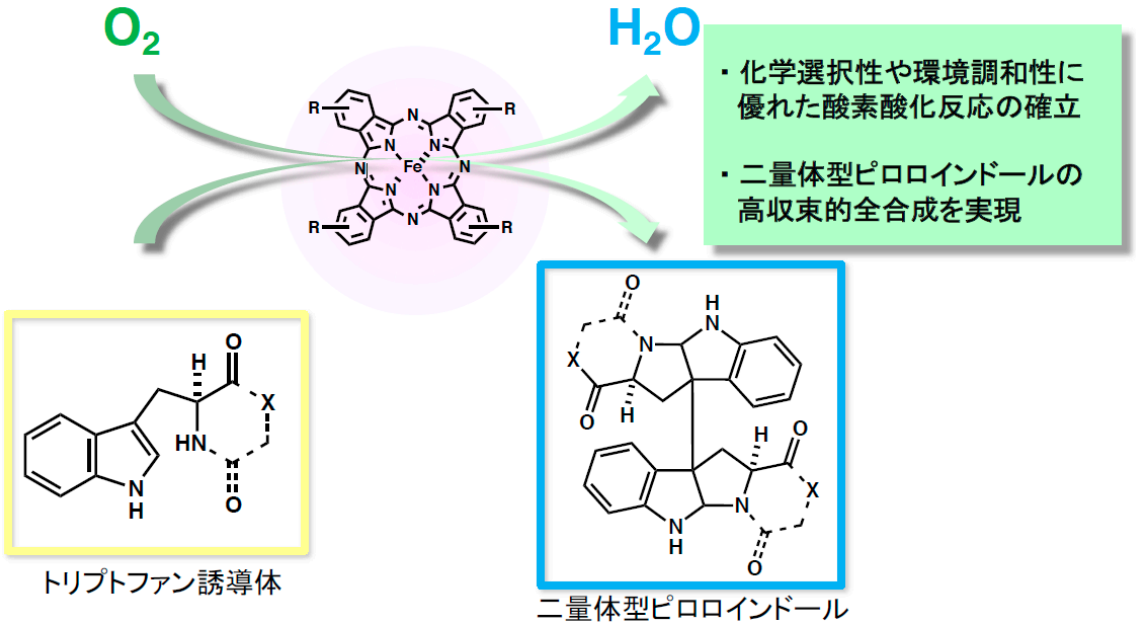
108　高活性酸素酸化の精密制御を駆使するアルカロイド合成	植田　浩史

【目的】トリプトファンを由来とするピロロインドールアルカロイドは、アミノ酸に由来する多様な類縁体が存在し、また強力かつ広範な生物活性を有しているため、有機化学者のみならず薬理学者などからも注目を集めている化合物群である。本化合物群の中でも、ピロロインドール骨格が二量化した構造をもつ化合物は、天然物では珍しいヒストンメチル基転位酵素を有するなど、エピゲノム創薬の観点からも注目を浴びている。このような背景のもと、本研究では、独自に開発した高活性酸素酸化触媒の精密制御を基盤とし、二量体型ピロロインドールの高収束的合成の実現を目指す。さらに、本化合物群の化合物ライブラリーを用いたエピゲノム制御による新規抗がん剤の開発を行う。

【方法】二量体型化合物の創薬を指向した高効率かつ誘導体合成に適した合成法を確立するためには、いかに単量体を合成終盤でカップリングするか、合成の収束性が重要である。しかし、合成終盤での単量体のカップリングは、基質がより複雑になるため、化学選択性や立体障害などの課題を有する。このような背景のもと、本研究では、生体酸化触媒シトクロム P450 の持つ高い選択性に着目し、生体触媒を模倣した触媒開発を通じ、合成終盤でのカップリングを可能とする高い化学選択性を持つ新たな酸素酸化プロセスを確立する。生体触媒を模倣した酸化触媒の開発にあたり、ポルフィリン錯体ではなく、合成・誘導体化が簡便であり、高い安定性と多機能性を有するフタロシアニンを中心に検討し、高活性酸素酸化触媒の開発を行う。

