

21. 希少性アルカロイド・ミルミカリン類の全合成研究

杉本 健士

Key words: ピロロインドリジン, ミルミカリン,
金触媒, アゾメチンイリド, ワンポット合成

富山大学 大学院医学薬学研究部
薬品製造学研究室

緒言

含窒素複素環は、生理活性アルカロイドや医薬品など、有用な機能性分子の母核として重要な位置を占める基本骨格である。なかでも、窒素原子を介して二環が縮環したインドリジンは、種々の生理活性アルカロイドの母核としてみられ、生理活性の発現に必要な不可欠な骨格と考えられており、これまでに盛んにその構築法に関する研究がなされてきた。一方、インドリジンに対して更にピロール環が縮環したピロロインドリジンとして、ミルミカリン類が知られているが¹⁻³⁾、中枢神経系に作用するものも存在すると言われているものの、合成的な供給は未だ困難であり、生物活性本体の同定には至っていない。そこで、近年、その高い三重結合選択性が注目され、天然物の斬新な全合成経路の確立にも利用されている金触媒⁴⁾を用いて、新たな合成経路の開拓を模索することとした。即ち、母核となるピロロインドリジン骨格のワンポット構築を可能とする連続環化反応の開発を行い、単核性及び二核性ミルミカリンアルカロイドの新規短行程合成経路を確立することを目的として研究を行った。その結果、分子内反応および分子間反応によるアプローチによって、目的とした素反応がそれぞれ進行する条件を見だし、さらに全合成終盤に必要なピロール環上への置換基導入について、鈴木-宮浦反応が有効であることを見出したので報告する。

方法、結果および考察

ミルミカリン類アルカロイドの重要な母核となるピロロインドリジンの一挙構築を目指し、以下の作業仮説を立てた (Fig. 1 and Scheme 1)。アルキン部を有するアルデヒドと求電子部位を備えたグリシンエステルより調製したアルキニルイミノエステル **1** のイミン部位を分子内求核剤として用いれば、金触媒による三重結合の活性化 (**2**) と続く 6-*exo-dig* 環化の後、生じるビニル金 **3** のプロトン化をアゾメチンイリド **4** の発生に組み合わせることが可能となり、分子間 [3+2]-環化付加反応を経てエナミン **5** を得ることができる。最後に、このエナミン **5** を加熱もしくは酸性条件にさらすことで、エナミン部位の求電子部位への攻撃 (**6**) により三連続環化が完結し、ピロロインドリジン **8** の多成分連結型ワンポット合成が実現可能であると予想し、検討を行った。

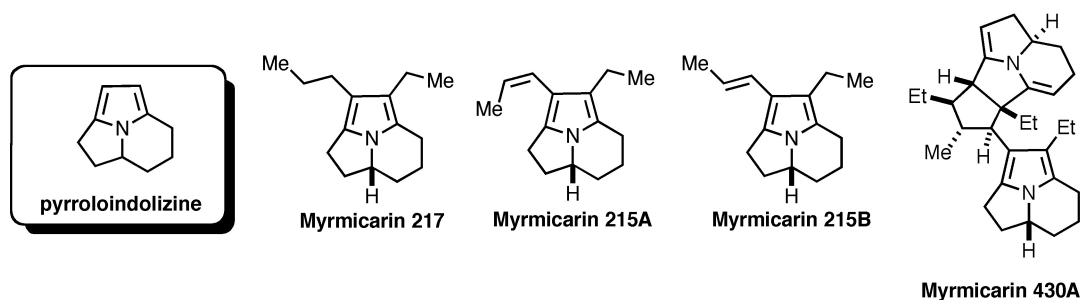
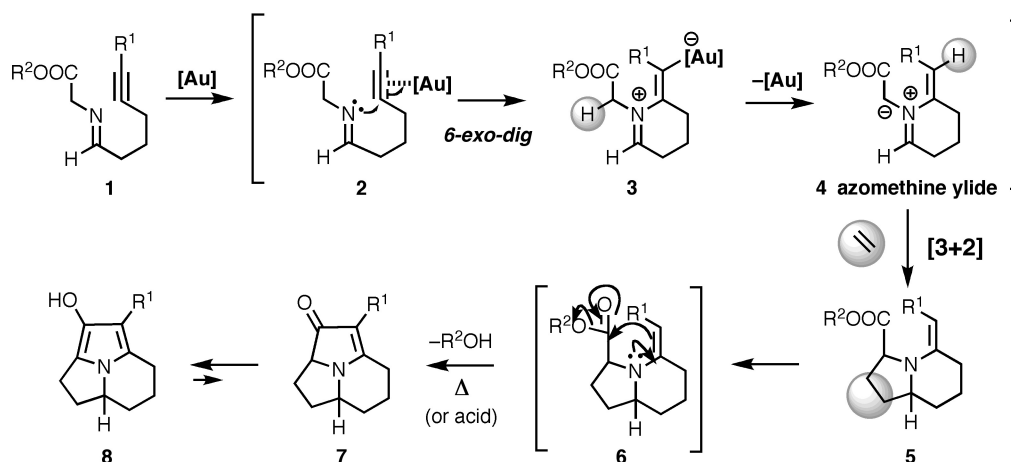


