

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790003

研究課題名(和文) 酸化-骨格転位カスケードの精密制御を基盤としたアミナルアルカロイドの革新的合成

研究課題名(英文) Innovative Synthetic Studies toward Amino Alkaloids based on Control of Cascade Oxidative Skeletal Rearrangement

研究代表者

植田 浩史 (UEDA, HIROFUMI)

東北大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：50581279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、独自に開発した酸化-骨格転位カスケード反応、ならびに合成研究の過程で新たに見出した合成方法論を用い、これまで合成困難であった多環性の縮環高次構造アミナルアルカロイドの合成研究を行った。その結果、独自に開発した酸化反応を鍵とするハプロファイチンの第2世代全合成、イソシゾガミンの全合成、ロイコノキシンの全合成、グリオクラジンCならびT988類の全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：We focused our attention on syntheses of amino alkaloids having a densely fused polycyclic skeleton utilizing the cascade oxidative skeletal rearrangement and other original methods found in synthetic studies. As a result of our extensive studies, we successfully achieved the total syntheses of haplophytine, isoschizogamine, leuconoxine, gliocladin C, and T988s with novel oxidation reactions developed by our group.

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 有機合成化学 天然物合成化学 アルカロイド 酸化反応 カスケード反応

1. 研究開始当初の背景

医薬リード化合物の枯渇が深刻化し、これまで合成の困難さゆえ未開拓であった、より複雑な骨格を有する生理活性天然物が注目を浴びている (E. M. Carreira *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592)。その背景のもと、生物活性高次構造アルカロイドの効率的全合成は国内外問わず活発な研究が行われており、新たな合成方法論の確立とともに、有機合成化学は飛躍的な発展を遂げてきた。しかし、高度に官能基化した縮環多環性アルカロイドの合成は、現在の精密有機化学をもってしても、一筋縄ではいかない。また段階的な環構築は、工程数の増大や不斉炭素の構築の都度立体異性体の副生が伴うことで効率性が低下し、目的化合物の満足のいく量的供給は厳しい。なかでもスピロヘテロ骨格の立体的構築は、ヘテロ原子の持つ孤立電子対や特有の性質により反応の制約が生じ、一層困難を極める。一方、申請者らは、最近画期的な酸化-骨格転位カスケード反応を開発した。本反応は、従来の方法では合成困難なジアザスピロアミナル骨格の立体的構築が可能のため、医薬的に重要な高度に縮環した天然アルカロイド合成への応用が強く期待されている。

2. 研究の目的

独自に開発した酸化-骨格転位カスケード反応、および合成研究の過程で新たに見出した合成方法論を用い、これまで合成困難であった多環性の縮環高次構造アルカロイドの効率的合成を目的とする。また、量的供給を可能とする合成経路の確立により、これまで評価することのできなかつた潜在的な生物活性の探索および構造活性相関研究の開発も視野に入れている。具体的には、以下の4つのサブテーマのもと研究を行う。

- (1) ハプロファイチン(**1**)の収束的2世代全合成研究
- (2) イソシゾガミン(**2**)の合成研究
- (3) ロイコノキシシ(**3**)の合成研究
- (4) ピロロインドールアルカロイドの合成研究

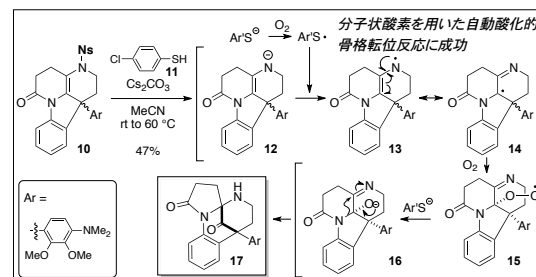
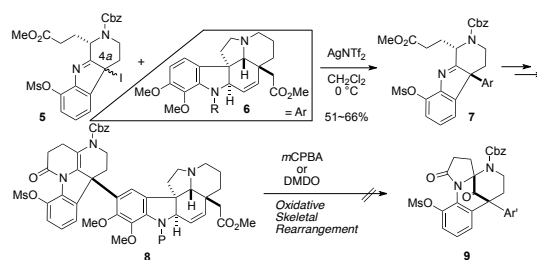
3. 研究の方法