【結果】生体触媒を模倣した様々な鉄触媒を検討した結果、P450 と同様の三価の高スピン状態の鉄を有するオクタカルボキシ鉄フタロシアニン錯体のみが、酸素雰囲気下、水溶媒中でトリプトファン誘導体の二量化体を与えることがわかった。本法論をアミノ酸由来の様々な活性官能基を有するジペプチドに適用した結果、他の官能基を損ねることなくインドールの酸素酸化が化学選択的に進行し、目的の二量化体を与えた。さらに、ジケトピペラジン骨格を有するインドールに最適条件を適用した結果、様々な天然アルカロイドの高収束的全合成に成功した。なお、本反応は、酸素をバルク酸化剤とするインドールの世界初の触媒的二量化反応であり、従来法にない高い官能基共存性や広範な基質一般性、優れた環境調和性を有する点が特徴である。本方法論の確立は、医薬品探索における有用な合成ツールを提供するのみならず、二量体型ピロロインドールアルカロイドの化合物ライブラリーの拡充による創薬研究への貢献が見込まれる。

鉄フタロシアニン触媒を用いたトリプトファン誘導体の酸素酸化による
二量体型ピロロインドールアルカロイドの収束的合成



108. 高活性酸素酸化の精密制御を駆使するアルカロイド合成

植田　浩史

東北大学 大学院薬学研究科 分子薬科学専攻 医薬製造化学分野

Key words：鉄フタロシアニン，インドール，アルカロイド，二量体構造，酸素酸化

緒　言

天然には、必須アミノ酸トリプトファン由来のピロロインドールを母核とする二量体型生物活性天然物が多数存在する（図 1）[1]。本化合物群は、アミノ酸に由来する多様な類縁体が存在し、それらの多くが強力かつ広範な生物活性を有する。なかには、天然物では珍しいヒストンメチル基転位酵素 SU（VAR）の阻害活性を有する化合物も存在し、エピゲノム創薬の観点からも注目を浴びている [2]。また、近年高い酸化段階を有するメリナシディン IV が Zhu らにより単離・構造決定され [3]、本化合物は現行のがん化学療法に用いられる paclitaxel と同程度の強力な抗がん活性（IC_{50} = 5 nM）を有することから、抗癌剤のリード化合物としても期待されている。

以上の背景のもと、我々のグループは二量体型ピロロインドールの構造の多様性と魅力的な生物活性に着目し、アミノ酸由来の化合物の官能基や構造に制限を受けない、本化合物群の実用性の高い合成方法論の確立を目指す。さらに、確立した方法論を基軸とし、化合物ライブラリーの拡充による創薬研究への展開も行う。

