

117. 分子対称性を利用した縮環式アルカロイドの不斉合成

原田 慎吾

千葉大学 大学院薬学研究院 創薬科学講座 薬化学研究室

Key words : 金属カルベン, 分子対称性, アルカロイド, 不斉合成, 生物活性物質

緒言

窒素架橋構造を含む複雑縮環分子は、多様かつ有用な生物活性を示す化合物群である。故にこれらを合成標的として、新たな創薬リードを探索する研究方針は妥当性が高い研究戦略と言える。しかしながら本分子群を効率的かつ網羅的に合成する方法が確立されておらず、その開発が急務となっている。今回、我々は標的分子構造に潜在する対称性に着目した新しい合成アプローチを立案した。すなわち、独自に開発したアミド挿入反応による対称アザビシクロ環の構築と、その非対称化法を駆使して、本化合物群の効率的かつ分岐的な合成を行う。さらに本法を利用した生物活性化合物および類縁体の不斉全合成を目指して研究を行った。

Catharanthine は、キョウチクトウ科・ニチニチソウ属の植物から単離された五環式インドールアルカロイドであり、*Vindoline* とカップリングさせることで抗腫瘍活性を示す *Vinblastine* へと変換できることからその有用性は高い。しかし *Catharanthine* はニチニチソウの葉から乾燥重量換算で約 0.0003%しか得られず、天然からの安定的供給は困難である。人工合成の検討も行われてきたが、未だ触媒的不斉全合成は報告されていない。一方、当研究グループでは金属カルベン種の反応性解明と応用に関する研究を行っており [1]、アミド結合に対するカルベン挿入反応の開発 [2] に成功した。本挿入反応の特徴は、様々な架橋骨格の構築に適用可能な点である。今回我々は本法を用いて、*Catharanthine* に含まれるイソキヌクリジン環の合成を計画した。続いてキラル Bronsted 酸触媒を用いた不斉アシル化を行うことで、分子骨格の対称性を利用した *Catharanthine* の触媒的不斉全合成が可能となると期待して検討を開始した [3]。

方法

1. アミド挿入反応

当研究室で独自開発した $\text{Rh}_2(\text{NHC}(\text{O}i\text{Bu})_4)$ 触媒 (0.4 mol%) をジクロロメタン溶媒に溶解させた溶液に対して、ジアゾ基を有する第3級アミド誘導体のジクロロメタン溶液を滴下し、室温下で20分反応させた。その後反応溶液を -78°C に冷却して Diisobutylaluminium hydride (DIBALH) のヘキサン溶液を加えて、1時間反応させた。ロッシェル塩を含む水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、窒素渡環化合物を合成した。

2. エナンチオ選択的非対称化反応

キラル Bronsted 酸触媒 (5 mol%) と対称アミノジオール基質を溶解したトルエン溶液に対し、イソ酪酸無水物を加え 80°C で2日間反応させた。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、対応するモノエステルを得た。光学純度はキラル HPLC 測定により決定した。絶対立体配置は既知化合物へと誘導し、旋光度を比較することで決定した。

結果

1. アミド挿入反応による対称分子骨格の構築

本合成経路における鍵工程は二つあり、アミド挿入反応および非対称化反応である。それらを適用するための基質は以下のように合成した (図 1)。市販のイタコン酸ジメチル **1** とパラメトキシベンジルアミンを反応させ、ピロリドン骨格 (**2**) を構築した。次にカルベン前駆体であるジアゾ化合物 **4** へと変換した。合成した基質 **4** に対し、ロジウム触媒を用いたアミド挿入反応を適用した所、所望の **5** が反応系中で生成したものの、湿気に対し不安定であり取り扱いが困難であった。そこでアミド挿入反応後、ワンポットで DIBALH による立体選択的な還元を行うことで、対称なイソキヌクリジン誘導体 **6** を得ることに成功した。

