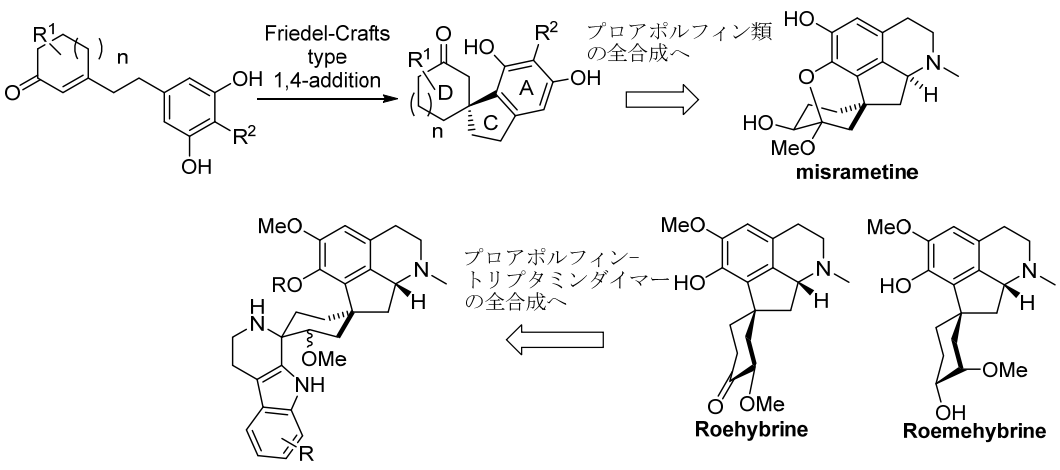
125　疼痛抑制作用を持つ化合物探索を志向した天然物合成	吉田　圭佑

【目的】プロアポルフィンアルカロイドは、スピロインダン-シクロヘキサジエノン構造を有するアルカロイドである。1985 年に初めて（−）-mecambrine が単離されて以来、多くの類似化合物が単離されている。構造がモルヒネに類似するこれらの化合物は、α-あるいはβ-アドレナリン作動遮断作用や鎮静作用等いくつかの生物活性が報告されている。しかしながら、光学活性体としての全合成例は我々の研究開始当初にはなく、これら化合物の精密な生物活性の報告例は非常に少ない。昨今の医療現場においてがん疼痛の緩和や終末期医療の際、モルヒネ等のオピオイド化合物が頻用されるが、そのもっとも懸念される副作用は中毒性、依存性である。そのため依存性のない強力な疼痛抑制薬の開発は常に望まれている。プロアポルフィンアルカロイド類は医薬品として用いられるアポモルヒネの生合成中間体として知られ、中にはモルヒネに類似する構造を有するものが存在する。そのため、強力な疼痛薬のリード化合物になれる潜在的能力を秘めている。しかしながら、プロアポルフィンアルカロイド類はその構造中に全炭素不斉四級炭素を含め、連続する不斉点をもつものが多い。全炭素不斉四級炭素の効率的あるいはエナンチオ選択的な構築法の開発は現在でも容易でなく、有機合成における重要な研究課題となっている。そのため、がん疼痛に対してプロアポルフィンアルカロイド類を用いてスクリーニング評価を行うためには、天然物および類縁体を効率よく入手するための全炭素不斉四級炭素の新規合成法の開発および複数の天然物が合成可能な多様性をもたせた合成ルートの確立の可否が重要となる。そこで我々は、様々な置換様式を持つスピロインダンおよびスピロテトラリンの効率的合成の開発と、その反応を用いることで、プロアポルフィンアルカロイドおよびプロアポルフィン-トリプタミンダイマー類を網羅的に全合成することを目的とする。

【方法】天然物および類縁体を効率よく入手するために全炭素不斉四級炭素の新規合成法の開発を行った。さらにその方法を用いてプロアポルフィンアルカロイドおよびプロアポルフィン-トリプタミンダイマー類を網羅的に全合成可能なルートの検討を行った。

