

# アルカロイド合成の新戦略：その発想と展開

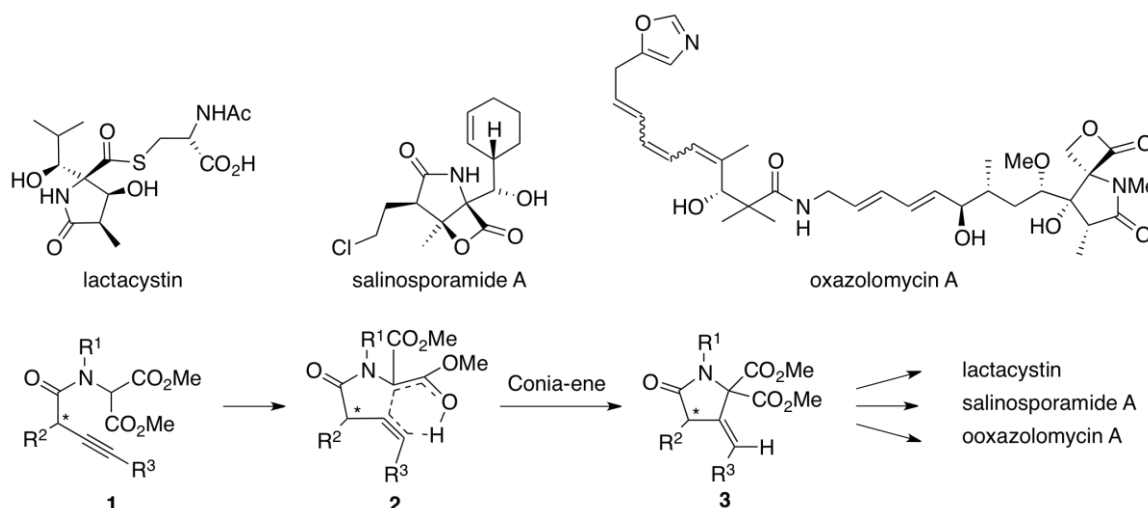
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 畑山 範

## 1. はじめに

これまで斬新なアイディアに基づく数多くの優れた変換反応が開発されて来ている。しかし、天然物の合成研究を行っているとき、既存の反応、方法論の組み合わせでは対処仕切れない問題に直面することがしばしばある。その時こそが、独自の方法論を生み出す好機である。最近、我々は、特徴的な高置換含窒素複素環コア構造をもつ生物活性アルカロイドの全合成研究を推進する中で、Conia-エン反応と C-H アミノ化反応に基づく新たな複素環構築法の開発を行うことができた。本シンポジウムでは、これら方法論の開発の経緯と天然物の全合成について紹介する。

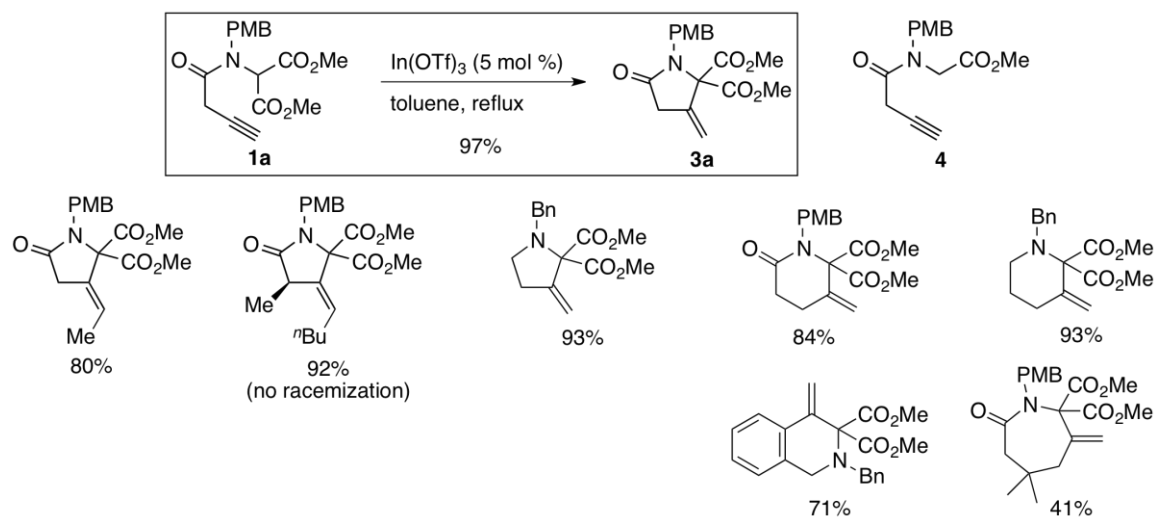
### 2-1. Conia-エン反応に基づく複素環合成<sup>12</sup>

