバイン、ネオダイシハーバインA、アンタゴニストとして働くカイトセファリンの3種類の天然アミノ酸を取り上げそれらの全合成研究を展開して

きた。その結果、ダイシハーバイン(CC. 2007, 4158)、ネオダイシハーバインA(JOC. 2006, 71, 4227)の独自の方法論に基づく全合成を達成できたものの、カイトセファリンに関しては、その高度に官能基化された複雑な構造故、未だ全合成には至っておらず(Synlett 2008, 671)、新たな方法論に基づく合成戦略の提起が緊急の課題となっていた。以上の点を踏まえ、筆者は今回、グルタミン酸受容体アンタゴニストであるカイトセファリンを合成標的とする本研究を立案するに至った。この天然物はこれまでにない特異な構造、サブタイプ特異性を持つグルタミン酸受容体作用物質として大きな注目を集めている(ACS Chem. Neurosci. 2010, 1, 175)。さらに本化合物の不斉中心の構築を高効率に行う方法論として、C-Hアミノ化反応に着目した。本反応は現在発展途上であり天然物の全合成研究に積極的に用いられていると言いが難いのが現状ではあるが、逆にそれ故に新規な合成化学的方法論を提供できる反応である。



2. 研究の目的

- (1) カイトセファリンの効率的な合成ルートを確立する
- (2) C-H アミノ化を基盤とする複素環合成法を確立する。

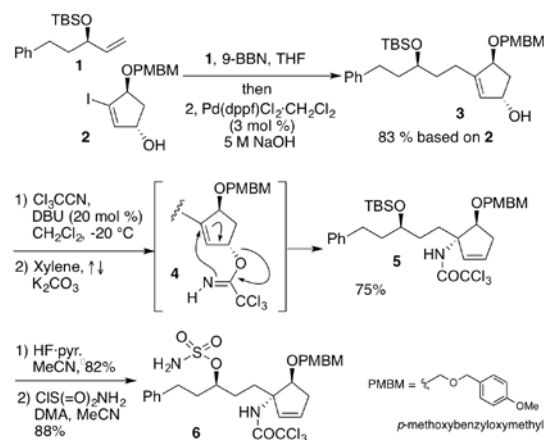
3. 研究の方法

まず、カイトセファリン右側鎖の連続不斉中心構築を可能とする新規アリル位C-Hアミノ化反応の条件を探索する。そして確立したC-Hアミノ化反応を鍵段階の一つとして活用し、カイトセファリンの高効率的全合成ルートを確立する。又、合成計画に掲げたピロリジン環合成法についても、基質、条件面から詳細に検討し、新たな複素環合成法を確立する。

4. 研究成果

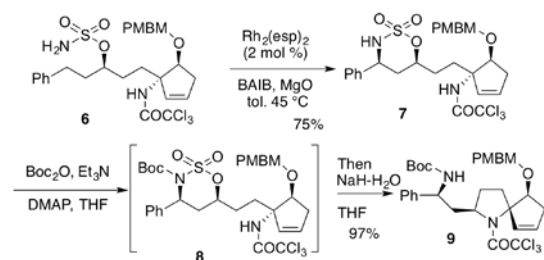
1 と 2 の鈴木カップリングにより 3 を得、

Overman 転位により 4 を経て 4 置換炭素を有する 5 を合成した。シリル基を除去後、スルファメート化し 6 へと導いた (Scheme 1)。



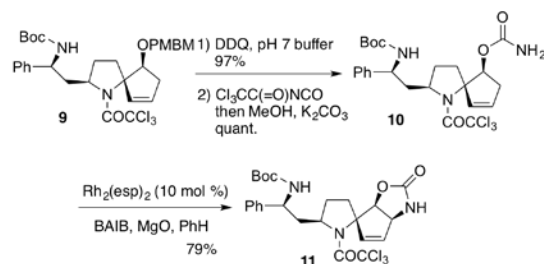
Scheme 1

6 の C-H アミノ化により得られる 7 を THF 中 Boc 化の条件に付し、TLC において 8 の生成を確認後、NaH に続いて水を加えると環化が進行し反応点の反転を伴い、9 が得られた (Scheme 2)。NaH を加えるのみでは環化はほとんど進行しなかったことから水の添加に何らかの加速効果があることが示唆された。