- (1) ハプロファイチン(**1**)の収束的2世代全合成研究

研究代表者らは、これまでに**1**の世界初の全合成を達成している。しかし、構造活性相関研究に耐え得るような量的供給を可能にしたとは言い難く、実用性に関しては問題点が残された。そこで、これまでの研究を基盤に、 β カルボリンと五環性右部との直接的カップリングによる、生合成に近く、収束的かつ効率的な**1**の究極的合成の実現を目指す。

これまでの予備的検討において、ハロゲンの活性化に AgNTf_2 を用いることで、望む Friedel-Crafts アルキル化が化学選択的に進行することを見出した。これにより、これまで困難とされていた多環性両ユニットの直接

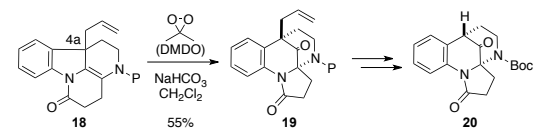
的カップリングに成功した。次に、酸化-骨格転位カスケード反応を試みたが、これまでの最適条件である *m*CPBA を酸化剤とした条件においては、基質の分解が観測されるのみで、目的とする転位体は全く得られなかった。この結果により、本カスケード反応は過酸の使用による官能基共存性の問題が浮き彫りになった。そこで研究代表者らは、官能基共存性の向上を目指し、分子状酸素を酸化剤とする新たな酸化-骨格転位カスケード反応の開発に成功した。本研究では、酸素を用いる本酸化反応の最適化ならびに一般性を検証した後、九環性の本基質**8**への適用により、ハプロファイチン(**1**)の収束的2世代全合成の達成をする。さらに、反応機構の解明に向けた検討も行う。



(2) イソシゾガミン(**2**)の合成研究および

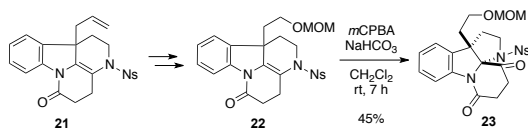
(3) ロイコノキシシ(**3**)の合成研究

研究代表者は、窒素原子の相対電子密度の制御により、二種類の全く骨格形式の異なるスピロアミナルの立体選択的構築に成功している。これにより、同様の骨格形式を持つ合成中間体から**2**、**3**それぞれの主要骨格の立体選択的構築が可能である。すなわち、**2**は右側の窒素原子の電子密度を左側の窒素原子に対し、相対的に増加させることで、ピシクロ [3.3.1]骨格を有する主要な四環の立体的構築が行えると考えた。モデル基質**18**を用いた予備的検討により、酸化的骨格転位反応を成功している。本研究では、側鎖を有する基質に対し、本酸化-骨格転位カスケード反応を適用し、イソシゾガミン(**2**)の全合成を達成する。



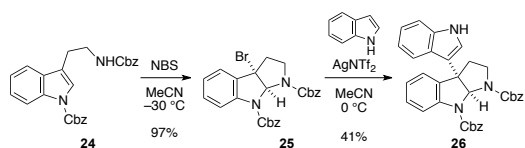
一方、**3**は逆に右側の窒素原子の電子密度を、左側の窒素原子に対して相対的に低下させることで主要なピロロインドール骨格の立体選択的構築が行えると考えた。これまでの予備的検討で、中程度の収率ながら、酸化

-骨格転位カスケード反応を用いたピロロインドール骨格の立体選択的な構築に成功している。本研究では、鍵反応である酸化-骨格転位カスケード反応の最適化、ならびにケトン基を足がかりとするエチル基の導入、六員環の構築により、未だ全合成の達成されていないロイコノキシン(3)の全合成を達成する。



