87. ドラグマシジン E の全合成を基盤とした医薬化学研究

根本 哲宏

千葉大学 大学院薬学研究院 薬化学研究室

Key words:インドールアルカロイド,パラジウム触媒,カスケード反応,全合成

緒言

インドールの 3.4 位から 6-8 員環が縮環した有機分子には、強力な生物活性を示すものが数多く存在する。従って、 本骨格を基盤とした合成分子群をもとに新たな創薬シーズを探索する研究方針は妥当性の高い研究戦略と言える。し かしながら、入手容易な基質から短工程で構築可能、幅広い縮環サイズに対応可能、の2条件を満たした本骨格の実践 的合成法は開発されておらず、極めて有用な医薬資源分子群を創薬化学研究に十分活用しきれていないのが現状であっ た。我々は最近、アレンユニットを連結したメタ置換ヨウ化アリール誘導体の Pd 触媒による Heck 挿入-アリル位ア ミノ化カスケードを利用した3環性 3-アルキリデンインドレニン類の合成法開発に成功し、その異性化により 3.4 位 中員環縮環インドール骨格の効率合成法開発に展開した<u>1</u>)。さらに、本手法を C-H カップリング型の反応へとバージ ョンアップできれば、方法論の直截性が格段に高まるものと考え検討を進めた結果、Pt 触媒を用いるカスケード環化 反応の開発にも成功した<u>2</u>)。今回、前者の手法を 3.4 位中員環縮環インドール骨格を有する天然物:ドラグマシジンE の合成研究に応用することで、開発手法の有用性の実証を目指した。

方法、結果および考察

ドラグマシジンEは南オーストラリア産海綿より単離されたインドールアルカロイドであり、セリン-スレオニン ホスファターゼ阻害作用を示すことが報告されている。特徴的な構造から幾つかの合成研究が報告されているが、全合 成は2011年にFeldmanらにより報告されたラセミ体合成1例のみとなっている<u>3</u>。私たちは、先に開発したPd触媒 を用いるカスケード環化反応によりドラグマシジンEの基盤骨格となる3.4位から7員環が縮環した骨格を構築可能 と考えた。そこで、本手法をベースとしたドラグマシジンEの主要骨格合成法の開発について検討した。

図1に合成計画を示す。ドラグマシジンE(1)の合成を行うにあたり、まずは主骨格ユニットの合成法確立を目指 すこととした。ジヒドロピラジノン環が縮環した主骨格部分の合成は、アジド型化合物Iより合成できると考え、この ものは Rh 触媒を用いる分子内アジリジン化とそれに続くアジリジン開環反応を用いることで化合物IIより合成でき ると考えた。II は化合物 III の酸化的異性化により合成できると考え、III は我々が開発した Pd 触媒を用いるカスケー ド環化反応を用いることで化合物 IV より合成可能と考えた。



図1. 合成計画

ドラグマシジンEの主骨格(赤色構造部分)合成に関しての逆合成解析。

実際の合成検討を図2に示す。合成は既知の化合物2より行うこととした。2とアレニルグリシン誘導体3との連結反応はカリウムへキサメチルジシラジド(KHMDS)を塩基として用いた場合に円滑に進行することがわかり、目的物4を91%収率にて得た。シッフ塩基ユニットを酸性条件にて除去したのち、得られたアミンをCbz基にて保護することで化合物5aへと変換した。得られた基質を用いてPd触媒を用いるカスケード環化反応の検討を行った。10 mol%のPd触媒、24 mol%のトリフェニルホスフィン、4 当量の炭酸カリウムの存在下、DMSO中、90℃にて反応を行った結果、目的の3環性化合物6aを72%収率にて得た。本反応はグラムスケールで行うことが可能であった。本反応の反応機構はHeck挿入によるpai-アリルパラジウム中間体の生成に続くアリル位アミノ化を経て進行しているが、2段階目の反応に関しては、通常のpai-アリルパラジウムの反応様式により進行しているのか、またはsigma-アリルパラジウム中間体を経たパラダサイクル中間体経由で進行しているのか、詳細が不明であった。この点に関して量子化学計算を活用した遷移状態の解析を行った結果、前者の反応機構が支持された。得られた化合物6を2.3-ジクロロ-5.6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)にて処理した結果、酸化的な異性化が進行し、ジエン型化合物7aへと高収率にて変換することが可能であった。本化合物のエステルユニットを水素化ホウ素リチウムを用いてアルコールへと還元したのち、カルバメート化を行うことで鍵工程となる分子内アジリジン化反応の基質8aへと誘導した。また同様の合成法を用いることでBoc型基質8bに関しても調製した。