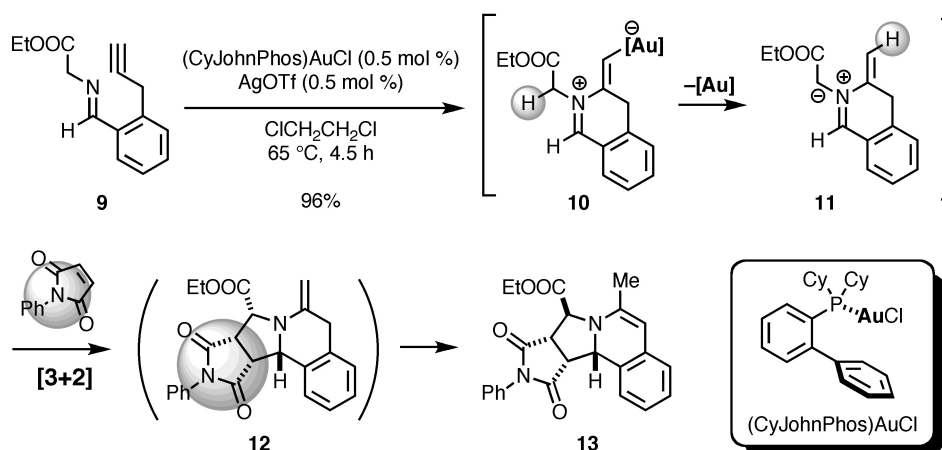
Fig. 1. Myrmicarin alkaloids.



Scheme 1. Working hypothesis.