【結果】本研究では、まず様々な置換様式を持つスピロインダンおよびスピロテトラリンの効率的合成の開発に取り組んだ。環状α，β-不飽和ケトンの　β位と芳香環がエチレン鎖でつながった化合物に対して触媒 Friedel-Crafts 型の 1,4 付加反応が効率的に進行する条件を検討した。その結果、トリフルオロメタンスルホン酸（TfOH）をトルエン溶媒中で基質に対して 30 mol%用いると反応が円滑に進行することが分かった。つづいて反応条件をもとに基質適用反応を検討した結果、様々な置換基を有する基質に対して反応は円滑に進行することが分かった。これを基盤としてプロアポルフィンアルカロイドの中でも特異な五環性骨格を有するミスラメチンの全合成に成功した。本全合成は官能基選択的な脱メチル化反応を鍵とした。さらに、プロアポルフィン-トリプタミンダイマー類を網羅的に全合成すべく、そのプロアポルフィン部位であるロエヒブリンの全合成に着手し、立体化学の整った四環性骨格を合成することに成功した。

全炭素不斉 4 級炭素合成からプロアポルフィン類の全合成へ



125. 疼痛抑制作用を持つ化合物探索を志向した天然物合成

吉田　圭佑

名城大学 薬学部

Key words：四級炭素合成，天然物合成，プロアポルフィンアルカロイド

緒　言

プロアポルフィンアルカロイドは、スピロインダン-シクロヘキサジエノン構造を有するアルカロイドである。1985年に初めて（−）-mecambrine が単離されて以来、多くの類似化合物が単離されている。構造がモルヒネに類似するこれらの化合物は、α-あるいはβ-アドレナリン作動遮断作用や鎮静作用等いくつかの生物活性が報告されている。しかしながら、光学活性体としての全合成例は我々の研究開始当初にはなく、これら化合物の精密な生物活性の報告例は非常に少ない。昨今の医療現場においてがん疼痛の緩和や終末期医療の際、モルヒネ等のオピオイド化合物が頻用されるが、そのもっとも懸念される副作用は中毒性、依存性である。そのため依存性のない強力な疼痛抑制薬の開発は常に望まれている。プロアポルフィンアルカロイド類は、医薬品として用いられるアポモルヒネの生合成中間体として知られ、中にはモルヒネに類似する構造を有するものが存在する。そのため、強力な疼痛薬のリード化合物になれる潜在的能力を秘めている。しかしながら、プロアポルフィンアルカロイド類はその構造中に全炭素不斉四級炭素を含め、連続する不斉点をもつものが多い。全炭素不斉四級炭素の効率的あるいはエナンチオ選択的な構築法の開発は現在でも容易でなく、有機合成における重要な研究課題となっている。そのため、がん疼痛に対してプロアポルフィンアルカロイド類を用いてスクリーニング評価を行うためには、天然物および類縁体を効率よく入手するための全炭素不斉四級炭素の新規合成法の開発および複数の天然物が合成可能な多様性をもたせた合成ルートの確立の可否が重要となる。これまで我々は、環状α，β-不飽和ケトンのβ位と芳香環がエチレン鎖でつながった化合物に対して触媒量のシンコナアルカロイド由来アミンを作用させると、プロアポルフィンアルカロイド類の骨格に相当するスピロインダン化合物がエナンチオ選択的に得られることを報告した。本方法論はβ位が二置換の環状α，β-不飽和ケトン化合物に対する Friedel-Crafts 型 1,4-付加において、90% ee を超えた初めての例である [1]。本反応と最終工程付近での連続的還元的アミノ化反応を鍵反応とし、プロアポルフィンアルカロイドの中では特異な五環性骨格を有する misramine の初の不斉全合成にも成功しており、全炭素不斉四置換炭素構築に続く、天然物合成への展開に成功した [2]。しかしながら、以前開発した反応は、反応時間に長時間を必要とし、基質適用範囲も狭いなど改善点も多く存在する。今回我々は、依存性のない疼痛抑制活性をもつ化合物の探索を目的とし、新たな四級炭素の効率的な構築法の開発と、複数のプロアポルフィン類を段階的に全合成するアプローチからプロアポルフィン-トリプタミンダイマーへの網羅的全合成へと展開することを計画した。具体的には、酸触媒を用いるスピロインダンおよびスピロテトラリンの効率的合成法の確立と本反応を用いるプロアポルフィンアルカロイド、misrametine の全合成、さらにその合成法を利用することによってプロアポルフィン-トリプタミンダイマー類の全合成へとつながる合成ルートの確立を目指した。Misrametine は 1990 年ケシ科植物である Roemeria hybrida より単離、構造決定されたプロアポルフィンアルカロイドである [3]。40 種以上単離されているプロアポルフィンアルカロイドの中で 2 種類の化合物のみがスピロ環を含む五環性骨格を構造的な特徴として有しており、極めて興味深い。これらの化合物の生物活性の報告例はないが、その構造はオピオイド類に類似するなど新たな生物活性の発見にも興味がもたれる。またプロアポルフィン-トリプタミンダイマーはトルコ産の Roemeria（Papaveraceae）より単離されているアルカロイドで、プロアポルフィンアルカロイドのシクロヘキサン環部位に、トリプタミン誘導体がスピロ環を形成するように縮合したユニークな構造を有しており、これまで 10 種以上が報告されている。これらの化合物の疼痛抑制活性はいまだ報告がないが、抗炎症、抗アレルギー活性が報告されており、構造