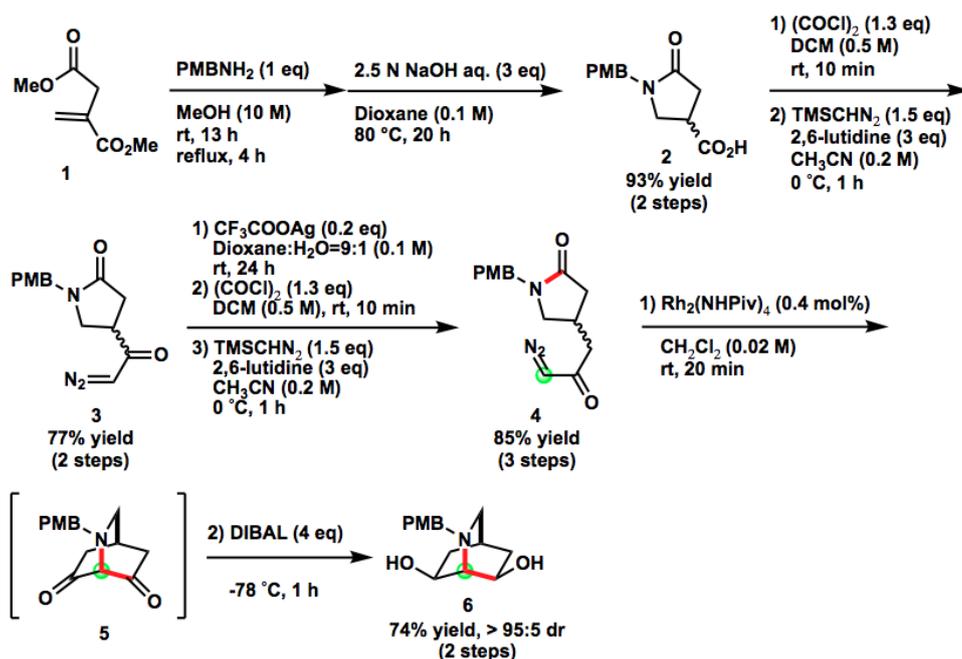


図 1. カルベン前駆体の合成とアミド挿入反応

分子対称性を有する 2-azabicyclo[2.2.2]octane 骨格を持つ分子の化学合成。カルベン前駆体 **4** の合成に工程数を有するものの、逆抽出等を行うことでカラムクロマトグラフィーによる精製は合計 2 回しか必要なく、グラムスケールでの合成も可能であった。

2. 非対称化反応

我々は以前、光学活性な Brønsted 酸触媒を用いた第二級アルコール類の速度論的光学分割法 [4] を開発した。本手法をアミド挿入反応により得られたメソ体 **6** の非対称化反応へと応用することにより、光学活性体への変換を検討した。(S)-TRIP 触媒を用いて反応を試みたが、不斉誘導は観測されなかった (図 2)。この原因として、基質が有する塩基性第三級アミンによる酸触媒の不活性化または分子内水素結合相互作用によるバックグラウンド反応の進行を想定した。それらを踏まえ、強力な電子求引性官能基であるノシル基を導入した基質 **8** に対し、(S)-NO₂-TRIP を用いる非対称化反応を行ったところ、高エナンチオ選択的に対応するモノエステル **9** を得ることができた。