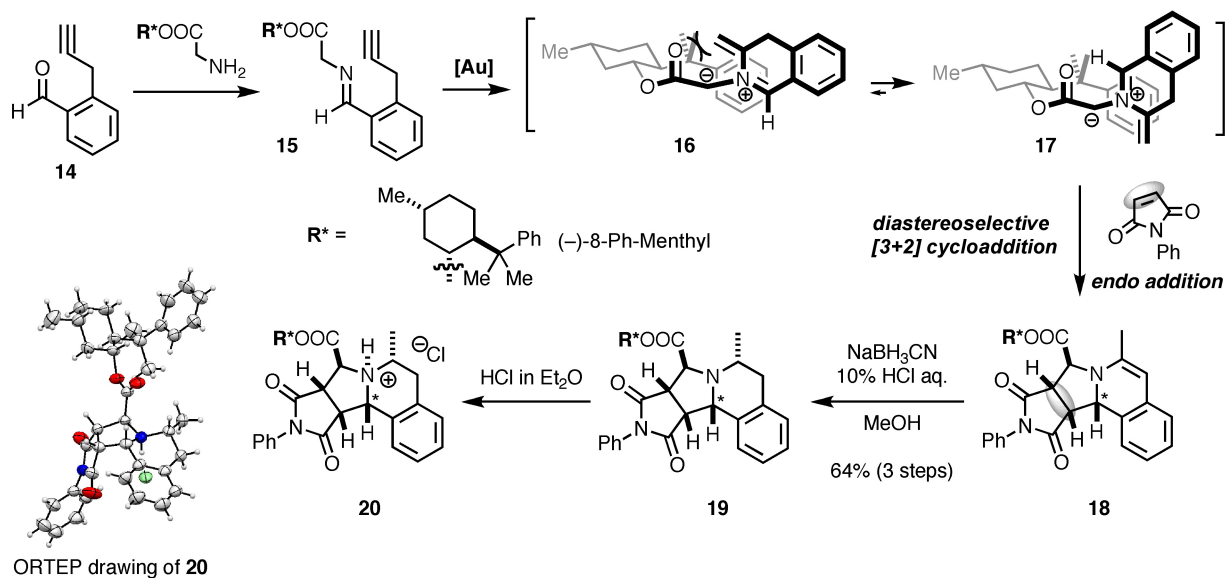
1. 分子内反応による連続反応の検討

容易に調製可能なモデル基質 **9** を用いた検討によって、金触媒によるアゾメチンイリドの発生と [3+2]環化付加反応およびエナミン環化反応が連続して進行するか否か、*N*-phenylmaleimide を親双極子剤として用いて検討を行った。その結果、アゾメチンイリド **11** の形成と [3+2]環化付加反応には、かさ高い CyJohnPhos を配位子として有する金触媒が有効であり、(CyJohnPhos)AuCl/AgOTf の触媒系では最大収率 96% という高い収率で成績体 **13** が得られることが分かった (Scheme 2)。これは当初期待していたエナミン環化前駆体として期待した **12** のオレフィン部が、芳香環との共役安定化によって異性化して生成したものであり、この経路のためにエナミン環化が進行しなかったものと推測された。



Scheme 2. Attempt on domino reaction triggered by intramolecular cyclization.

成績体 **13** の立体化学および立体選択性発現機構について確証を得るべく、不斉補助基として(-)-8-Ph-Menthyl 基を導入したイミノエステル **15** を用いた検討を行った (Scheme 3)。成績体 **18** そのものは結晶化しなかったものの、幸いなことに、**18** のエナミン部を還元し塩酸塩 **20** へと導くと良好な結晶が得られたため、その X 線結晶構造解析を行うことができた。この結果より、**18** の構造を明らかとすると同時に、本反応では親双極子剤がアゾメチンイリドに対して *endo* 付加することを明らかとすることができた。



Scheme 3. Diastereoselective domino reaction.

基質の適用範囲を調べた結果、以下のような連続環化反応成績体 **21–26** を得ることができた (Fig. 2). 内部アルキンにも本反応は適用可能であり、電子不足な親双極子剤を用いると良好な結果が得られることを見いだした。