(4) ピロロインドールアルカロイドの合成研究

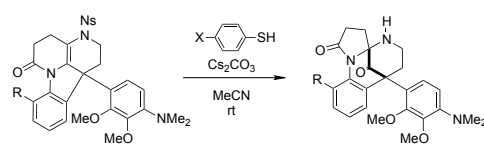
通常、インドールの3位は求核性を示すため、求核剤を用いた sp^2 炭素や立体的に混んだ sp^3 炭素の導入は困難である。研究代表者らは **1** の合成の際、インドール3位に相当する位置にカチオンを発生させる極性転換を利用し、これまで困難な合成課題であったインドール3位への新たなアリール基の導入法を確立した。この独自に開発した本反応を適用することで、P388 リンパ性白血病細胞に対する強力な細胞毒性を有するグリオクラジン C (**4**) の効率的かつ革新的全合成が行えるものと考えた。予備的検討として、簡易なトリプタミン **24** から誘導したハロピロロインドール **25** に対し、Friedel-Crafts アルキル化を行ったところ、中程度の収率で目的とする成績体 **26** を得ることに成功した。本研究では、更なる収率の改善を目指して条件の最適化を行うとともに、ピペラジン環を有する基質に対し、本手法を応用することで、**4** の世界最短工程数の全合成を達成する。



4. 研究成果

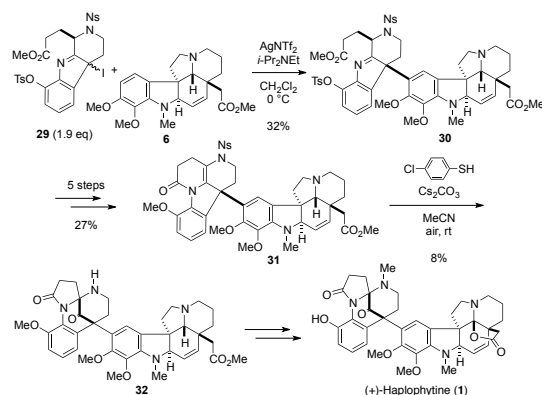
(1) ハプロファイチン(1)の収束的第2世代全合成研究

予備的検討において、分子状酸素を酸化剤とする新規酸化-骨格転位カスケード反応を見出した。本反応は、Ns 基で保護した文献既知のラクタム **27** に対しチオフェノールを作用させることで、Ns 基の除去、酸化、骨格転位が進行したビスクロ化合物 **28** を与えた。まず条件の最適化、ならびに基質一般性の検討を行った。詳細な検討の結果、チオール試薬としてパラクロロチオフェノールを用いたところ、**28** の収率が向上した。また、本反応は基質の芳香環上の置換基に大きく影響を受けることがわかった。すなわち、フェノール性ヒドロキシ基を電子求引性の保護基であるトシル基で保護した基質では反応性、収率ともに低下したが、電子供与性のメチル基で保護した基質では反応の加速、ならびに収率の向上がみられた。



entry	R	X	time	yield (%)
1	H	H	7 h	<38
2	H	Cl	9 h	47
3	OTs	Cl	1 day	26
4	OMe	Cl	1 h	55

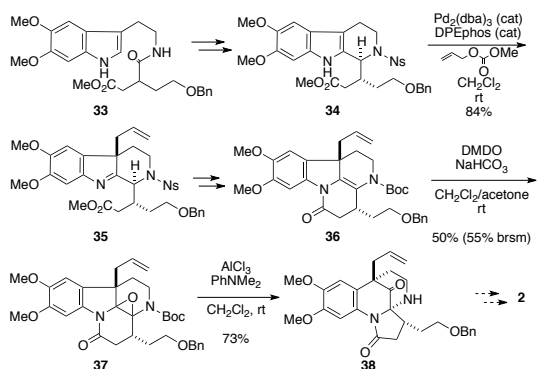
続いて、モデル基質での検討をもとに、Friedel-Crafts アルキル化、トシル基のメチル基への変換、ラクタム化を経て、鍵反応前駆体 **31** を合成した。鍵反応の基質である **31** に対し、最適化した条件を適用したところ、低収率ではあるが、目的の脱保護-酸化-骨格転位が進行した化合物 **32** を得ることに成功した。その後、種々の官能基変換を行うことで、**1** の第二世代全合成を達成した。本研究で確立した酸化カスケード反応は、従来の酸化的骨格転位反応に用いられる *m*CPBA のような強力な酸化剤ではなく、分子状酸素を酸化剤として用いているため、官能基共存性に優れており、今後複雑な構造を有するアルカロイドへの適用範囲の拡大が期待できる。