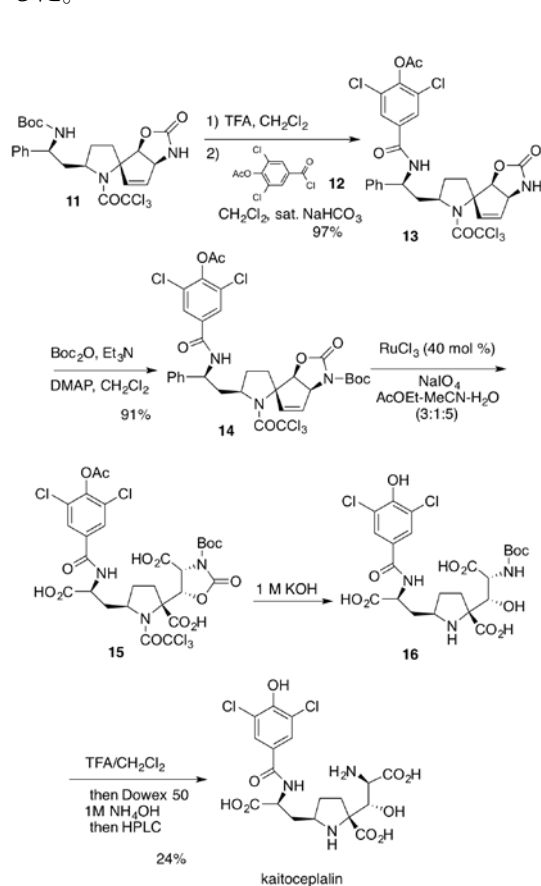
Scheme 2

9 より、PMBM 基を除去後、カルバメート 10 へ導き、アリル位のアミノ化を検討した (Scheme 3)。種々検討の結果、ベンゼン溶媒中、Rh₂(esp)₂ を触媒量用いる条件で 11 が収率よく得られることがわかった。ここまでの段階でカイトセファリンの全不斉炭素骨格と不斉中心が導入できた。



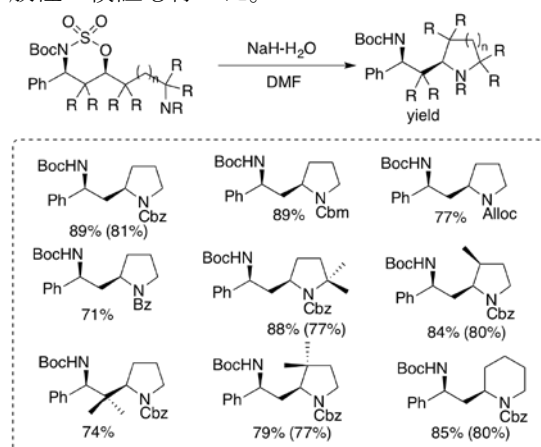
Scheme 3

11 の Boc 基を除去後、12 を用いたアミド化により 13 とし、カルバメートを保護し 14 とした(Scheme 5)。なお、ここでの保護は後の酸化において所望の生成物を得るのに不可欠であった。フェニル基、オレフィンを RuO₄ 酸化しとりカルボン酸 15 とし、2 段階の脱保護を経てカイトセファリンの全合成を達成した。



Scheme 5

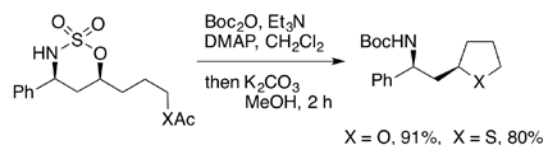
カイトセファリンの合成研究の途上で見出したピロリジン環合成反応に関して、その一般性の検証も行った。