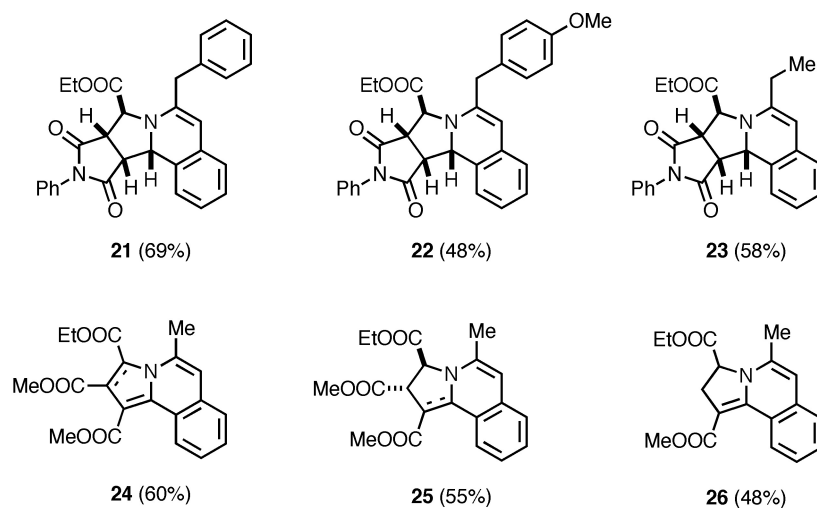


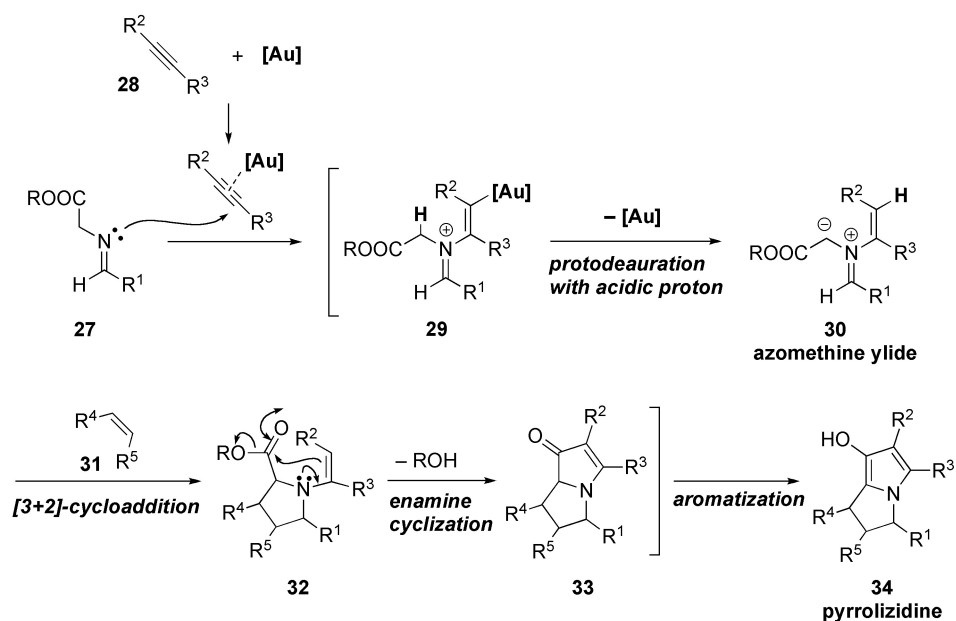
Fig. 2. Reaction scope.

しかし、更なるエナミン環化を経るピロール形成によるピロロインドリジンの構築には至らなかった。この原因として、エナミン環化前駆体の異性化が考えられたため、これを排除した反応系を設計し、検討する必要に迫られた。

2. 分子間反応によるエナミン環化反応の検討⁷⁾

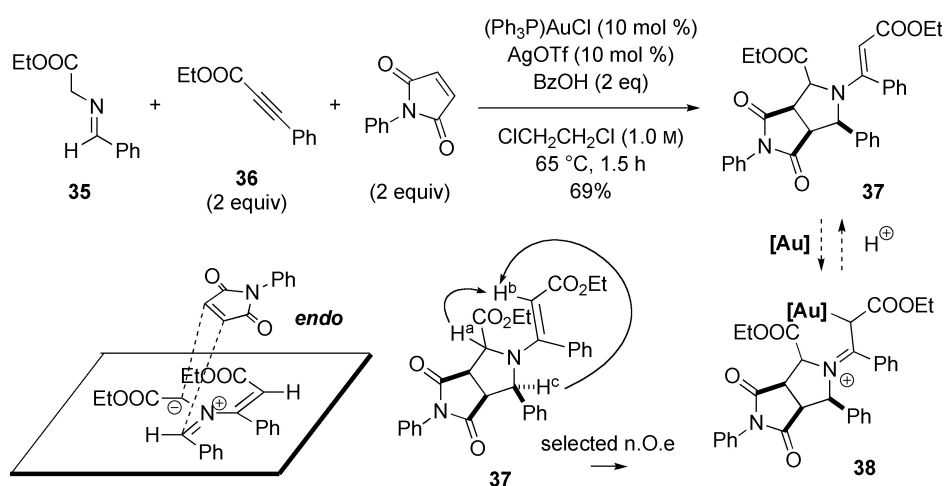
ピロール構築の段階に焦点を当てるべく、イミノエステル **27**、アルキン **28** および親双極子剤 **31** の間での分子間三成分連結型の反応を試みることとし、検討を行った (Scheme 4)。以下の作業仮説通りに分子間反応に拡張できれば、**32** のエナミン部の異性化が進行した場合でも C–N 結合は回転可能なため、望むエナミン環化について条件の精査が