と活性両面から合成ターゲットとして興味深い。今回我々は、本化合物の合成を目標に、その前駆体となる roehybrine と roemehybrine の合成を含めた複数の天然物合成が可能な段階的全合成ルートの探索を開始した。

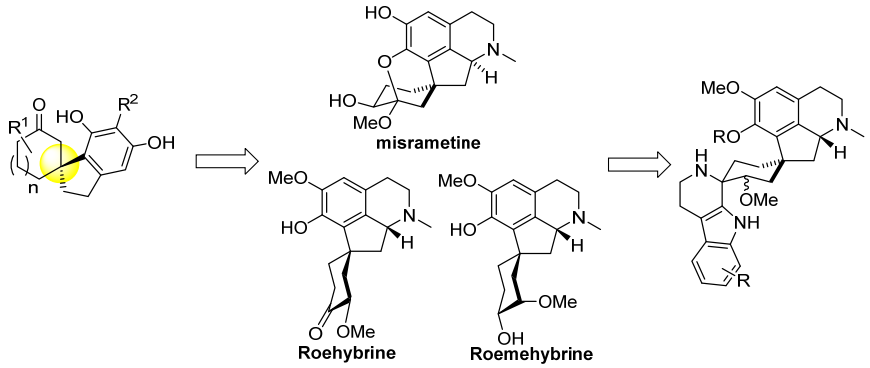
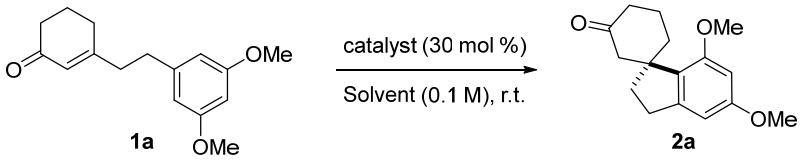


