

105. 複雑縮環系アルカロイド・コムネシン類の不斉全合成

塚野 千尋

京都大学 大学院薬学研究科 薬品分子化学分野

Key words : アルカロイド, コムネシン, オーランチオクラビン, 不斉全合成, 酸化的転位

緒言

インドールアルカロイドはしばしば複雑な縮環構造を有することに加えて、抗腫瘍活性など有用な生物活性を示すため、化学者だけでなく、薬理学者など多くの研究者により注目されている。近年、インドール環2位が窒素置換された複雑縮環系アルカロイドが多数報告されており、天然からの供給量の希少性もあいまって、化学者からは特にその合成法の開発が注目されている。

コムネシン類は海洋性藻類 *Enteromorpha intestinalis* の表面に生息する糸状菌 *Penicillium sp.* から沼田らにより1993年に単離された複雑な縮環構造を有するインドールアルカロイドであり、これまでに8種類の類縁体が知られている。NMR および精密質量分析を含む各種スペクトルの解析によりその構造は明らかにされており、二つのビスアミナル構造や二つの連続する四級炭素を含む七環性骨格を有する点が特徴的である。生物活性については、*in vitro* でマウスリンパ腫細胞 P388 (A, B: ED₅₀ = 3.5 and 0.45 μg/mL)、大腸ガン細胞 LoVo、ヒト口腔癌由来細胞 KB に中程度の細胞毒性を示すことが報告されているが、詳細な細胞毒性発現機構は明らかにされていない。これは天然からの試料供給が限られていることに加えて、複雑な構造をもつ天然物の誘導化が困難であるためである。

我々は本化合物の全合成は、天然物自体の試料供給、新規反応の開発の契機となるだけでなく、生合成的な知見を得ることや構造活性相関による抗がん剤の新規シード化合物創製にもつながると期待してその全合成研究に着手した。今回、オーランチオクラビンの不斉全合成¹⁾、および、その合成中間体からコムネシンの五環性骨格の構築²⁾ に成功したので、以下その詳細を報告する。

方法

コムネシン類 (図1) のラセミ全合成の報告は、最も単純な構造を有するコムネシン F の三例 (Qin、Weinreb、Funk) がある。これら全合成ではインドールの分子内シクロプロパン化や Diels-Alder 反応を鍵反応として、7位の第四級炭素を構築している。不斉全合成については Ma によるコムネシン A, B, F の全合成が報告されているのみである。Ma らの合成ではオーランチオクラビン骨格を有する基質を用いて酸化的カップリングにより7位第四級炭素を構築している。コムネシン類はオーランチオクラビン (図1) と生合成的に関連性が指摘されており、Ma らの合成と関連ある酸化的カップリングにより7位の立体化学が構築されていると予測されている。

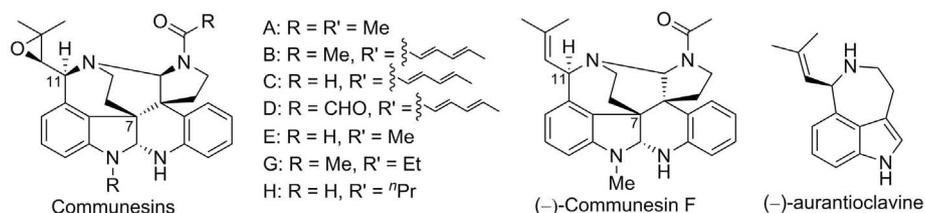
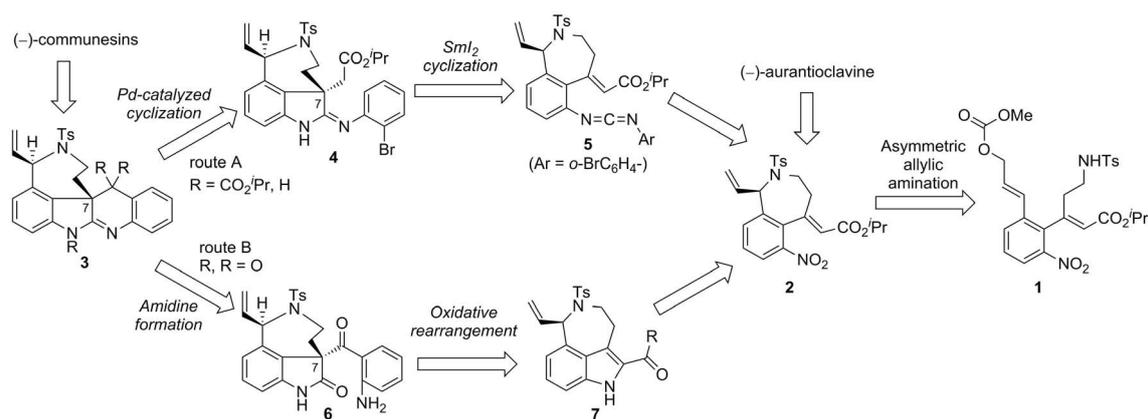