十分に可能であると予想した。また、多成分連結型反応によって多様なピロリチジン **34** を簡便に構築することができれば、創薬研究においても意義があると考えた。



Scheme 4. Working hypothesis for three-component domino reaction.

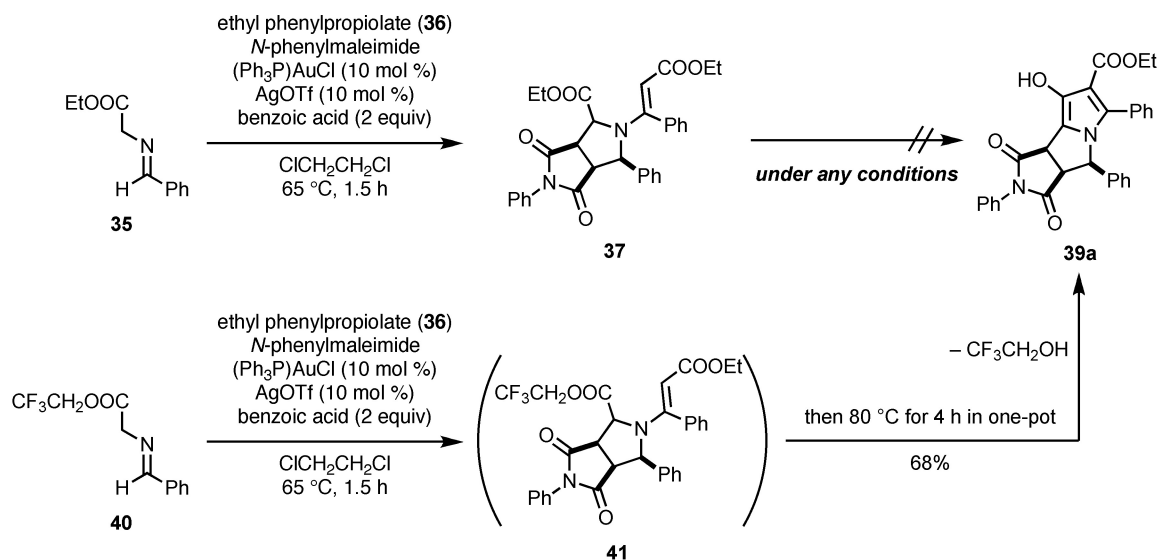
検討の結果、イミノエステルとしてエチルエステル **35** を用いると、分子内反応の際と同様にアズメチンイリドの形成と [3+2]-環化付加反応までで反応が停止した成績体 **37** が得られることが分かった (Scheme 5)。さらに条件を精査した結果、Brønsted 酸の添加が効果的であることが判明した。これは、成績体 **37** のエナミン部が金触媒を攻撃して生じた触媒サイクルを阻害するビニル金錯体 **38** の生成を抑制する、もしくは **38** からの金触媒の再生を促す効果があるためであると推測している。



Scheme 5. Three-component coupling reaction triggered by a gold catalyst.