ラクタシスチン、<sup>3</sup> サリノスポラミド A、<sup>4</sup> オキサゾロマイシン A<sup>57</sup>等の高度に官能基化されたピロリジノンコア構造をもつ生物活性アルカロイドの全合成研究の途上、Conia-エン反応に基づく新たな複素環構築法に興味を抱いた。すなわち、**1** から **2** を経由して **3** が立体選択的に得られれば、**3** からマロン酸エステル部の非対称化による 4 置換炭素不斉中心の構築とエキソオレフィン部の選択的な官能基化を経て、上述の標的アルカロイドに接近できると考えた。



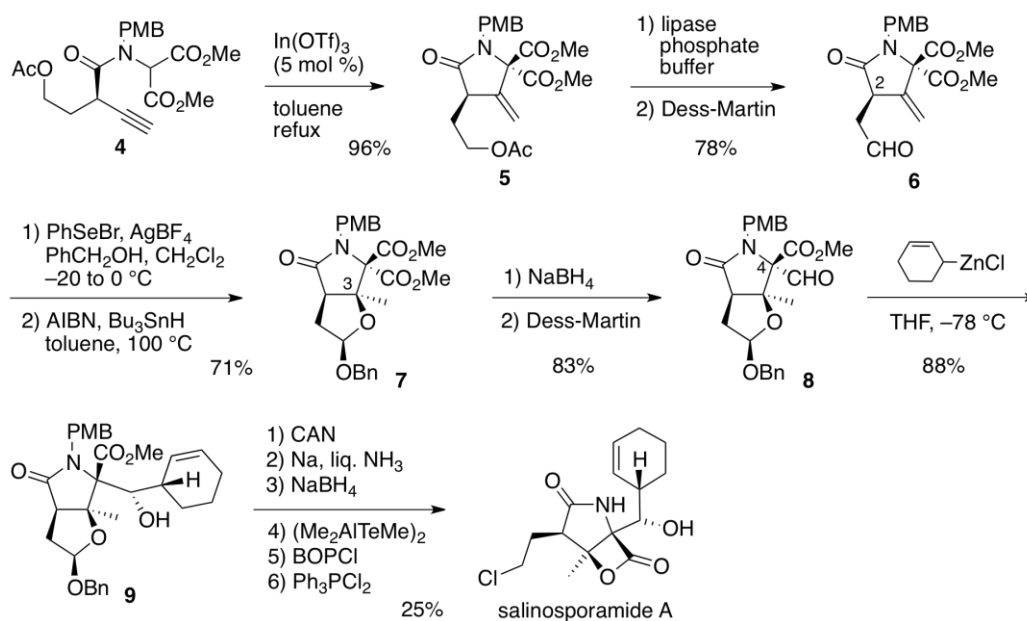
上記の考えに基づき、まず、単純な基質 **1a** を用い、金属触媒存在下、比較的温和な反応条件について調べた。その結果、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  を触媒として用いトルエン中加熱還流する条件において、<sup>8</sup> 環化体 **3a** がほぼ定量的に得られることを見出した。本反応は非末端アセチレンをもつ基質にも適用可能であり、完全な *E* 選択性で生成物を与えた。さらに、不斉中心に酸性度の高い水素を持ちラセミ化しやすい基質であっても、エナンチオ純度を損なうこと

なく環化体が得られた。本環化法は 5 員環から 7 員環の様々な含窒素複素環化合物の合成に適用できることが分かった。一方、モノエステル体 **4** においては、環化は全く進行せず、本環化反応にはマロン酸部の存在が必須である。