二量体型ピロロインドールアルカロイド

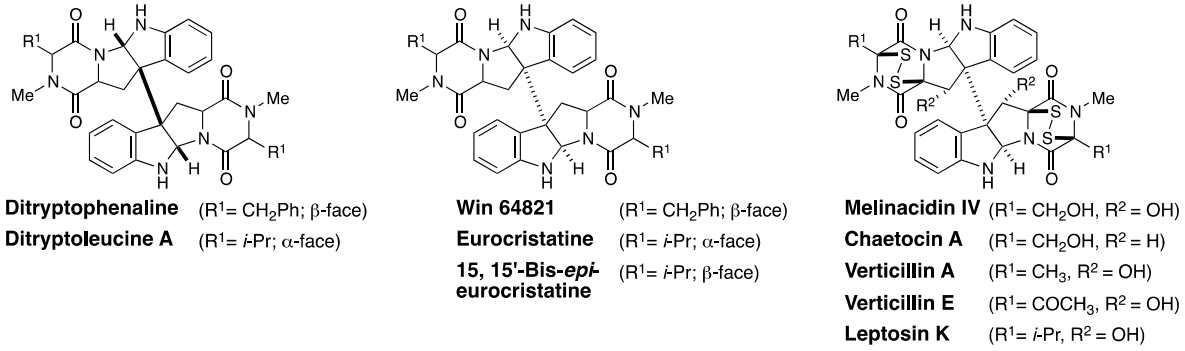


図 1. 二量体型ピロロインドールアルカロイド

方　法

二量体型化合物の創薬を指向した高効率かつ誘導体合成に適した合成法の確立にはおいて、いかに単量体を合成終盤でカップリングするか、合成の収束性が重要である。しかし、合成終盤での単量体のカップリングは基質がより複雑になるため、化学選択性や立体障害などの課題を有する。実際に、インドールの二量化反応は活発な研究が行なわれているが、天然物に多く見られるジケトピペラジン環を有する二量体型化合物の有機合成による骨格構築法は、わずか二例の報告に留まっている（図 2）。Movassaghi らの手法は、酸化的環化の後に還元的カップリングを経るため合成の効率性の点で改善の余地が残されている [4]。一方、中川らによる生合成と同様の酸化的なアプローチは、対応するインドールから天然物へ直接誘導でき、迅速な合成法と言える [5]。しかし、その収率はわずか 3%にとどまるなど、効率性に課題を抱える。さらに、既存のインドールの二量化反応では、いずれも酸化還元に用いる金属試薬を化学量論量必要とし、未だ実用性の高い合成法は開発されていないのが現状である。このように、二量体型ピロロインドールの収束的合成の実現には、合成終盤でのカップリングを可能とする画期的なインドールの触媒的二量化反応の開発が必須である。

そこで、広範な基質に適用可能なインドールの酸化的カップリング反応の開発にあたり、我々は本化合物群の生合成に着目した。すなわち、生体酸化触媒であるシトクロム P450 を模倣した触媒開発により、従来法にはない高い化学選択性を持つ新たな酸化プロセスの確立、さらには水溶媒中、酸素をバルク酸化剤とする環境調和性に優れた方法論の確立が可能であると考えた。生体触媒を模倣した酸化触媒の開発にあたり、ポルフィリン錯体ではなく、合成・誘導体化が簡便であり、高い安定性と多機能性を有するフタロシアニン［6］を中心に検討し、活性酸化触媒の開発を目指すこととした（図 3）。