得られた成績体 **37** に対して酸性条件、塩基性条件、加熱条件等、種々の条件下にてエナミン環化反応を試みたが、所望のピロール形成は進行せず、**39a** は観察されなかった。そこで、求電子部位となるエステル部の活性化を目的に種

々のイミノエステルについて検討を行った結果, 電子求引性のトリフルオロエチルエステルが所望のピロール構築に最適であることを見いだした (Scheme 6). 即ち, 金触媒存在下, イミノエステル **40** の第一段階の反応による **41** の生成を確認した後に昇温することで, ワンポットで **39a** へと変換されることを見だし, アゾメチンイリド形成-[3+2]-環化付加反応-エナミン環化反応が可能であることを明らかとした. また, この多成分連結型の反応は, 多様な誘導体合成に展開可能であることも明らかとすることができた (Fig. 3).



Scheme 6. Successful transformation into hydroxypyrrole.

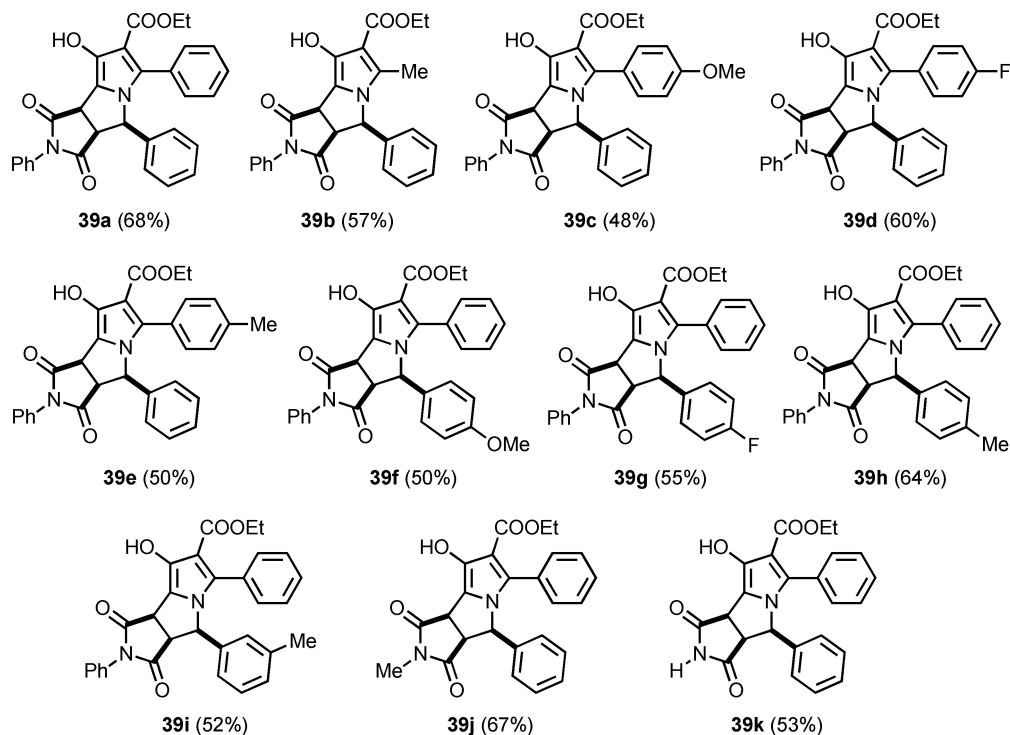
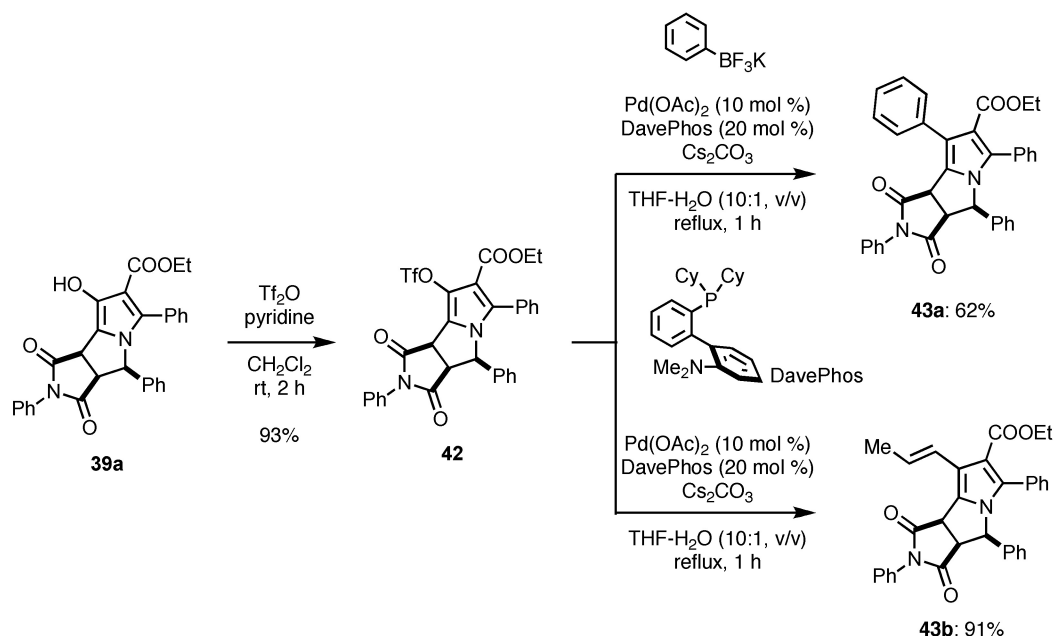