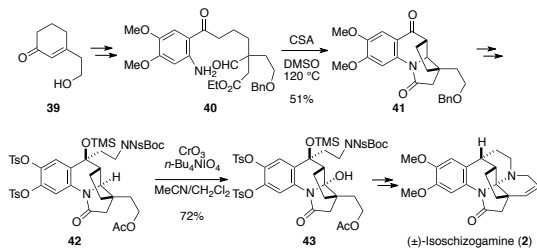
(2) イソジブガミン(2)の合成研究

まず、トリプタミン誘導体 **33** より、テトラヒドロ-β-カルボリン **34** を合成した。得られた基質 **34** に対し、独自に開発したジアステレオ選択的アリル化により、ジアステレオ選択的かつ位置選択的なアリル基の導入を行った。その後の数工程の変換により鍵反応前駆体である 1,2-ジアミノエテン **36** へと誘導した。モデル化合物の合成で確立した酸化的骨格転位反応の条件に付したところ、予想に反し、中間体として想定したエポキシ体 **37** が得られた。そこで、酸性条件下にて Boc 基を除去することで、望みの転位生成物 **38** を得ることに成功した。その後、架橋ケトン部位を足がかりとした5員環の構築を試みたが、検討の結果、本変換は困難であることがわかった。そこで本合成経路による合成を断念し、新たなアミンの酸化反応を鍵とする代替経路により **2** の全合成を目指すこととした。

文献既知化合物であるシクロヘキサノン **39** から7工程の変換によって導いた **40** に対し、カンファースルホン酸を作用させたところ、アルドール反応と続く脱水、アザ-Michael



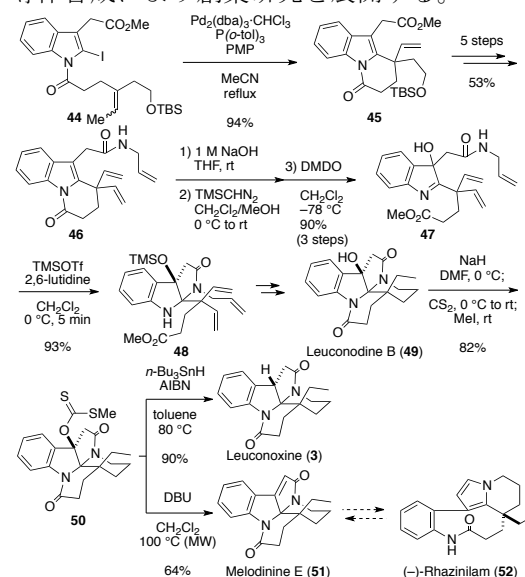
付加、ラクタム化が一挙に進行し、望みの四環性ラクタム **41** を単一の異性体として得た。このように、独自のカスケード反応を開発することで、わずか8工程の変換により第四級炭素中心を有する4環性化合物の迅速な合成に成功した。その後、立体選択的な側鎖の導入により **42** へと導き、窒素 α 位でのC-H官能基化反応の検討を行った。詳細な検討の結果、クロム酸を用いるFuchsらの条件により、高収率で望むヘミアミナル **43** を得ることに成功した。その後、ヘミアミナルの活性化によるアミナルの形成、ならびに閉環メタセシスを含む数工程の変換により **2** のラセミ全合成を達成した。本合成は、合成の終盤にC-H官能基化反応により酸化度を上げることでアミナルの構築を行っている点が特徴である。このような複雑な基質を用いてC-H官能基化反応に成功した例は少なく、合成設計における新たな方向性を示すことができたと考えており、今後の天然物合成への展開が期待される。