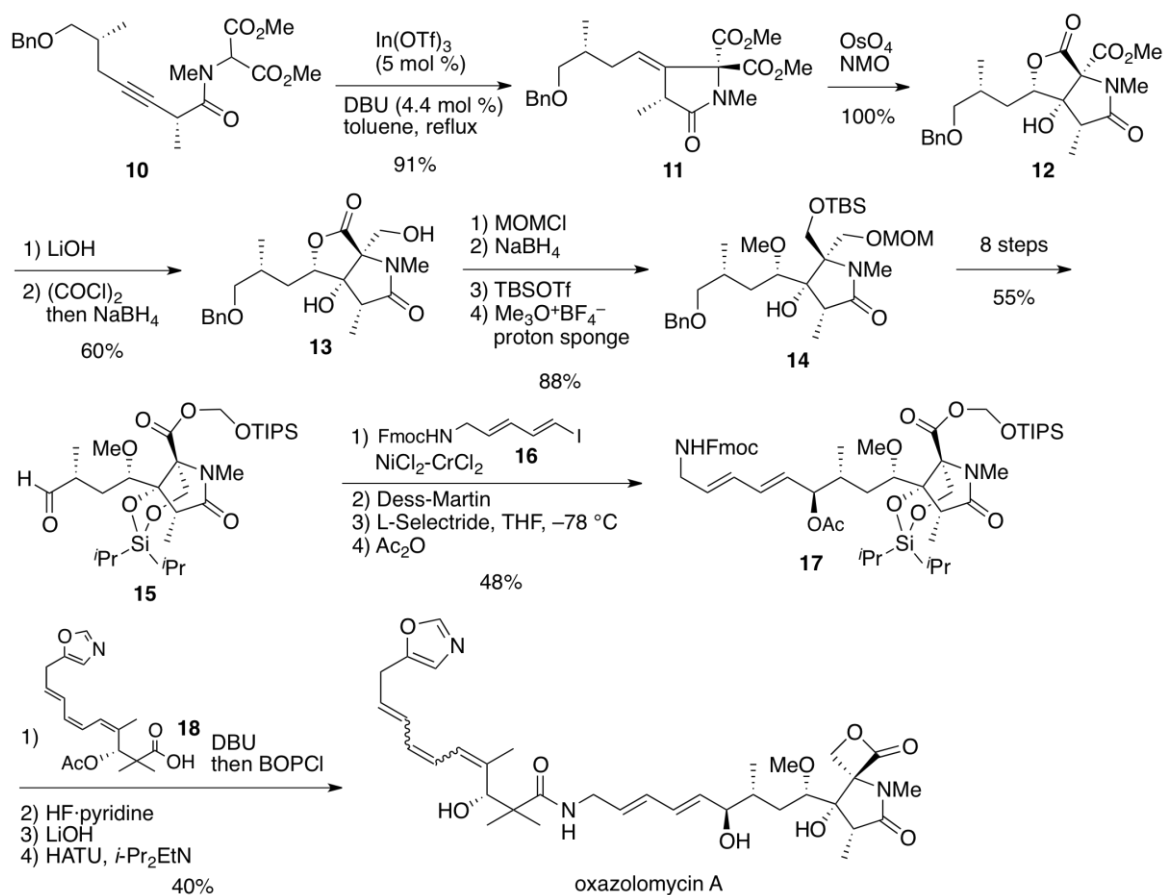
## 2-2. サリノスポラミド A の全合成<sup>4</sup>

サリノスポラミド A は、2003 年に Fenical らによって放線菌 *Salinospora tropica* 培養液より単離された強力なプロテアソーム阻害化合物である。<sup>9</sup> 我々は、アミド **4** の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を触媒とする Conia-エン反応から始まるルートでサリノスポラミド A の全合成を達成した。すなわち、**4** に  $\text{In}(\text{OTf})_3$  触媒 Conia-エン反応を適用し、ラクタム **5** を高収率で得、このものを **6** に誘導後、セレノアセタール化脱セレニル化を利用するエキソオレフィンの立体選択的官能基化、ビシクロ構造を利用したマロン酸エステル部の選択的還元を行うことで、C3 位および C4 位の連続する 4 置換不斉中心を構築し、**8** に導いた。最後に、**8** の立体選択的シクロヘキシニル化により **9** を得、さらに 6 段階を経てサリノスポラミド A の全合成を達成した。