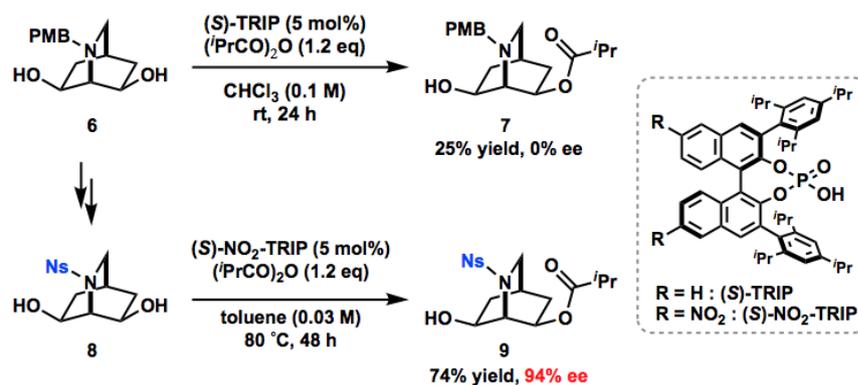


図 2. エナンチオ選択的不对称化反応

有機分子触媒を用いた不斉アシル化反応の検討を行った。ノシル基を持つ基質 **8** を加熱条件下、反応させると目的物が得られた。なお室温では反応が進行しない。

3. *Catharanthine* の既知中間体の不斉合成

上記で得られたキラルイソキヌクリジン誘導体 **9** から抗悪性腫瘍薬ビンブラスチンの合成前駆体である *Catharanthine* への変換を検討した (図 3)。まず Albright-Goldman 酸化を行うことでケトン **10** を合成し、トリフリル化に続く還元によりアルケン **12** へと変換した。その後、エステルを加水分解して、酸化、ノシル基を脱保護、インドール部位を導入した。分子内七員環形成反応は、化学量論量のパラジウム試薬を用いることでほぼ定量的に進行し、カタランチンの合成中間体 **16** を得ることに成功した。即ち、*Catharanthine* の形式全合成を達成した [5]。

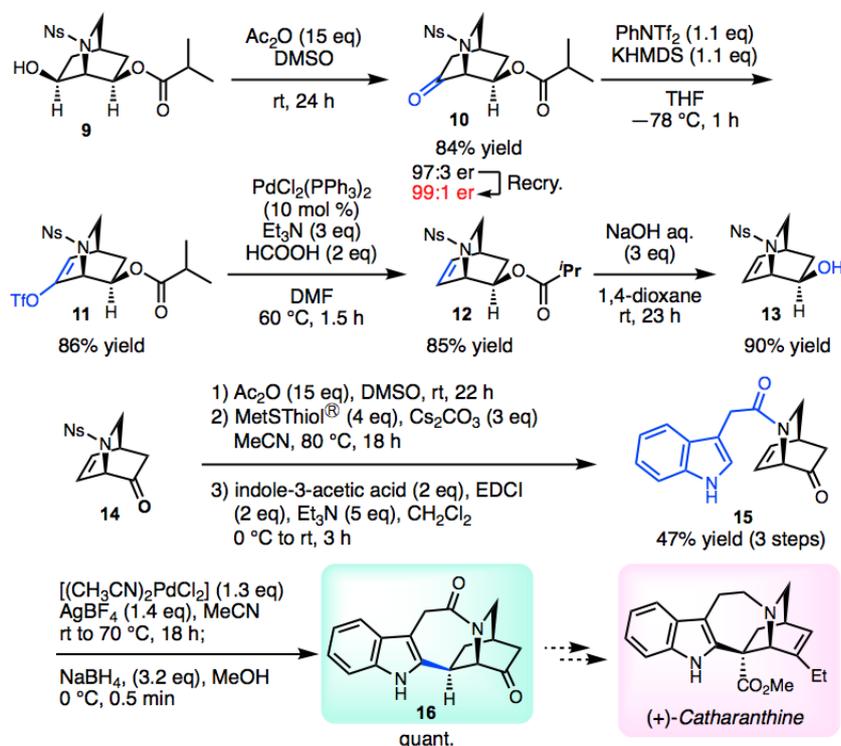


図 3. *Catharanthine* の既知合成中間体の不斉合成

Azabicyclo[2.2.2]octane 骨格を持つ分子のアミノジオール部位を官能基選択的に順次、化学変換させることで、**14** を合成した。パラジウム触媒を用いる分子内環化反応は、本骨格を合成する常法であり、当該反応条件を適用することで **16** が得られた。

4. *Vellosimine* の既知中間体の不斉合成

アミド挿入反応により構築できる対称な分子骨格は、上記の 2-azabicyclo[2.2.2]octane 骨格だけではなく、9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格も構築可能である。画一した対称化—非対称化戦略に基づく方法論に立脚して他の生物活性分子の合成を検討した (図 4)。銅触媒を用いて 9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格 **18** を構築し、種々の官能基変換を経て、血圧降下作用を示す *Vellosimine* の既知中間体 **16** [6] を合成した。