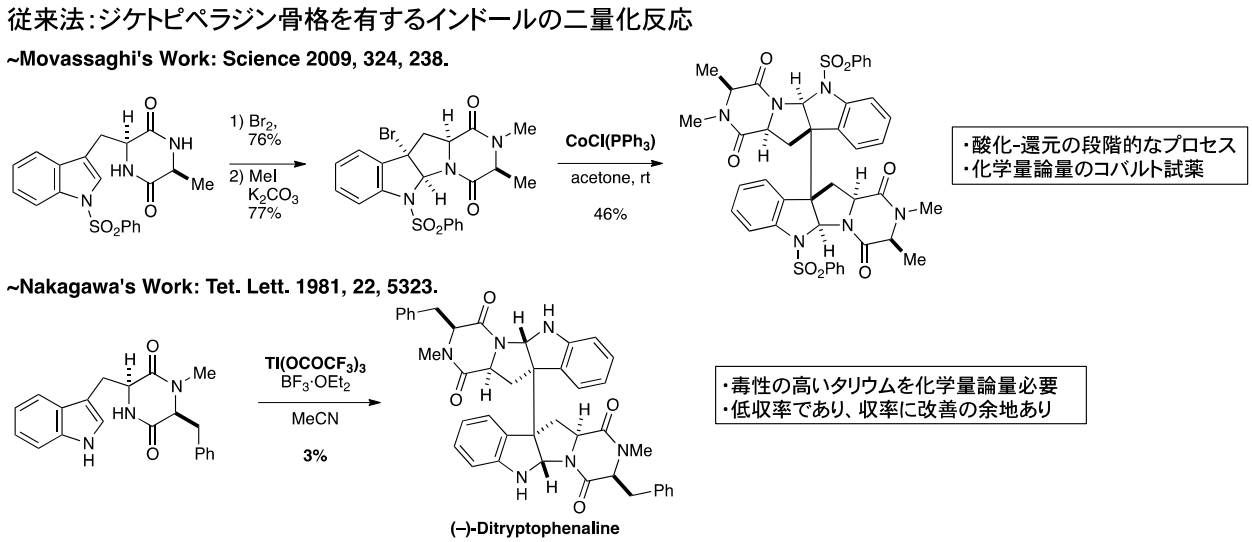


図 2. ジケトピペラジン骨格を有するインドールの二量化反応

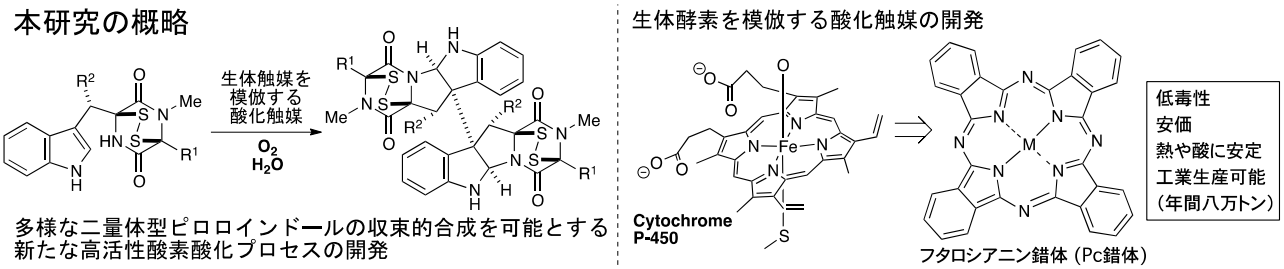


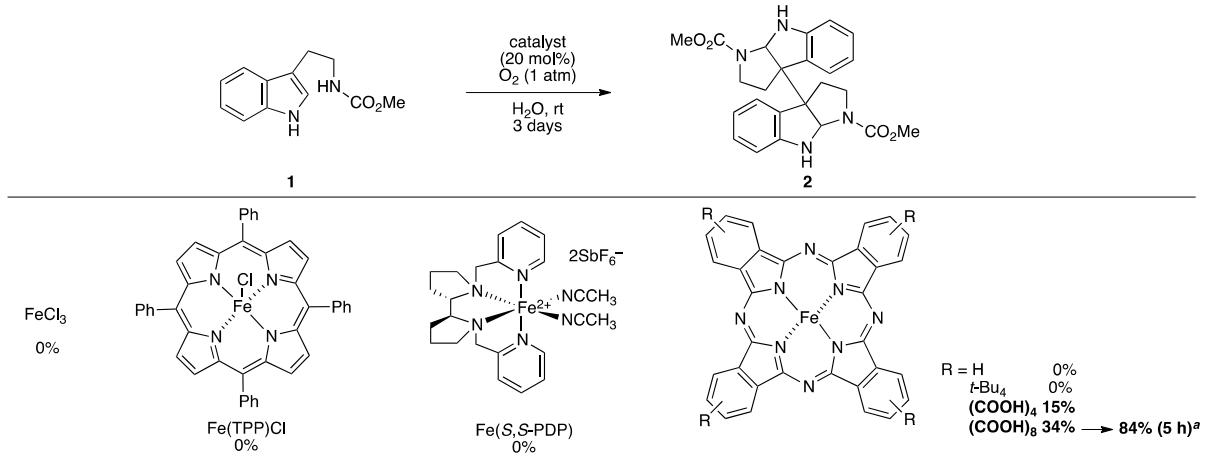
図 3. 本研究の概略

結　果

1.　酸素酸化によるトリプタミンの触媒的二量化法の開発

はじめに簡易な基質であるトリプタミン誘導体 **1** に対して酸素雰囲気下、水溶媒中、触媒量の様々な鉄触媒を検討した（表 1）。しかし、塩化鉄（Ⅲ）、鉄ポルフィリン錯体、鉄フタロシアニン錯体、さらに White らによって報告された C-H 酸化に用いられるノンヘム型鉄錯体［7］、いずれの触媒においても目的の二量化体 **2** は全く得られなかった。そこで、鉄フタロシアニンのペリフェラル位に様々な置換基を導入した触媒を合成し、それぞれを検討した。まず、フタロシアニン錯体の溶解性を考慮し、錯体同士の会合による凝集を阻害する目的で嵩高い置換基の *t*-Bu 基を導入した錯体を用いた。しかし、目的の二量化体 **2** は全く得られなかった。次に、中心金属の電子密度を低下させる目的で、電子求引性基の導入を試みた。その結果、P450 と同様の三価の高スピン状態の鉄を有するテトラカルボキシ鉄フタロシアニン触媒［8］を用いたところ、三日経過しても原料消失はしないものの、目的とする二量化体 **2** が初めて得られてきた。さらに、オクタカルボキシ鉄フタロシアニンを用いると、反応速度は顕著に加速し、生成物 **2** を 34%の収率で与えた。次に、本触媒を用いて条件の最適化を行った。興味深いことに、水溶媒を有機溶媒に変更したところ、いずれの有機溶媒においても目的とする二量化体は得られなかった。そこで、水と有機溶媒の混合溶媒を検討した結果、ヘキサンやトルエンといった非極性溶媒と水の混合溶媒において反応時間の短縮と大幅な収率の向上がみられた。