Fig. 3. Pyrrolizidines obtained by the domino reaction.

さらに、ミルミカリン類合成の終盤において要求される炭素鎖の導入について情報を得るべく、成績体 **39a** のヒドロキシピロール構造を足がかりにピロールトリフレート **42** へと導き、パラジウム触媒を用いた種々のカップリング反応について検討を行った (Scheme 7)。根岸カップリングや Stille カップリングでは目的とした置換基導入を行うことはできなかったが、鈴木-宮浦カップリングが適用可能であることを見だし、フェニル基を導入した **43a** および 2-プロペニル基を導入した **43b** を得ることに成功した。



Scheme 7. Derivatization of pyrrolizidine **39a**.

現在、これまでの知見を基盤としてミルミカリン類の短行程合成の基質について設計を見直し、全合成の検討を進めているところである。

共同研究者

本研究の共同研究者は、富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）の松谷裕二教授、保志場友哉修士、山本のぞみ修士、富永大介学士である。最後に、本研究に対し多大なるご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝致します。

文 献

- 1) Schröder, F., Franke, S., Francke, W., Baumann, H., Kaib, M., Pasteels, J. M. & Daloze, D. : A new family of tricyclic alkaloids from *Myrmecaria* ants. *Tetrahedron*, **52** : 13539-13546, 1996.
- 2) Ondrus, A. E. & Movassaghi, M. : Total synthesis and study of myrmecarin alkaloids. *Chem. Commun.*, 4151-4165, 2009.
- 3) Snyder, S. A., ElSohly, A. M. & Kontes, F. : Synthetic and theoretical investigations of myrmecarin biosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49** : 9693-9698, 2010.
- 4) Dorel, R. & Echavarren, A. M. : Gold (I)-catalyzed activation of alkynes for the construction of molecular complexity. *Chem. Rev.*, **115** : 9028-9072, 2015.
- 5) Fürstner, A. : From understanding to prediction: Gold- and platinum-based π -acid catalysis for target oriented synthesis. *Acc. Chem. Res.*, **47** : 925-938, 2014.
- 6) Zhang, Y., Luo, T. & Yang, Z. : Strategic innovation in the total synthesis of complex natural products using gold catalysis. *Nat. Prod. Rep.*, **31** : 489-503, 2014.
- 7) Sugimoto, K., Yamamoto, N., Tominaga, D. & Matsuya, Y. : Three-component domino process for the pyrrolizine skeleton *via* [3+2]-cycloaddition-enamine cyclization triggered by a gold catalyst. *Org. Lett.*, **17** : 1320-1323, 2015.