(3) ロイコノキシニン(3)の合成研究

これまでの予備的検討で、中程度の収率ながら、酸化-骨格転位カスケード反応を用いたピロロインドール骨格の立体選択的な構築に成功した。しかし、その後の変換が困難であることがわかったため、本合成経路による合成を断念し、新たなインドールの酸化反応を鍵とする代替経路により **3** の全合成を目指すこととした。まず、合成したヨードインドール **44** を用いた、分子内溝呂木-Heck 反応により高収率にて四級炭素中心を構築した。続く5工程の変換を経て酸化的環化反応の基質である **46** を合成し、種々の酸化反応を検討した。しかし望みの反応は全く進行せず、原料が回収されるのみであった。そこで、一度 **46** のラクタム環を開裂させた後、ジメチルジオキシラン(DMDO)を作用させることで、酸化体であるオキシインドレニン **47** を高収

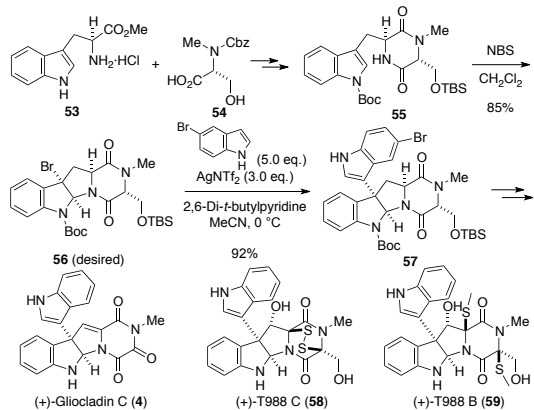
率で得た。続いて、得られた **47** に対してルチジン存在下、TMSOTfを作用させるシリルイミデートの形成条件に付したところ、環化反応が円滑に進行し、環化体 **48** を高収率で得ることに成功した。その後、ジアステレオ選択的な閉環メタセシス反応を含む数工程の変換により、ロイコノキシニン(**49**)の全合成を達成した。また、**49** から脱酸素化により **3** の全合成を達成し、さらに **50** を脱離反応に付すことでメロジニン(**51**)の全合成を達成した。今後は、インドールの不斉酸化反応を新たに開発することで、これら類縁化合物の網羅的不斉全合成を達成する。さらに、類縁体であり次世代の抗癌剤のリード化合物として注目されているラジニラム(**52**)への相互変換法を確立し、生体内での代謝機構を解明するとともに、誘導体合成により創薬研究を展開する。



(4) ピロロインドールアルカロイドの合成研究

予備的検討において、モデル基質を用いた新規Friedel-Craftsアルキル化反応に成功した。本研究では、グリオクラジン(**4**)の全合成を目指し、本研究に着手した。まず、トリプトファン誘導体 **53** とセリン誘導体 **54** の縮合を経た数工程の変換によりジケトピペラジン **55** を得た。続く、NBSを用いたブロモ環化では、ジクロロメタンを溶媒として用いることで、望みのジアステレオマー **56** を高選択的に得ることができた。次に、銀試薬を用いたFriedel-Craftsアルキル化では、AgNTf₂存在下、5-ブロモインドールを5当量用いることで、グラムスケールにおいてもほぼ定量的に目的のカップリング体 **57** を得ることに成功した。その後、トリケトピペラジン骨格を構築し、**4** の全合成を達成した。続いて、T988類の合成研究に着手した。共通の中間体である **57** のセリン由来の側鎖を起点とし、ジケトピペラジン環上の構造修飾、ならび架橋したジスルフィドの導入を行い、T988 C (**58**) の全合成、ならびにT988 B (**59**) の初の不斉全合成を達成した。Overmanらの **58** の全合成では総収率4%であるのに対し、本合成は総収率18%と

非常に効率性の高い合成である。今後は本合成を基盤とし、構造活性相関研究による新規抗癌剤の創製へと展開する予定である。



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5件)