図1. 不斉炭素の構築からプロアポルフィンアルカロイド類への合成展開
全炭素不斉四級炭素からプロアポルフィン類の合成展開を目指した。

方法および結果

1. 効率的な全炭素不斉四級炭素の新規合成法の開発

化合物 **1a** を基質として、触媒スクリーニングを行った（図 2）。まず、様々なルイス酸を選んでスクリーニングを行った。**1a** をジクロロメタン溶媒中 30 mol% の $AlCl_3$ を用いて 72 時間室温で撹拌したが、スピロインダン **2a** は生成しなかった（Entry 1）。続いて 30 mol%の $TiCl_4$ を使用した場合、長い反応時間にもかかわらず低収率であった（Entry 2）。Entry 3 および 4 に示すように、 $FeCl_3$ または BF_3-Et_2O を 30 mol%使用した条件では、中程度の収率で **2a** が得られた。ルイス酸触媒を用いた検討の中では、$SnCl_4$が最も良い結果を示し、優れた収率で目的物 **2a** を得ることができたものの、反応に長時間を有するという問題点は残された。次に、ブレンステッド酸触媒を検討した。**1a** を室温下、ジクロロメタン中 30 mol%の TFA で 3 日間撹拌したが目的の生成物は得られなかった。一方、より強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸（TfOH）が本反応に対して優れた触媒活性を示し、良好な収率で目的の化合物を与えた。$SnCl_4$ と TfOH は、同等の収率で目的の化合物を与えたが、反応時間を考慮して TfOH を最適触媒として選択した。また、TfOH をトルエン溶媒中で用いると反応はより加速されたため、これを最適溶媒と設定した。



Entry	Catalyst	Solvent	Time	Yield of **2a**	Entry	Catalyst	Solvent	Time	Yield of **2a**
1	$AlCl_3$	CH_2Cl_2	72 h	no reaction	5	$SnCl_4$	CH_2Cl_2	120 h	quant.
2	$TiCl_4$	CH_2Cl_2	240 h	30%	6	CF_3CO_2H	CH_2Cl_2	72 h	trace
3	$FeCl_3$	CH_2Cl_2	96 h	62%	7	CF_3SO_3H	CH_2Cl_2	72 h	quant.
4	$BF_3{\cdot}OEt_2$	CH_2Cl_2	96 h	55%	8	CF_3SO_3H	Toluene	7 h	>98%

図 2. 反応条件の最適化
全炭素不斉四級炭素中心を構築するための反応条件の最適化を行った。

反応条件を設定できたため、本反応の基質適用範囲を検討した。まず、エノン環の大きさの影響について検討した。Entries 1～3 に示すように、様々な環状エノン化合物を最適化した条件で処理したところ、**2a**～**2c** がそれぞれ高い収率で得られた。次に、エノン環に酸素原子を含む基質を用いると複素環化合物 **2d** を中程度の収率で得た（Entry 4）。シクロヘキサノン環の 5 位または 6 位にジメチル基を有する生成物 **2e** および **2f** も良好な収率で得られた。また、シクロヘキサノン環の 5 位に別のスピロ環を有する **2g** および **2h** の場合も、高い収率で得られた。芳香環の R^2に置換基（Me、Ph、OMe）を導入した基質についても目的の化合物が得られたが、これらの置換基は立体障害のためか収率および反応温度に顕著な影響を及ぼした。次に、レゾルシノール型の基質 **1l** について検討した。その結果、溶媒としてトルエンよりも CH_2Cl_2を用いると、良好な収率で **2l** を得ることができた。以上より、本反応条件は全炭素四級立体中心を含む様々なスピロ化合物の生成に利用できると結論付けた。