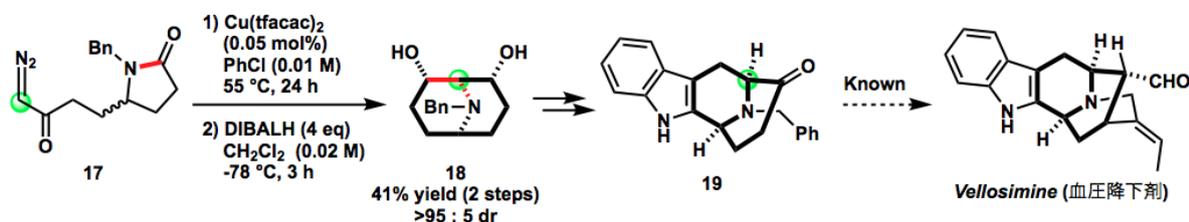


図 4. *Vellosimine* の形式合成

アミド挿入反応により、Azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格を構築した。合成経路の確立のために、まずラセミ体を用いて *Vellosimine* の既知中間体を合成した。

考 察

我々は、分子構造が潜在的に内包する対称性を活用した合成戦略を開発した。独自開発したアミド結合に対するカルベン挿入反応とキラル Brønsted 酸触媒によるエナンチオ選択的アシル化反応を鍵工程として適用した。実際に、*Catharanthine* および *Vellosimine* の既知中間体の合成へと応用し、合成化学的な有用性を実証した。本戦略においては合成経路終盤にインドール部位を導入するため、インドール上に様々な置換基を有する類縁体が取得可能となり、ダイバージェントな合成法としての応用が期待される。我々は引き続き合成展開を続けており、未だ全合成が達成されていない複雑天然物の全合成研究を現在検討している。

共同研究者・謝辞

本研究を遂行するにあたり、御指導・御協力を賜りました千葉大学大学院薬学研究院の濱田康正教授、根本哲宏教授、河野将人博士、Bielefeld 大学化学科 Harald Gröger 教授、京都大学大学院薬学研究科の高須清誠教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部の山田健一教授に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Nakayama H, Harada S, Kono M, Nemoto T. Chemoselective Asymmetric Intramolecular Dearomatization of Phenols with α -Diazoacetamides Catalyzed by Silver Phosphate. *J Am Chem Soc.* 2017 Aug 2;139(30):10188-10191. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28715179 DOI: 10.1021/jacs.7b04813
- 2) Harada S, Kono M, Nozaki T, Menjo Y, Nemoto T, Hamada Y. General Approach to Nitrogen-Bridged Bicyclic Frameworks by Rh-Catalyzed Formal Carbenoid Insertion into an Amide C-N Bond. *J Org Chem.* 2015 Oct 16;80(20):10317-33. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26400763 DOI: 10.1021/acs.joc.5b01954.
- 3) Kono M, Harada S, Nozaki T, Hashimoto Y, Murata S, Gröger H, Kuroda Y, Yamada K, Takasu K, Hamada Y, Nemoto T. Asymmetric Formal Synthesis of (+)-Catharanthine via Desymmetrization of Isoquinuclidine. *Org Lett.* 2019 May 17;21(10):3750-3754. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021094 DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01198

- 4) Harada S, Kuwano S, Yamaoka Y, Yamada K, Takasu K. Kinetic resolution of secondary alcohols catalyzed by chiral phosphoric acids. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2013 Sep 23;52(39):10227-30. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23940027 DOI: 10.1002/anie.201304281.
- 5) Moisan L, Thuéry P, Nicolas M, Doris E, Rousseau B. Formal synthesis of (+)-catharanthine. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2006 Aug 11;45(32):5334-6. PMID: 16847851 DOI: 10.1002/anie.200601307.
- 6) Yin W, Ma J, Rivas FM, Cook JM. First enantiospecific total synthesis of the important biogenetic intermediates, (+)-polynuridine and (+)-polynuridine aldehyde, as well as 16-epi-vellosimine and macusine A. *Org Lett.* 2007 Jan 18;9(2):295-8. PMID: 17217288 DOI: 10.1021/ol062762q.