- ① 梅原厚志、植田浩史、徳山英利、Total Syntheses of Leuconoxine, Leuconodine B, and Melodinine E by Oxidative Cyclic Amino Formation and Diastereoselective Ring-Closing Metathesis, *Organic Letters*, 査読有、16巻、2014年、2526-2529、DOI:10.1021/ol500903e
- ② 植田浩史、高田晃宏、徳山英利、Synthetic Studies on Isoschizogamine: Construction of [3.3.1] Bicyclic Amino Core by Using Oxidative Skeletal Rearrangement, *Tetrahedron Letters*, 査読有、54巻、2013年、7115-7118、DOI:10.1016/j.tetlet.2013.10.083
- ③ 杉本健士、豊島和貴、野中汐里、小滝健太、植田浩史、徳山英利、Protecting-Group-Free Total Synthesis of (-)-Rhazinilam and (-)-Rhazinicine using a Gold-Catalyzed Cascade Cyclization, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有、52巻、2013年、7168-7171、DOI:10.1002/anie.201303067
- ④ 佐藤均、植田浩史、徳山英利、Divergent Total Synthesis of (-)-Aspidophytine and its Congeners via Fischer Indole Synthesis, *Tetrahedron*, 査読有、69巻、2013年、89-95、DOI:10.1016/j.tet.2012.10.060
- ⑤ 小松巧征、吉田慶、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies on Strictamine: Unexpected Oxidation of Tertiary Amine in Ru-Catalyzed Ring-Closing Olefin Metathesis, *Tetrahedron Letters*, 査読有、54巻、2013年、377-380、DOI:10.1016/j.tetlet.2012.10.129

[学会発表] (計32件)

- ① 元木大介、小松巧征、植田浩史、徳山英利、(-)-Echitamineの合成研究、日本薬学会第134年会、2014年3月28日、熊本
- ② 高田晃宏、藤原広陽、杉本健士、植田浩史

、徳山英利、(-)-Isoshizogamineの合成研究、日本薬学会第134年会、2014年3月28日、熊本

- ③ 河内大知、吉田慶、小松巧征、植田浩史、徳山英利、Grubbs触媒を用いたアミンの空気酸化反応の開発、日本薬学会第134年会、2014年3月27日、熊本
- ④ 吉田慶、植田浩史、徳山英利、酸素を用いるアルキルアミン α 位での酸化的カップリング反応、日本薬学会第134年会、2014年3月27日、熊本
- ⑤ 梅原厚志、植田浩史、徳山英利、Leuconoxine及び類縁天然物の全合成、日本薬学会第134年会、2014年3月27日、熊本
- ⑥ 山口南実、亀谷紘、杉本健士、植田浩史、徳山英利、金触媒を用いた新規多置換ピロロール合成法の開発、第104回有機合成シンポジウム、2013年11月6日、東京
- ⑦ 高田晃宏、藤原広陽、杉本健士、植田浩史、徳山英利、(-)-Isoschizogamineの合成研究、第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013年11月6日、福岡
- ⑧ 平山梓、佐藤壮一郎、植田浩史、徳山英利、(+)-Gliocladin Cの全合成および類縁化合物の合成研究、第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013年11月6日、福岡
- ⑨ 杉本健士、豊島和貴、野中汐里、小滝健太、植田浩史、徳山英利、Protecting-Group-Free Total Synthesis of (-)-Rhazinilam and (-)-Rhazinicine using Au-Catalyzed Cascade Cyclization, 14th Tetrahedron Symposium Asia Edition 2013, 2013年10月22日、Seoul, Korea
- ⑩ 佐藤敬直、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies of Lycopodine and Stenine using Intramolecular Mannich Reaction, 14th Tetrahedron Symposium Asia Edition 2013, 2013年10月22日、Seoul, Korea
- ⑪ 小松巧征、元木大介、植田浩史、徳山英利、Echitamineの合成研究、第52回日本薬学会東北支部大会、2013年10月20日、仙台
- ⑫ 河内大知、吉田慶、小松巧征、植田浩史、徳山英利、Grubbs触媒を用いた脱水素化反応の開発、第52回日本薬学会東北支部大会、2013年10月20日、仙台
- ⑬ 佐藤敬直、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies of Lycopodine and Stenine using Intramolecular Mannich Reaction, International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, 2013年9月29日、仙台
- ⑭ 高田晃宏、藤原広陽、杉本健士、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies on (-)-Isoschizogamine, International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, 2013年9月29日、仙台
- ⑮ 吉田慶、小松巧征、河内大知、植田浩史、