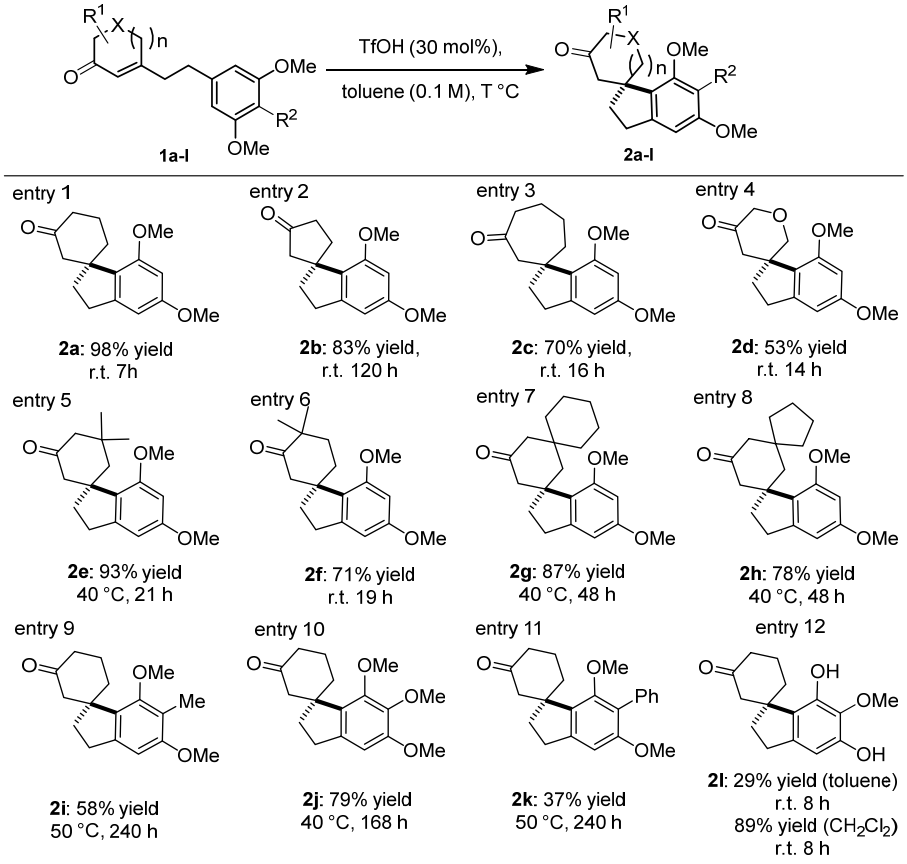


図 3. 基質適用範囲の検討

反応の基質一般性を示す。様々な基質において比較的良好な収率で反応が進行した。

2. ミスラメチンの全合成

次に上記の反応を天然物 misrametine **6** の全合成へと利用した。**6** の合成には以前達成した misramine **5** の全合成ルートを利用した。2,4,6-トリブロモアニソールから、数工程の誘導を経て合成した **1l** に対して前述の反応を行ったところ、全炭素不斉四級炭素を有するスピロインダン化合物 **2l** が得られた。開発した反応はグラムスケールにおいても問題なく進行した。得られた環化体 **2l** に対し、Rubottom 酸化、分子内アセタール化を含む 4 工程の変換を行い、四環性化合物 **3** を合成した。続いてベンジル位の酸化、アリル基の導入、Claisen 転位反応、オゾン分解を含む数工程にてケトアルデヒド **4** を合成した。**7** に対してメチルアミンを用いて還元的アミノ化を行ったところ、ピペリジン環が形成された化合物を単一のジアステレオマーとして得た。最後に TBS 基を除去することで、misramine の合成を行った。ここから類縁体である misrametine **6** の全合成へ展開した。ケシ科植物 Roemeria hybrida は、植物の花が咲くころに

は生体内に misramine **5** の含有量が多いのに対し、花が枯れ、実がなるとともに misrametine **6** の含有量が増加することが知られている。そのため植物による生合成過程で misramine **5** のメトキシ基が脱メチル化されていることが提唱されている。そこで生合成仮説に従い **5** またはその TBS 保護体に対し、位置選択的に脱メチル化を検討したが、反応は進行しなかった。