*The yields in parentheses are for one-pot procedure

Scheme 6

その結果、Scheme 6 に示す様々な置換様式の含窒素複素環の合成に成功した。又、スルファメート窒素の Boc 化と環化を同一系中で行う方法も確立できた。本反応は THF 環とテトラヒドロチオフェン環の合成の合成にも適用可能であった(Scheme 7)。



Scheme 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] (9 件)

- 1) Total synthesis of oxazolomycin A. K. Eto, M. Yoshino, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5398-5401.
- 2) Total Synthesis of NW-G01, a Cyclic Hexapeptide Antibiotic, and 34-*epi*-NW-G01. S. Shibahara, T. Matsubara, K. Takahashi, J. Ishihara, *S. Hatakeyama. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4700-4703.
- 3) Indium-mediated Reformatsky-Claisen rearrangement. J. Ishihara, Y. Watanabe, N. Koyama, Y. Nishino, K. Takahashi, S. Hatakeyama, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3659-3667.
- 4) Synthetic studies on vitamin D analogs. Part 39. Synthesis of 1-deoxyeldecaltol, a biologically interesting analog of 1 α ,25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (eldecaltol) Sasaki, H. K. Eto, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, N. Kubodera, *Heterocycles* **2011**, *83*, 1385-1394.
- 5) Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Quinine and Quinidine. S. M. Sarkar, Y. Taira, A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, and S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 923-927.
- 6) A new method for the protection of carboxylic acids with a triisopropylsiloxymethyl group. Yoshimura H.; Eto K.; Takahashi K.; Ishihara J.; Hatakeyama S. *Chem Pharm Bull.* **2012**, *60*, 1334-1339.

- 7) Organocatalytic asymmetric syntheses of inthomycins A, B and C. Yoshino M.; Eto K.; Takahashi K.; Ishihara J.; Hatakeyama S. * *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8164-8174.
- 8) Stereocontrolled total synthesis of (-)-englerin A. Takahashi, K.; Komine, K.; Yokoi, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. * *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7363-7370.
- 9) Total synthesis of (-)-kaitocephalin based on a Rh-catalyzed C-H amination. K. Takahashi, D. Yamaguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644-1671.

[学会発表] (計 24 件)

1. 高橋圭介、横井裕一、小嶺敬太、石原淳、畑山範：エングレリン A の全合成第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム 平成 23 年 11 月
2. 高橋圭介、山口大介、石原淳、畑山範：C-H アミノ化を基盤とするカイトセファリンの全合成研究. 第 53 回天然有機化合物討論会大阪国際交流センター
3. 浦辺郁哉、高橋圭介、山口大介、石原淳、畑山範Cinatrin C1及びC3の合成研究討論第 41 回複素環化学討論会
4. 松原孝昌、高橋圭介、石原淳、畑山範：オフィオジラクトン類天然物の合成研究第 41 回複素環化学討論会
5. 富澤 慧、高橋圭介、石原淳、Jacques Eustache、畑山範:抗結核活性天然物ツガシン cmc-A の合成研究: 第 28 回日本薬学会九州支部大会
6. 山下裕貴、高橋圭介、石原淳、畑山範:抗菌活性ハリクロニン A の合成研究: 第 28 回日本薬学会九州支部大会
7. 野村祐介、高橋圭介、石原淳、畑山範P-糖タンパク質アンタゴニスト、ウェルウイスタチンの合成研究: 第 28 回日本薬学会九州支部大会
8. 宮原哲哉、高橋圭介、石原淳、畑山範:クルチオリドの合成研究: 第 28 回日本薬学会九州支部大会
9. 宮本尚平、高橋圭介、石原淳、畑山範: Conia-エン型反応の開発研究: 第 28 回日本薬学会九州支部大会
10. 高橋圭介、山口大介、石原淳、畑山範: カイトセファリンの全合成: 日本薬学会第 132 年会.
11. 山口大介、高橋圭介、石原淳、畑山範: ロシジウム触媒 C-H アミノ化を活用する置換ピロリジン合成法の開発: 日本薬学会第 132 年会.
12. 吉村光, 江藤康平、高橋圭介、石原淳、畑山範: カルボン酸のTIPSオキシメチルエステル保護: 日本薬学会第132年会.
13. 西丸達也、近藤雅志、竹下公人、高橋圭介、石原淳、畑山範: マリノマイシンAの合成研究: 日本薬学会第132年会.
14. 渡邊由貴、高橋圭介、石原淳、畑山範: 海洋産毒ギムノジミンの合成研究: 日本薬学会第132年会.
15. Rh(II)触媒 C-H アミノ化を鍵とするカイトセファリンの全合成, 山口大介、高橋圭介、石原淳、畑山範、第 22 回万有福岡シンポジウム、福岡市、2012, 5, 19, (ポスター発表)