図 2. カルバメート体の合成

化合物 **2**より Pd 触媒を用いるカスケード環化反応を含む7工程を経てカルバメート体8 を合成した。

得られた基質8を用いて Rh 触媒を用いる分子内アジリジン化と続くアジリジン開環反応を行った。Cbz 保護体8a を用いて分子内 Rh ナイトレノイド挿入によるアジリジン化反応の条件検討を行った。しかしながら、Rh₂ (OAc)₄ 触 媒、およびナイトレノイド種発生のための試薬として PhI (OAc)₂ の存在下、反応を行った結果、目的のアジリジン体 は得られず、反応系中で発生したアセテートアニオンによるアジリジンの開環が起こった9a が主生成物として得られ ることがわかった。そこで、Rh 触媒種、溶媒、触媒量、反応温度について詳細な検討を行った結果、触媒として1 mol %の Rh₂ (esp)₂ 錯体の存在下、塩化メチレン中 40℃にて 20 時間攪拌することにより 66%の収率にて分子内アミノアセ トキシ化反応が進行した生成物 9a を与えた。本反応は 500 mg スケールで行った場合にも同様の収率にて目的物が得 られた。さらに、同様の反応条件下、Boc 保護体基質8b を用いて分子内アミノアセトキシ化反応を行った場合にも 67%の収率にて目的物 9b を得た。



図 3. 分子内アミノアセトキシ化反応 8a および 8b に対する Rh 触媒を用いた分子内アミノアセトキシ化反応を利用した 9a およ び 9b の合成。

続いてジヒドロピラジノン環構築について検討した。まず、基質 9a および 9b に対してアセチル基を脱保護したの ち、ジフェニルリン酸アジド (DPPA) によるアルコールからアジドへの変換を行った。しかし、いずれの基質におい ても反応は進行するものの、いずれの原料を用いた場合にも高温条件を要し反応性が低かった。本結果は、環状カルバ メート部位の立体障害により起因するものと考えられた。なお、Boc 型基質 9b より誘導したアジド化体 10b の単結晶 X 線結晶構造解析により3連続不斉中心の相対立体配置を決定した。そこで、環状カルバメートを開環したあとでアジ ド基の導入を行うルートを検討した。Boc 型基質 9b のカルバメート窒素を Boc 化したのち、塩基処理を行ったとこ ろ、目的の開環体 11 は得られたものの低収率にとどまった。一方、Cbz 型基質 9a のカルバメート窒素を Boc 化した のち、塩基処理を行ったところ、カルバメート部分の開環により生じたアルコキシドの Cbz 部分への巻き込みが進行 し、5 員環スピロカルバメート体 12 が 65%の収率で得られることがわかった。得られた生成物は天然物骨格と類似し たものであることから、本合成研究のモデル中間体として適したものであると考えた。12 のアルコールのアジドへの 変換は DPPA を用いる条件にて円滑に進行し、化合物 13 を 84%の収率にて与えた。



図4. アジド基の導入

ラクタムの開環およびアジド基の導入の検討を行い、スピロカルバメート型化合物 13 へと 変換した。

最後にジヒドロピラジノン環の構築を行った。アジド基を亜鉛粉末を用いて還元したのち、酸クロリド 14 と反応さ せることで化合物 15 へと変換した。続いてインドール上の Ts 基を除去し 16 としたのち、トリフルオロ酢酸による処 理により化合物 17 へと変換した。最終的に 17 を DDQ にて処理することでジヒドロピラジノン型化合物 18 へと変換 した。これによりドラグマシジン E の主骨格の合成に成功した<u>4</u>)。



図 5. ドラグマシジン E の主骨格合成 ジヒドロピラジノン環の構築を経て、ドラグマシジン E の主骨格の合成法開発に成功した。

現在は、天然物が持つインドール7位のフェノール基を有する形でのドラグマシジンEの骨格構築に向け検討を継続している。また、Pd 触媒および Pt 触媒反応により得られる種々の 3.4 位中員環縮環インドール類を用いる抗腫瘍活性化合物のスクリーニングを行い、幾つかの誘導体において大腸がん、胃がん細胞に対する細胞増殖抑制活性を示す化合物を見出した。

共同研究者

本研究の共同研究者は、千葉大学大学院薬学研究院助教の原田慎吾博士、および同名誉教授の濱田康正博士である。 本稿を終えるにあたり、本研究にご支援を頂きました上原記念生命科学財団に感謝致します。

文 献

- Nakano S, Inoue N, Hamada Y, Nemoto T. Pd-Catalyzed Cascade Cyclization by Intramolecular Heck Insertion of an Allene-Allylic Aminaiton Sequence: Application to the Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles. Org. Lett. 2015; 17(11): 2622-2625. doi: 10.1021/acs.orglett.5b00973. PubMed PMID: 25990671.
- 2) Suzuki Y, Tanaka Y, Nakano S, Dodo K, Yoda N, Shinohara K, Kita K, Kaneda A, Sodeoka M, Hamada Y, Nemoto T. Platinum-Catalyzed Friedel-Crafts-Type C-H Coupling-Allylic Amination Cascade to Synthesize 3,4-Fused Tricyclic Indoles. Chem. Eur. J. 2016;22(13):4418-4421. doi: 10.1002/chem.201600375. PubMed PMID: 26833557.
- Feldman KS, Ngernmeesri P. Total Synthesis of (+/-)-Dragmacidin E. Org. Lett. 2011; 13(20): 5704-5707. doi: 10.1021/ol202535f. PubMed PMID: 21958431.
- 4) Inoue N, Nakano S, Harada S, Hamada Y, Nemoto T. Synthetic Study of Dragamcidin E: Construction of the Core Structure Using Pd-Catalyzed Cascade Cyclization and Rh-Catalyzed Aminoacetoxylation. J. Org. Chem. 2017; 82(5): 2787-2793. doi: 110.1021/acs.joc.7b00083. PubMed PMID: 28217992.