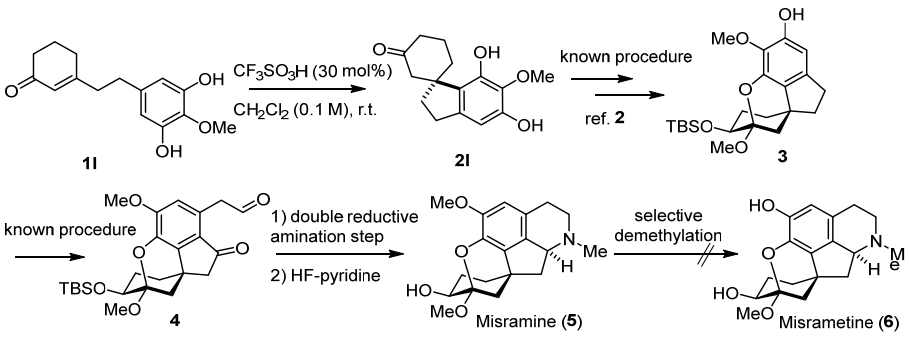


図 4. Misramine の全合成ルート

Misramine を合成し、misrametine への誘導を試みたが目的物は得られなかった。

芳香族に直結するメトキシ基の求核的な脱メチル化反応は、脱メチル化が起きた後のアニオンが安定化可能な基質に対してより有効に作用することが知られているため、misrametine 合成の中間体化合物 **7** に対して求核的な脱メチル化を検討したところ、良好な収率で **8** を得ることが出来た。脱メチル化に成功したので **8** を用いて misrametine の合成を目指したが、フェノール性水酸基存在下では、連続的還元的アミノ化反応が進行しなかった。そこで、フェノール性水酸基をベンジル基で保護した後、misramine 合成と同様のルートにて前駆体 **13** とした後、$Pd(OH)_2/H_2$条件で脱ベンジル化することで misrametine **6** の全合成にも成功した。

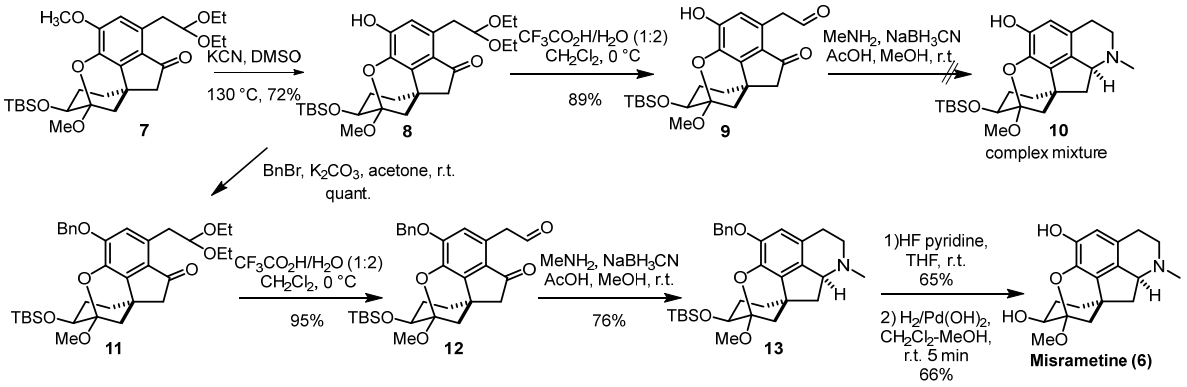


図 5. Misrametine の全合成ルート

化合物 **7** の脱メチル化を経て、misrametine の全合成を達成した。

3. プロアポルフィン-トリプタミンダイマーの全合成研究

プロアポルフィン-トリプタミンダイマーは、プロアポルフィンアルカロイドに、トリプタミン誘導体がスピロ環を形成するように縮合したユニークな構造を有しており、これまで 10 種以上が報告されている。これらには、前立腺癌細胞株に対する抑制活性などが報告されており、構造と活性両面から合成ターゲットとして興味深いが、全合成報告例はない。今回我々は、プロアポルフィン-トリプタミンダイマーの合成前駆体となる roehybrine と roemehybrine の合成を含めた複数の天然物合成を可能にする段階的全合成ルートの確立を目指した。ルート 1 では **14** のケトンの立体選