表 1.　トリプトファン誘導体の酸化的二量化に向けた酸化的鉄触媒の検討



[a] 酸素雰囲気下、水とヘキサン（あるいはトルエン）混合溶媒中、5 mol%の $FePc(COOH)_8$ を添加した。

2. ジペプチド構造を有するインドールへの応用

次に、トリプトファンと各種アミノ酸と縮合したジペプチド化合物への適用を試みた（図 4）。トリプトファンを有するジペプチドに最適条件を試みた結果、単純なトリプトファン誘導体とは異なり、目的の二量化体は得られなかった。そこで、再度詳細な検討を行った結果、3 M のメシル酸水溶液中、より低温の−15℃下にて反応を行うことで、目的の二量化体が得られることがわかった。確立した条件を様々なジペプチドに適用した結果、グリシン、あるいはバリンのようなアルキル側鎖を有するアミノ酸のみならず、セリン、チロシン、アスパラギン酸、リシンなどの活性官能基を有するアミノ酸においても、それらの官能基を損ねることなく望みの酸化的二量化が化学選択的に進行した。このように本酸素酸化反応は、一般的な酸化反応に比べ高い官能基共存性を有することがわかった。

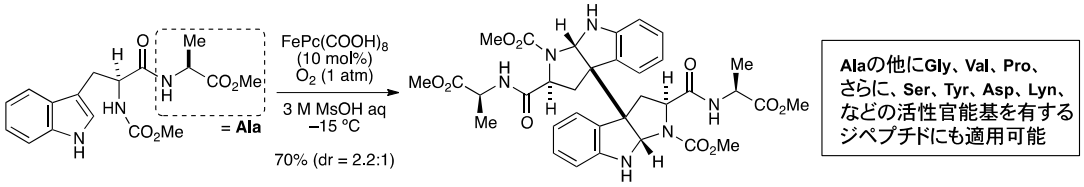


図 4. ジペプチド化合物への適用

3. ジケトピペラジン骨格を有するインドールへの応用

次に、合成の最終段階での二量化による天然物の収束的合成を目指し、ジケトピペラジン骨格を有するインドールに本反応を適用した（表 3）。ジペプチドにおいて最適化した条件にて二量化反応は円滑に進行し、eurocristatine や dibrevianamide F をはじめとする様々な二量体型ピロロインドールの収束的全合成を達成した。