図1. コムネシン類とオーランチオクラビン

一方、オキシインドール関連天然物では生合成的な酸化転位による四級炭素構築が提唱されていることもある。今回我々はオーランチオクラビン不斉全合成し、さらにその中間体からオキシインドールへの酸化転位を経由してコムネシン類の第四級炭素と五環性骨格を構築することを目的とした。また、その合成経路からオキシインドールへの酸化転位を経由する生合成経路の妥当性を検証することを期待した。

これまでに報告されている(-)-オーランチオクラビンの不斉全合成では、含窒素七員環を構築する際にいずれも光学活性な原料を用いており、触媒によるエナンチオ選択的な環化反応で本骨格を構築した例はなかった。そこで我々はアリルカーボネート**1**のパラジウム触媒による不斉アリル位アミノ化でエナンチオ選択的に含窒素七員環**2**を構築することを計画した(Scheme 1)。化合物**2**は容易にオーランチオクラビンへ誘導可能と予測される。



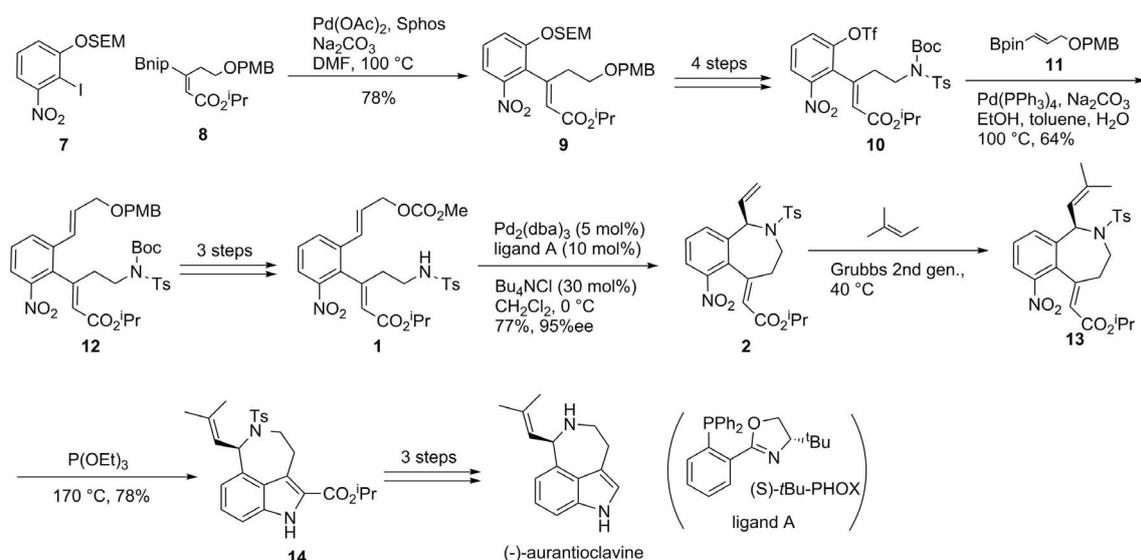
Scheme 1. オーランチオクラビンおよびコムネシン類の逆合成

また、我々はコムネシンと関連する骨格を持ちペロフォラミジンの合成を志向した2-イミノインドリンの合成法³⁾の開発やデハロペロフォラミジンの全合成⁴⁾を達成している。これら結果とオーランチオクラビンの不斉全合成をさらに展開してコムネシン類の骨格構築を立案した。すなわち、コムネシン類への誘導化が期待される五環性化合物**3**はパラジウム触媒による環化でアミジン**4**から合成する(Scheme 1, route A)。**4**は当研究室で開発したSmI₂を用いたアミジン合成法³⁾を利用してオーランチオクラビン合成中間体**2**からカルボジイミド**5**を経由して合成することとした。一方、中間体**2**よりケトン**7**へと変換後、酸化転位を経由して五環性化合物**3**へと誘導化する別ルートも計画した(route B)。特に後者のroute Bはオキシインドールの生合成を模した合成経路であり、コムネシンの生合成がオキシインドールを経由したものかの知見を得ることにつながると予想した。

結果および考察

1. (-)-オーランチオクラビンの不斉全合成¹⁾

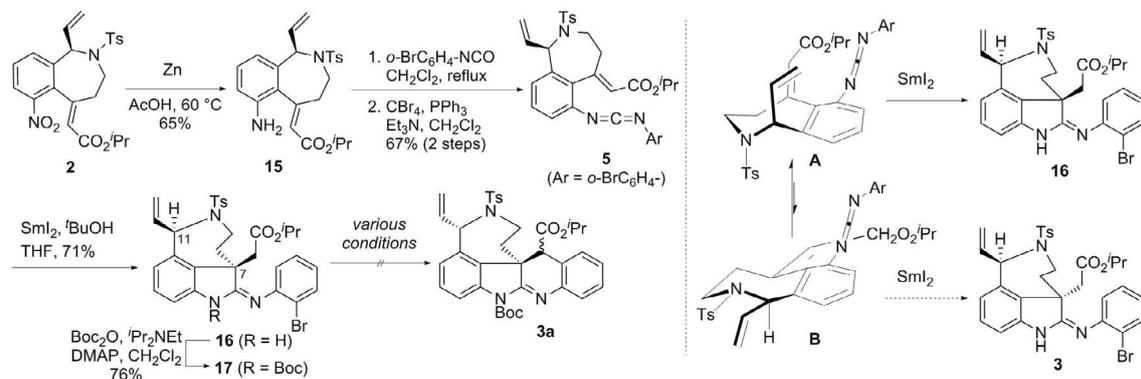
市販の原料より合成したヨードニトロベンゼン誘導体**7**とビニルボロン酸誘導体**8**を鈴木-宮浦カップリングにより連結して化合物**9**とした(Scheme 2)。保護基を変換してトリフラート体**10**とした後、ビニルボロン酸誘導体**11**と二度目の鈴木-宮浦カップリングで連結して化合物**12**を合成した。Boc基の導入、PMB基の除去とカーボネート化により、環化前駆体となるアリルカーボネート**1**を調製した。次に、**1**を用いて不斉アリル位アミノ化について反応条件を精査した。IrやRh触媒では良い結果を与えなかった。一方、Pd触媒とホスホーラアミダイトおよびホスフィンリガンドを含む種々の不斉リガンドを検討したところ、5 mol%のPd₂(dba)₃と10 mol%の*t*Bu-PHOX (ligand A)を用いた時に最も不斉収率が高い結果を与えた。添加物にBu₄NClを加えると反応は加速され、最終的に収率77%、95%eeで含窒素七員環化合物**2**を得ることに成功した。引き続き、クロスメタセシス反応により三置換オレフィンへと変換後、ニトロ基を加熱条件下P(OEt)₃で還元し、インドール環を構築して化合物**14**を合成した。脱炭酸とTs基の除去を含む3工程により(-)-オーランチオクラビンの不斉全合成を達成した。合成品の各種スペクトルデータは旋光度も含め過去の報告データと完全に一致した。合成品の旋光度が天然物のものと一致したことから、不斉アリル位アミノ化で構築した不斉炭素の絶対立体配置は7*R*であると決定した。



Scheme 2. オーランチオクラビンの不斉全合成

2. SmI₂ 環化を鍵としたコムネシン類の五環性骨格構築の検討²⁾

(-) - オーランチオクラビンの不斉全合成を達成したので (Scheme 2)、その合成経路を用いてコムネシン類の五環性骨格構築を検討した。まず、SmI₂ を用いた還元的環化反応による四級炭素構築とエノラートを介した Pd 触媒による分子内環化反応を試みた (Scheme 1、route A)。オーランチオクラビン合成の中間体 **2** のニトロ基を還元し、2 工程を経てカルボジイミド **5** を合成した (Scheme 3)。

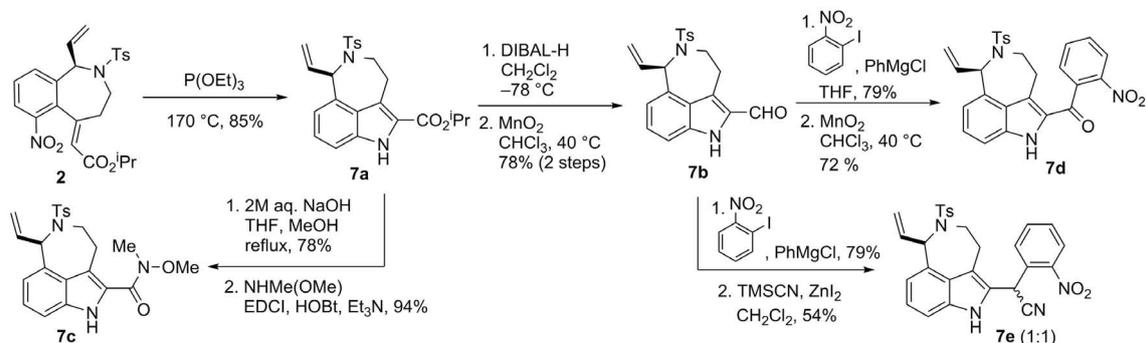


Scheme 3. SmI₂ 環化によるアミジン環形成と Pd 触媒反応による環化の試み

この **5** に対して SmI₂ を室温で滴下したところ、ジアステレオ選択的に反応が進行し、良好な収率でアミジン **16** が得られた。アミジンの一方のインドール窒素を選択的に Boc 基で保護し、得られた **17** の NOESY スペクトルを測定したところ、予想に反し、7 位四級炭素は望みとは逆の絶対立体配置であった。これは SmI₂ 環化におけるアミジンの配座が **B** よりも **A** の方がビニル基と Ts 基の立体反発を避ける形で安定になったためと説明できる (Scheme 3 右)。引き続き **18** よりエノラートを介した Pd 触媒による分子内環化を種々検討したが、目的の五環性化合物 **3a** は全く得られなかった。本反応が進行しなかった理由について、反応点近傍が立体的に嵩高いためと考察した。

3. 酸化的転位を鍵としたコムネシン類の五環性骨格構築²⁾

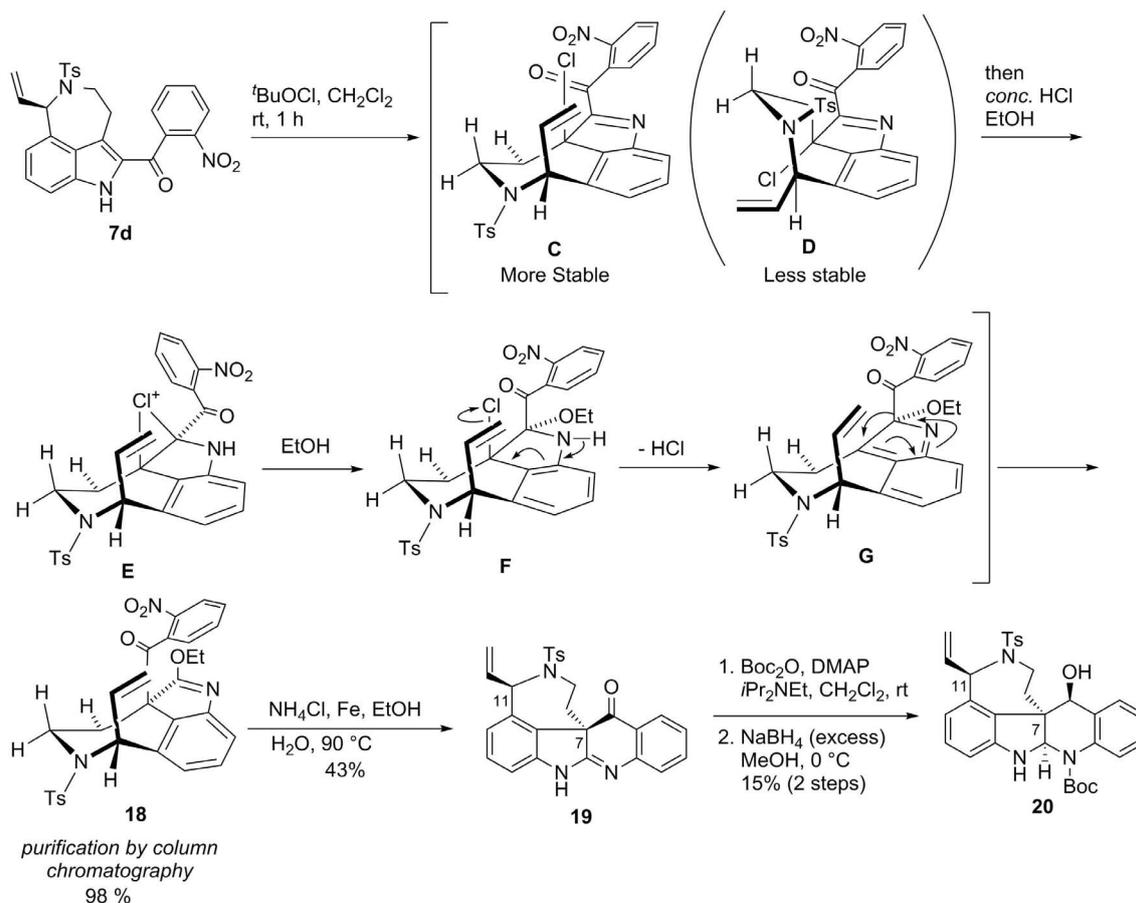
先の経路では五環性骨格の構築が困難であったため、次に酸化的転位と続く環化を検討することとした (Scheme 1、route B)。化合物 **2** よりアルデヒド、エステル、フェニルケトン、Weinreb アミド等を有する化合物 **7a-7e** を合成した (Scheme 4)。



Scheme 4. 酸化的転位の基質合成

次にこれら化合物 **7a-7e** を *t*BuOCl と濃塩酸で処理して酸化的転位を試みた。アルデヒドを有する基質 **7b** の場合、3 位にアルデヒドが転位した化合物は全く得られず、ホルミル基が脱離したオキシインドールが生じるのみであった。一方、エステル、Weinreb アミド、ケトン等を有する基質 **7a**, **7c**, **7d** の場合は、円滑に転位が進行して目的物であるオキシインドールをそれぞれ 54 %、62 %、88 % 収率で得た。カルボニル基は転位反応に必須であり、シアノ基を有する化合物 **7e** では環化反応は進行せず、複雑な混合物を与えた。オキシインドールの 7 位炭素の相対立体配置を決定するのは困難であったため、環化後に決定することとした。

Weinreb アミド体 **7c** 由来のオキシインドールに対するアリール基の導入、および、ニトロフェニルケトン **7d** 由来のオキシインドールのニトロ基の還元を試みたが、逆アルドール型反応が起きて C7-C8 結合が切断された化合物が得られるのみであった。そこでこの副反応を抑制するため、反応中間体として想定される化合物 **18** を単離し、ニトロ基の還元と環化を試みた。**7d** を *t*BuOCl で処理して 3-クロロインドレニン系中で発生させた後、ごく少量の塩酸を滴下すると酸化的転位が進行し、化合物 **18** を生じた (Scheme 5)。**18** は予想に反してある程度安定であった。続いて鉄と塩化アンモニウムで処理してニトロ基を還元すると、分子内環化が一挙に進行し、五環性化合物 **19** を 43 % 収率で得た。五環性骨格の構築に成功したので **19** の相対立体配置を確定するため、**20** へと誘導化後、NOESY スペクトルを測定した。しかしながら、7 位の相対立体配置は望みの立体配置と逆であった。これはインドールから酸化して生じる中間体 **C** の配座が **D** より安定であるためと推測された。以上の結果より、インドールの酸化的転位で生じる化合物は望みとは異なるジアステレオマーであり、生合成的にもオーランチオクラビンの骨格形成後にオキシインドールへの酸化的転位を経由してコムネシンが生成している可能性は低いと予想される。



Scheme 5. コムネシン類の五環性骨格構築

共同研究者

本研究の共同研究者は、京都大学大学院薬学研究科の竹本佳司である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

文献

- 1) Suetsugu S, Nishiguchi H, Tsukano C, Takemoto Y. Asymmetric synthesis of (-)-aurantioclavine via palladium-catalyzed intramolecular allylic amination. *Org Lett.* 2014;16(3):996-9. DOI: 10.1021/ol4037314. Epub 2014 Jan 24. PMID:24460216
- 2) Suetsugu S, Tsukano C, Takemoto Y, Synthetic Studies towards Communesins: Diastereoselective Oxidative Rearrangement of Aurantioclavine Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 2016;2016(1):108-115. DOI: 10.1002/ejoc.201501194
- 3) Ishida T, Tsukano C, Takemoto Y, Synthesis of 2-Iminoinolines via Samarium Diiodide Mediated Reductive Cyclization of Carbodiimides. *Chem. Lett.*, 2012;41(1):44-46. DOI:10.1246/cl.2012.44
- 4) Ishida T, Ikota H, Kurahashi K, Tsukano C, Takemoto Y. Dearomatizing conjugate addition to quinolinyl amidines for the synthesis of dehaloperophoramidine through tandem arylation and allylation. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2013;52(39):10204-7. DOI: 10.1002/anie.201305581. Epub 2013 Aug 9. PMID:23934788