択的還元に続き、アジド化、シュタウディンガー反応、ノシル保護、*N*-アルキル化を経て **16** を合成した。続いてアセタール開裂を伴う環化反応を検討した。ここで、いくつかの条件を検討したものの望むテトラヒドロイソキノリン骨格を構築するには至らなかった。そこで、化合物 **4** から官能基選択的還元、第一級水酸基の NHNs 化、ケトンを立体選択的に還元することで **17** とし、光延反応による分子内環化反応によって望む立体化学を有する **18** の合成に成功した。現在 roehybrine の合成に向けてさらなる官能基変換の検討を行っている。

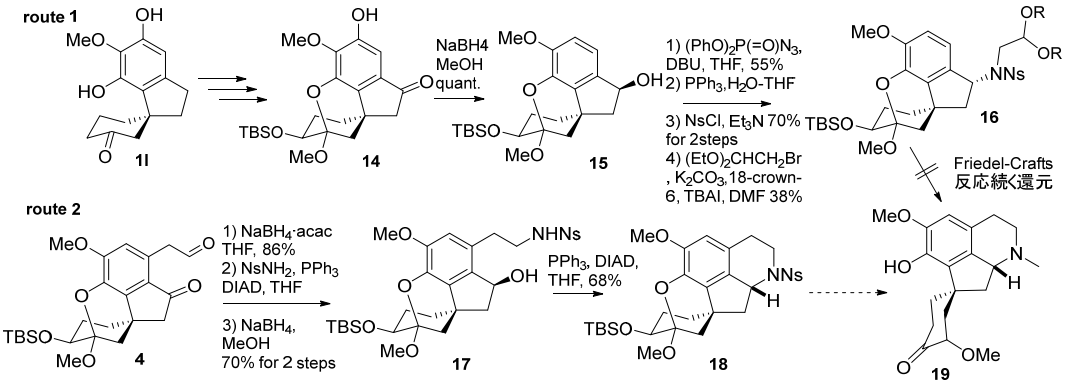


図 6. プロアポルフィン-トリプタミンダイマーの合成研究
Roehybrine と roemehybrine 合成に向けてルート検討を行い立体化学が整った **18** を合成することに成功した。

考　察

本研究では、TfOH を用いる全炭素不斉四級炭素中心の効率的な合成法の開発に成功し、その反応を利用することでプロアポルフィンアルカロイドミスラメチンの全合成に成功した。本全合成は、四級炭素を有する化合物の簡便な大量供給と選択的脱メチル化を行うタイミングが鍵となった。プロアポルフィン-トリプタミンダイマー合成については、プロアポルフィン部分の立体化学がすべて整ったため、更なる全合成を進めている。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、名城大学薬学部薬学研究科北垣伸治教授である。また熱心に研究に取り組んでくれた学生の皆様に厚く御礼申し上げます。また、本研究遂行にあたりご支援賜りました上原記念生命科学財団に感謝致します。

文　献

1) Yoshida K, Itatsu Y, Fujino Y, Inoue H, Takao K. Enantioselective Organocatalytic Construction of Spiroindane Derivatives by Intramolecular Friedel-Crafts-Type 1,4-Addition. Angew Chem Int Ed Engl. 2016 Jun 1;55(23):6734-8. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27111396 DOI: 10.1002/anie.201601683

2) Yoshida K, Fujino Y, Takamatsu Y, Matsui K, Ogura A, Fukami Y, Kitagaki S, Takao K. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Misramine. Org Lett. 2018 Aug 17;20(16):5044-7. Epub 2018 Aug 6. PMID 30079736 DOI 10.1021/acs.orglett.8b02198

3) Gözler B. Labrandine: A New Pentacyclic Proaporphine Alkaloid from Roemeria hybrida. *Heterocycles.* 1990 Sep 29; 31(1), 149-52 DOI 10.3987/COM-89-5209