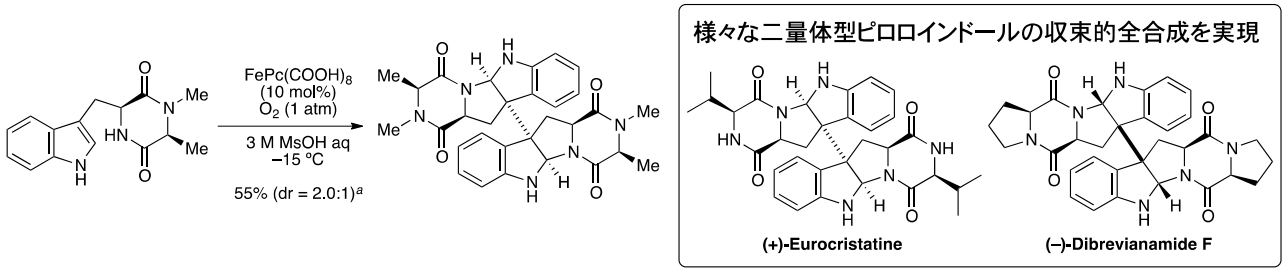


図 5. 二量体型アルカロイドの収束的全合成への応用

[a] 生成したジアステレオマーの生成比は、^{1}H-NMR を用いて算出した。

考　察

以上のように、鉄フタロシアニン錯体を用いた高活性酸素酸化プロセスの開発により、天然物を含む二量体型ピロロインドールアルカロイドの効率的合成法を確立した。本研究では、従来 P450 のモデル触媒として主に研究されてきたポルフィリンに替わり、機能性材料など物性面で注目を集めていながら、酸化触媒としてはほとんど研究されていなかったフタロシアニンに着目し、大きく研究が進捗した。今回新たに確立した本方法論は、ジケトピペラジン骨格やアミノ酸由来の活性官能基を有する基質においても適用可能であり、従来法に比べて基質一般性が広いことが特徴である。さらに、工業生産可能なフタロシアニン、元素戦略の点から期待される鉄、酸素を組み合わせたものであり、低環境負荷かつ安全性・操作性・コスト面で有用な工業プロセスとして、実用的価値は極めて大きい。今後、本反応の優れた基質一般性を利用し、アミノ酸由来の側鎖が異なる基質に適用することで化合物ライブラリーの拡充を図る。

共同研究者・謝辞

本研究は、東北大学大学院薬学研究科医薬製造化学分野の徳山英利教授の御指導のもと、佐藤壮一郎博士、野田健太氏、袴田容章博士にご協力を賜わりながら進めて参りました。また、（公財）上原記念生命科学財団には多大なご支援を賜りました。この紙面をお借りいたしまして、心より感謝を申し上げます。

文　献

1） Ruiz-Sanchis P, Savina S. A, Albericio, F, Álvarez M. Structure, Bioactivity and Synthesis of Natural Products with Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole. Chem Eur J. 2011 Feb 1;17(5):1388-408. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21268138 DOI: 10.1002/chem.201001451

2） Greiner D, Bonaldi T, Eskeland R, Roemer E, Imhof A. Identification of a specific inhibitor of the histone methyltransferase SU(VAR)3-9. Nat Chem Biol. 2005 Aug; 1(3):143-5. Epub 2005 Jul 17. PMID: 16408017 DOI: 10.1038/nchembio721

3） Li L, Li D, Luan Y, Gu Q, Zhu T. Cytotoxic metabolites from the antarctic psychrophilic fungus Oidiodendron truncatum. J Nat Prod. 2012 May 25;75(5):920-7. Epub 2012 May 14. PMID: 22583079 DOI: 10.1021/np30000443

4） Kim J, Ashenhurst JA, Movassaghi M. Total synthesis of (+)-11-11'-dideoxyverticillin A. Science. 2009 Apr 10;324(5924):238-41. PMID: 19359584 DOI: 10.1126/science.1170777

5） Nakagawa M, Sugumi H, Kodato S, Hino T. Oidative dimerization of Nb-acyltryptophans total synthesis and absolute configuration of ditryptophenaline. Tetrahedron Lett. 1981 Sep 12;22(52):5323-26. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)92492-X

6） Sorokin AB. Phthalocyanine metal complexes in catalysis. Chem Rev. 2013 Oct 9;113(10):8152-91. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23782107 DOI: 10.1021/cr4000072

7） Chen MS, White MC. A predictably selective aliphatic C-H oxidation reaction for complex molecule synthesis. Science. 2007 Nov 2;318(5851):783-7. PMID: 17975062 DOI: 10.1126/science.1148597

8） Kobayashi N, Shirai H, Hojo N. Iron (III) phthalocyanines: oxidation and spin states of iron in iron phthalocyanines with carboxyl group. J Chem Soc, Dal Trans. 1984;2107-10. DOI: 10.1039/DT9840002107