16. 触媒的 Conia-ene 反応の開発：シナトリ
ン C1 の全合成、辺郁也、宮本尚平、高橋
圭介、石原淳、畑山範、次世代を担う有機
化学シンポジウム、
17. オフィオジラクトン天然物の全合成研究、
松原孝昌、高橋圭介、石原淳、畑山範、第 5
4 回天然有機化合物討論会新規タンデム O-H
挿入／Conia-ene 反応を基盤とする複素環合
成、浦辺郁也、宮本尚平、高橋圭介、石原淳、
畑山範、第 3 8 回反応と合成のシンポジウ
ム Welwitindolinone アルカロイドの合成
研究、小嶺敬太、野村祐介、Cyril Pieri、高橋
圭介、石原淳、畑山範、第 3 8 回反応と合成
のシンポジウム
18. New Entry to substituted Pyrrolidines Based
on a Rh-Catalyzed C-H amination: Synthesis
of Kaitocephalin, Keisuke Takahashi, Daisuke
Yamaguchi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama,
12th International Kyouto Conference on New
Aspects of Organic Chemistry. 44 員環ビス
マクロラクトン、マリノマイシン A の合成
研究、西丸達也、高橋圭介、石原淳、畑山
範、
19. ゴアパタノールの不斉合成研究、佐々木
宏隆、高橋圭介、石原淳、畑山範、第 2 9
回日本薬学会九州支部大会、
20. Rh(II)触媒 C-H アミノ化を活用した置換
ピロリジン環合成法の開発、山口大介、高
橋圭介、石原淳、畑山範、第 2 9 回日本薬
学会九州支部大会
21. 海産毒ギムノジミンの合成研究、渡邊
由貴、高橋圭介、石原淳、畑山範、第 2 9
回日本薬学会九州支部大会
22. N-Me-Welwitindolinone C isothiocyanate
の全合成研究、嶺敬太、野村祐介、Cyril
Pieri、高橋圭介、石原淳、畑山範、日本薬
学会第 1 3 3 年会、2013, 3, 27-30 マリノマ
イシン A の合成研究、西丸達也、竹下公人、
近藤維志、高橋圭介、石原淳、畑山範、日
本薬学会第 1 3 3 年会
23. 新規タンデム O-H 挿入／Conia-ene 反応
を基盤とする置換テトラヒドロフラン化
化合物の合成法、浦辺郁也、宮本尚平、高橋
圭介、石原淳、畑山範、日本薬学会第 1 3
3 年会
24. オフィオジラクトン天然物の合成研究、
松原孝昌、高橋圭介、石原淳、畑山範、日
本薬学会第 1 3 3 年会
- [図書] (計 1 件)
天然物合成で活躍した反応~実験のコツ
とポイント~(p20, 50, 58, 186, 及び査読委
員); 化学同人
- [その他]
ホームページ等
[http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manu
fac/index-j.html](http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manufac/index-j.html)
6. 研究組織
(1) 研究代表者
高橋 圭介 (TAKAHASHI KEISUKE)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
助教
研究者番号 : 60380854