- 徳山英利、Aerobic Oxidation of Amines with Grubbs Catalysts、International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan、2013年9月29日、仙台
- ⑩ 山口南実、亀谷紘、杉本健士、植田浩史、徳山英利、Synthesis of Multi-Substituted Pyrrole utilizing Au-Catalyzed Cascade Reaction、International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan、2013年9月29日、仙台
- ⑪ 高田晃宏、藤原広陽、杉本健士、植田浩史、徳山英利、(-)-Isoshizogamineの合成研究、Tohoku University Campus Asia Summer School、2013年8月29日、仙台
- ⑫ 梅原厚志、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies on Leuconoxine、Tohoku University Campus Asia Summer School、2013年8月29日、仙台
- ⑬ 杉本健士、豊島和貴、野中汐里、小滝健太、植田浩史、徳山英利、Protecting-Group-Free Total Synthesis of (-)-Rhazinilam and (-)-Rhazinicine using Gold-Catalyzed Cascade Cyclization、The First Asian Conference for "MONODUKURI" Strategy by Synthetic Organic Chemistry (ACMS)、2013年7月18日、沖縄
- ⑭ 平山梓、佐藤壮一郎、植田浩史、徳山英利、(+)-Gliocladin CおよびT988類の合成研究、第103回有機合成シンポジウム、2013年6月5日、東京
- 21 滝田浩之、可野邦行、植田浩史、徳山英利、青木淳賢、Glycerophosphocholine分解酵素NPP6の肝臓における生理的機能の解明、日本生化学会東北支部第79回例会、2013年5月11日、仙台
- 22 平山梓、佐藤壮一郎、植田浩史、徳山英利、Total Synthesis of (+)-Gliocladin C and Formal Total Synthesis of (+)-T988 B by Divergent Strategy、4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis、2013年4月19日、仙台
- 23 高田晃宏、植田浩史、徳山英利、多環性アルカロイドIsoschizogamineの合成研究、日本薬学会第133年会、2013年3月30日、横浜
- 24 小松巧征、元木大介、植田浩史、徳山英利、Strictamineの合成研究、日本薬学会第133年会、2013年3月30日、横浜
- 25 山口南実、植田浩史、徳山英利、金触媒を用いた新規キノリン合成法の開発、日本薬学会第133年会、2013年3月30日、横浜
- 26 佐藤壮一郎、植田浩史、徳山英利、ピロロインドール3a位における新規アリル化反応の開発、日本薬学会第133年会、2013年3月30日、横浜
- 27 小松巧征、吉田慶、植田浩史、徳山英利、

- 閉環メタセシス反応における第三級アミンの酸化、日本薬学会第133年会、2013年3月30日、横浜
- 28 平山梓、佐藤壮一郎、植田浩史、徳山英利、(+)-Gliocladin Cの全合成、日本薬学会第133年会、2013年3月30日、横浜
- 29 平山梓、佐藤壮一郎、植田浩史、徳山英利、(+)-Gliocladin Cの全合成、第42回複素環化学討論会、2012年10月11日、京都
- 30 平山梓、佐藤壮一郎、植田浩史、徳山英利、(+)-Gliocladin Cの全合成、第51回日本薬学会東北支部大会、2012年10月7日、青森
- 31 平山梓、佐藤壮一郎、植田浩史、徳山英利、(+)-Gliocladin Cの全合成、第29回有機合成化学セミナー、2012年9月6日、静岡
- 32 小松巧征、植田浩史、徳山英利、Synthetic Studies on Echitamine、ICOS19、2012年7月3日、Melbourne、Australia

〔図書〕(計1件)

植田浩史、ファルマシア、ユズリハが産み出す高度縮環アルカロイド：ダフマニジンEの全合成、公益社団法人 日本薬学会、2012、48巻、434

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/ueda-cv-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植田 浩史 (UEDA HIROFUMI)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：50581279

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし