

85. 創薬を指向した生物活性アルカロイドの全合成研究

大野 浩章

京都大学 大学院薬学研究科 薬品有機製造学分野

Key words : アルカロイド, 全合成, 連続反応, 金触媒, 創薬

緒 言

近年の創薬研究において、単純な構造を有する合成容易な化合物からヒット化合物を見出すことが益々困難になっているため、天然物型の複雑な基本骨格を有する化合物の重要性が再認識されている。天然物やその誘導体は古くから創薬研究の重要な役割を担ってきたが、複雑な基本骨格を有する天然物型化合物を創薬研究に利用することには大きな制限がある。これは、複雑な天然物骨格の構築に多段階を要するため、関連天然物を出発原料として用いる半合成を利用する場合が多いことに起因する。我々は、ドラッグライクな天然物型複素環化合物を多連続反応により一挙に構築し、多様性指向型合成に展開することができれば、化合物ライブラリーのヒット率を向上させる上で極めて有効であると考えている。本研究においては、天然物型ドラッグライク化合物を簡便に合成する革新的な天然物骨格一挙構築反応の開発と応用について検討を行い、以下に示す研究成果を得た。

方 法

本研究では、独自のノウハウを有する金触媒連続環化反応を利用して、生物活性アルカロイドに広く存在する多環式インドール骨格を一挙に構築する反応の開発と全合成展開を実施し、アルカロイド型化合物をリードとする創薬展開を行うための基盤構築を行った。

結果および考察

1. ディクチオデンドリン類の全合成¹⁾

ディクチオデンドリン類はテロメラーゼ阻害活性や BACE1 阻害活性を有するインドールアルカロイドである (図 1)。すでに全合成が報告されているが、基本骨格であるピロロカルバゾールを構築してから置換基を導入する多様性指向型合成経路は開発されていなかった。

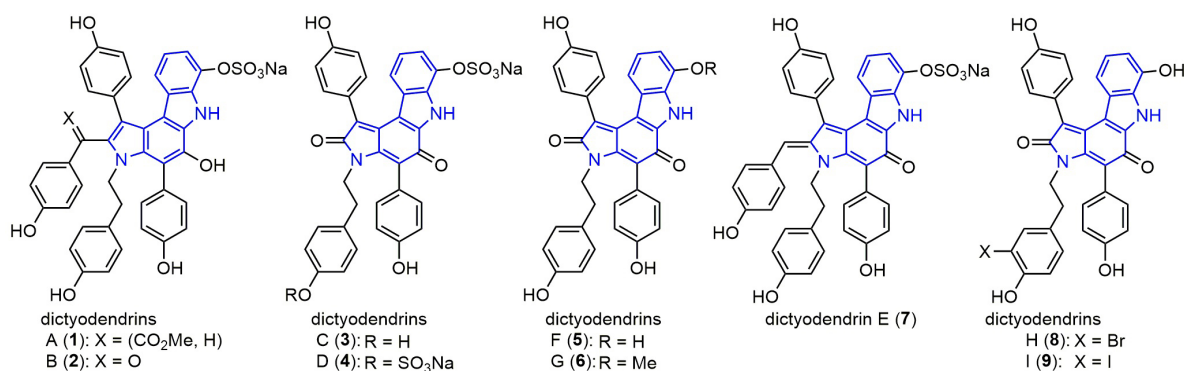
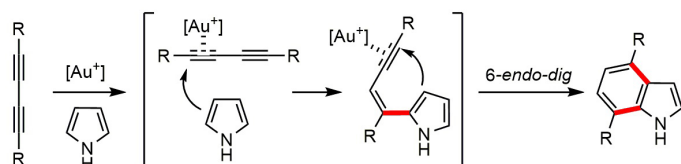


図 1. ディクチオデンドリン類の構造

当研究室では以前の研究において、共役ジインとピロールの [4 + 2] 型環化付加反応による 4,7-二置換インドールの合成法を開発している (図 2 上) ²⁾。本研究ではこの反応をさらに発展させ、分子内にアジド部分を有する基質を用いた連続環化反応によるピロロカルバゾール骨格構築反応をデザインした。すなわち、金触媒によってアルキン部位が活性化された **10** の分子内反応によって、インドール骨格を有する金カルベノイド **A** が生成し、引き続きピロールによる分子間・分子内反応が連続的に進行することによって、一挙にピロロカルバゾール骨格を構築できることを期待した (図 2 下)。本戦略の課題は、分子間反応における位置選択性の制御である。すなわち、ディクチオデンドリンの中心骨格に相当する **12** を得るためには、C-H 挿入反応がピロールの 3 位において選択的に進行する必要がある。

以前の研究



本研究

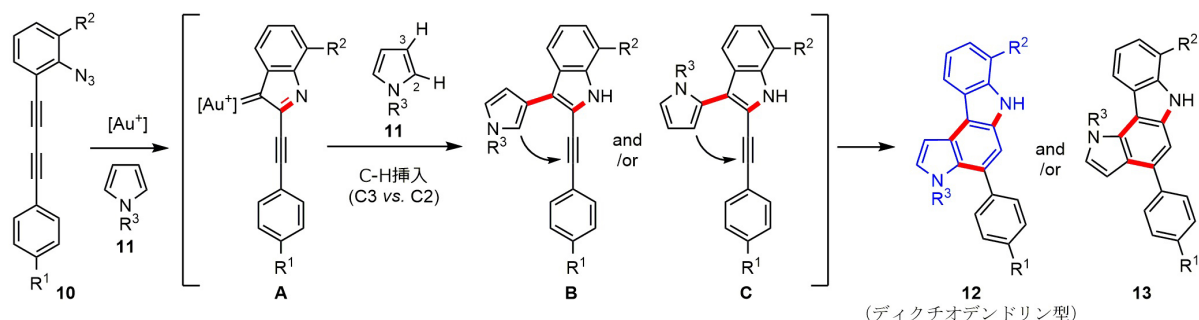


図 2. 金触媒を用いた [4 + 2] 型環化反応によるピロロカルバゾールの合成

実際の合成を図 3 に示す。基質となる共役ジイン **10** は、アルキニルアニリン誘導体 **14** とプロモアルキン **15** のカップリング反応とアミノ基のアジド化により合成した。金触媒を用いたピロールとの連続環化反応を種々検討した結果、フェノール性水酸基の保護基として *t*Bu 基とメチル基を有する **10a** に対して、触媒量の BrettPhosAu(MeCN)SbF₆ 存在下 Boc ピロール **11a** を作用させると、目的の反応が良好に進行し、チオデンドリン型のピロロカルバゾール異性体 **12a** が優先的に得られることを見出した (**12a** : **13a** = 84 : 16,79%)。

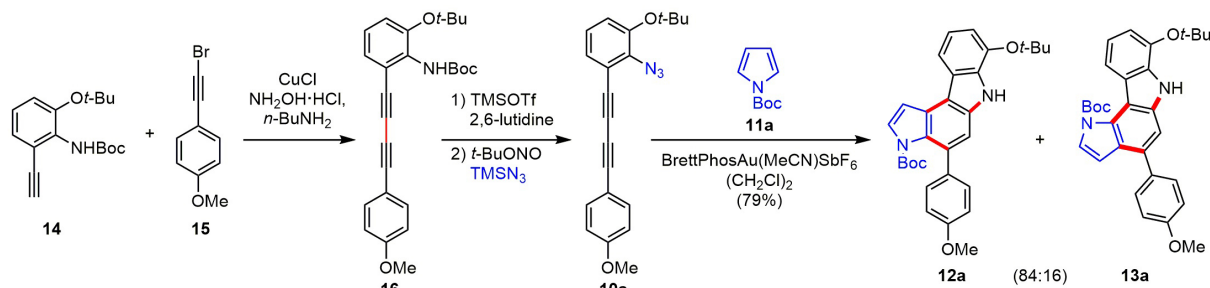


図 3. 環化前駆体の合成と金触媒環化反応

引き続き、ディクチオデンドリン C および F の全合成を行った (図 4)。ピロロカルバゾール **12a** の Boc 基を除去して得られた **17** に対して、NBS による C1 位のプロモ化、プロモアルカン **18** を用いた N-アルキル化、**19** を用いた鈴木・宮浦カップリングによるアニシル基の導入を行い、1 位と 3 位の所望の置換基を有する **20** に変換した。引き続き、2 当量の NBS を用いたジプロモ化とパラジウム触媒を用いた C2 位選択的脱プロモ化、および Ullmann カップリング条件下におけるメトキシ基の導入を行うことで既知の合成中間体 **23** へと変換し、ディクチオデンドリン C **3** の形式全合成を完了した。さらに **23** の脱保護と空気酸化により、ディクチオデンドリン F **5** の全合成を達成した。

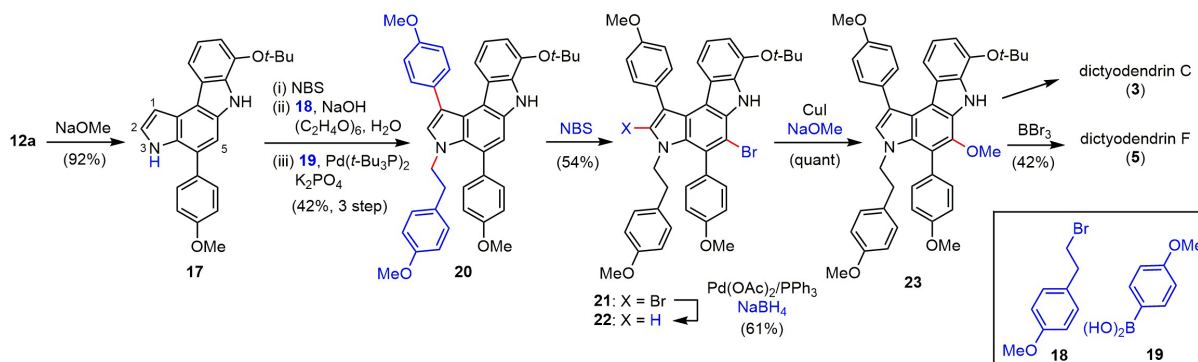


図 4. ディクチオデンドリン C および F の全合成

ディクチオデンドリン B および E の全合成は以下のように行った (図 5)。1,3-二置換体 **20** に対して 1 当量の NBS を作用させることでプロモ体 **24** を得た。C2 位へのアシル基の導入は、**24** のハロゲン-リチウム交換反応、*p*-アニスアルデヒドへの付加、および TPAP 酸化により行った。引き続き、5 位選択的プロモ化と Ullmann カップリングによるメトキシ基の導入を経て、既知のディクチオデンドリン E 合成中間体である **28** を得た。さらに、フェノール性水酸基の修飾によりディクチオデンドリン B の全合成を達成した。以上のように、ピロロカルバゾール骨格の簡便合成法の開発とディクチオデンドリン類への変換法を確立することができた。

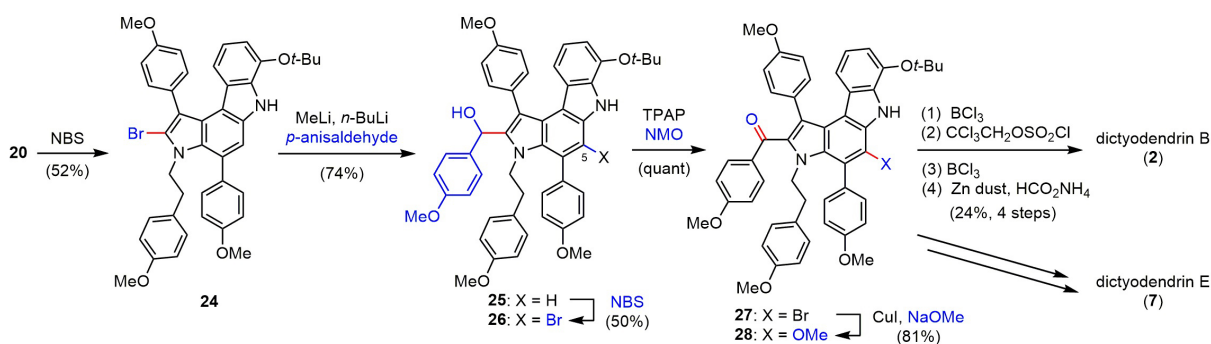


図 5. ディクチオデンドリン B および E の全合成

2. ストリクタミンの合成研究³⁾

ストリクタミン **29** は、1966 年に単離されたアクアミリンアルカロイドであり (図 6)、モノアミノオキシダーゼ阻害活性を有することが報告されている。特徴的なカゴ型構造を有する五環性インドリン骨格を有することから、多くの合成グループがストリクタミンの合成研究に取り組んできた。しかしながら、2016 年に Garg らが不斉全合成を報告する

まで、50 年間に渡り全合成は報告されていなかった。その後の 1 年間で、我々の形式全合成を含めて 5 つの全合成・形式合成が報告されたことから、ストリクタミンの合成研究が世界中で活発に行われてきたことは明白である。

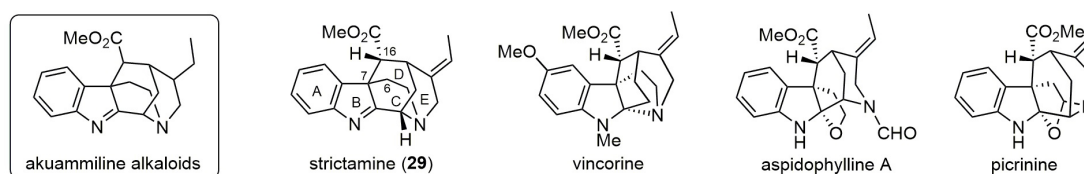


図 6. 代表的なアクアミリンアルカロイドの構造

我々は、プロパルギル基を有するラセミ体のテトラヒドロ- β -カルボリン誘導体 **31** に金触媒を作用させると、ストリクタミン **29** の基本骨格を有する四環性インドレニン **32** を効率的に構築できることを見出し、 $(\pm)$ -**29** の形式全合成に成功した (図 7)。本合成法は C7-C16 結合の形成による D 環構築を合成終盤に行う点で、報告された合成戦略とは全く異なる。

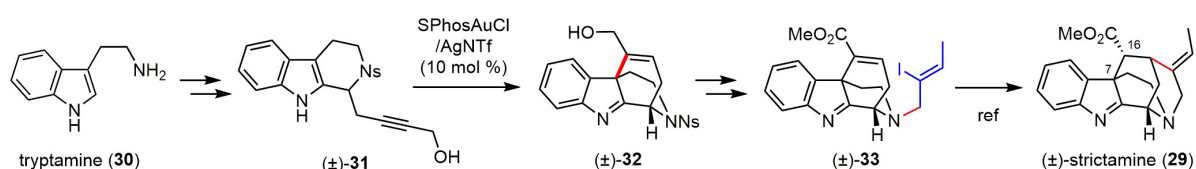


図 7. ストリクタミンのラセミ形式全合成

引き続き、ストリクタミンの不斉全合成を検討した (図 8)。キラルな *p*-トリルスルフィニル基を導入したトリプタミン誘導体 **34** に対して Pictet-Spengler 反応を行うことで、ジアステレオ選択的にヒドロキシエチル基を有するテトラヒドロ- β -カルボリン誘導体 **35a** を得た。ジアステレオマーの分離とアルキン部の構築、およびホルムアルデヒドを用いた増炭反応を経て、環化前駆体 **38** の光学活性体を得た。引き続き、鍵反応である金触媒環化反応による D 環の構築と窒素原子上の修飾を経て、光学活性な既知の前駆体 **33** を取得し、ストリクタミンの不斉形式全合成を達成した。

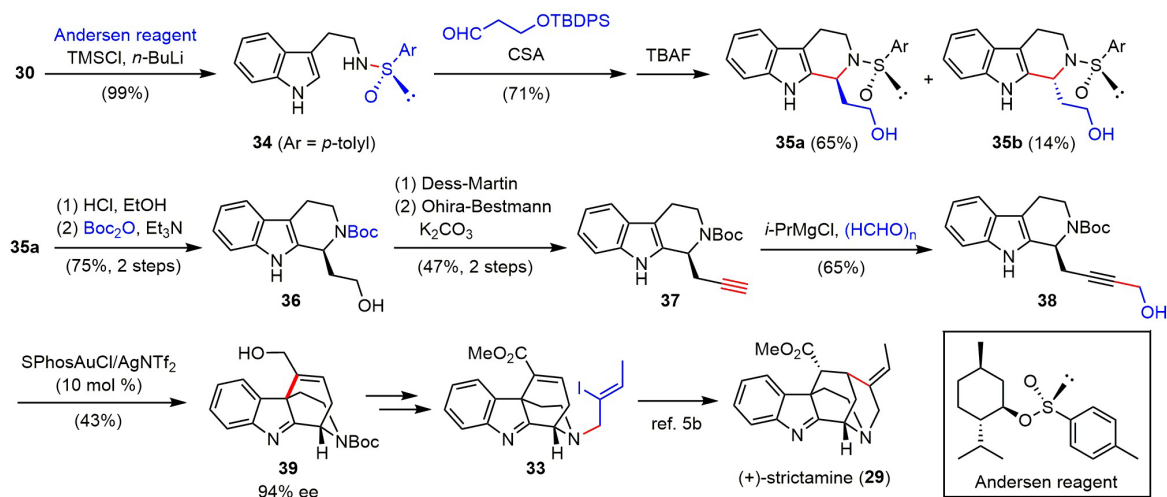


図 8. ストリクタミンの不斉形式全合成

共同研究者

本研究は、京都大学大学院薬学研究科ケモゲノミクス・薬品有機製造学分野において行われたものであり、日夜実験に励んでくれた大学院生および研究員諸氏の努力の賜物である。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) Matsuoka J, Matsuda Y, Kawada Y, Oishi S, Ohno H. Total Synthesis of Dictyodendrins by the Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Conjugated Diynes with Pyrroles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017;56(26):7444. doi: 10.1002/anie.201703279. PubMed PMID: 28561942.
- 2) Matsuda Y, Naoe S, Oishi S, Fujii N, Ohno H. *Chem. Eur. J.* 2015;21(4):1463–7. doi: 10.1002/chem.201405903. PubMed PMID: 25447042.
- 3) Nishiyama D, Ohara A, Chiba H, Kumagai H, Oishi S, Fujii N, Ohno H. Formal Total Synthesis of (±)-Strictamine Based on a Gold-Catalyzed Cyclization. *Org. Lett.* 2016;18(7):1670. doi: 10.1021/acs.orglett.6b00536. PubMed PMID: 27011119.