### 2-3. オキサゾロマイシン A の全合成<sup>6</sup>

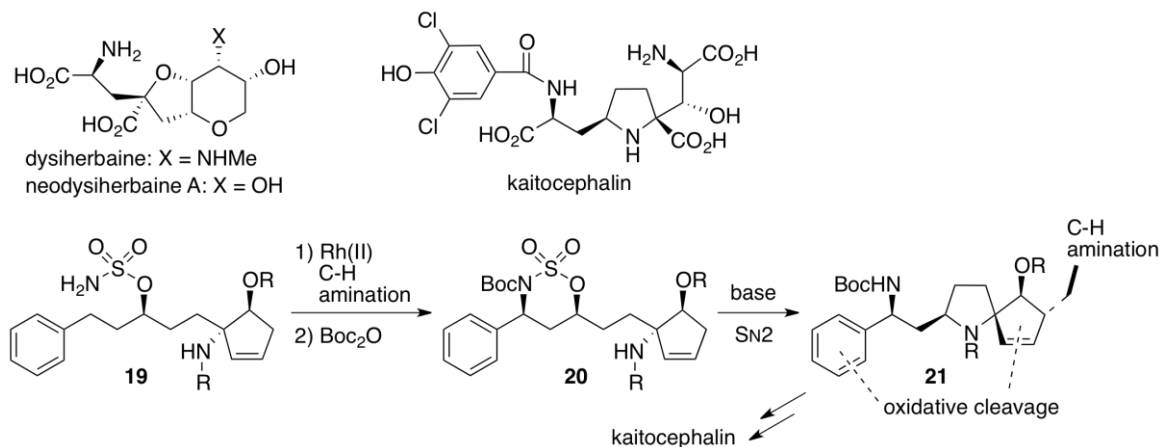
オキサゾロマイシン A は 1985 年に上村らにより放線菌 *Streptomyces sp.* の培養液から単離された抗腫瘍活性天然物である。<sup>10</sup> まず、アミド **10** から  $\text{In}(\text{OTf})_3$  触媒 Conia-ene 反応及び面選択的なジヒドロキシル化反応を鍵とするルートで 3 連続不斉中心を一挙に構築し、**12** へと高立体選択的に導いた。さらに、**12** から  $\gamma$ -ラク톤の開裂、C-9 位水酸基のメチル化等を経てアルデヒド **15** に変換した。続いて、**15** からヨードジエナミン **16** との野崎-檜山-岸反応、酸化-還元による 2 級水酸基部分の立体化学の制御、アセチル化を経て、右セグメント **17** を合成した。最後に、**17** と別途に合成した左セグメント **18**<sup>7</sup> を連結後、シリル保護基とアセチル基の除去によって得られるヒドロキシカルボン酸から  $\beta$ -ラク톤形成を行い、オキサゾロマイシン A の初の全合成を達成した。



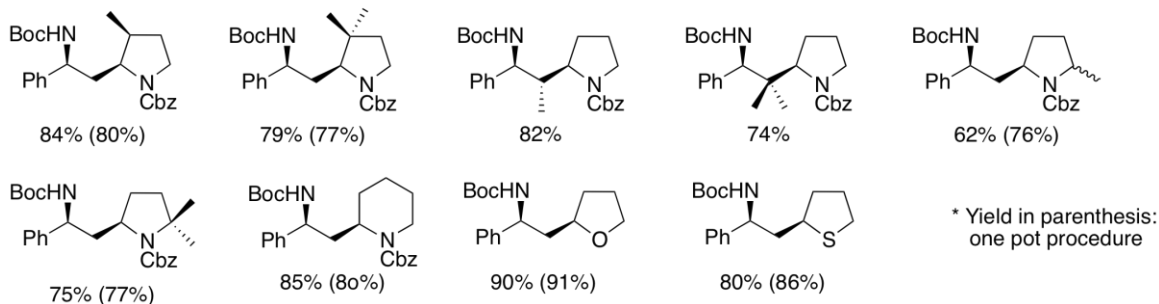
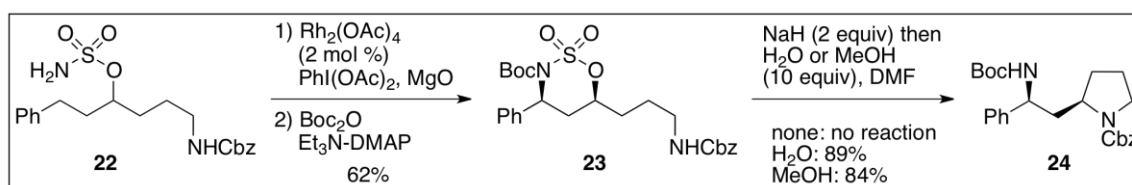
### 3-1. CHアミノ化反応に基づく複素環合成

我々は、これまでに、中枢神経系におけるグルタミン酸受容体に作用する天然アミノ酸に焦点を当て、アゴニスト活性を有するダイシハーベインとネオダイシハーベイン A およびアンタゴニスト活性を有するカイトセファリンを標的とする全合成研究を展開してきた。しかし、ダイシハーベイン<sup>11</sup>とネオダイシハーベイン A<sup>12</sup>の高立体選択的全合成には成功したものの、カイトセファリンに関しては右コア部の部分合成を報告したのみであり、<sup>13</sup> 未だ効率的な合成法確立には至っていなかった。このような状況において、CHアミノ化反応<sup>14</sup>を基盤とする新たなピロリジン環合成法に興味を抱いた。すなわち、スルファメート

19からC-Hアミノ化に続くBoc化により得られる20を塩基性条件に付すと、分子内の適切な位置にある窒素の求核攻撃により環化が進行し、ピロリジン誘導体21が得られるものと期待した。21からは、C-Hアミノ化によるシクロペンテンの官能基化、3,5-ジクロロ4ヒドロキシ安息香酸の導入、オレフィン部と芳香環の酸化的開裂を経てカイトセファリンを合成できると考えた。



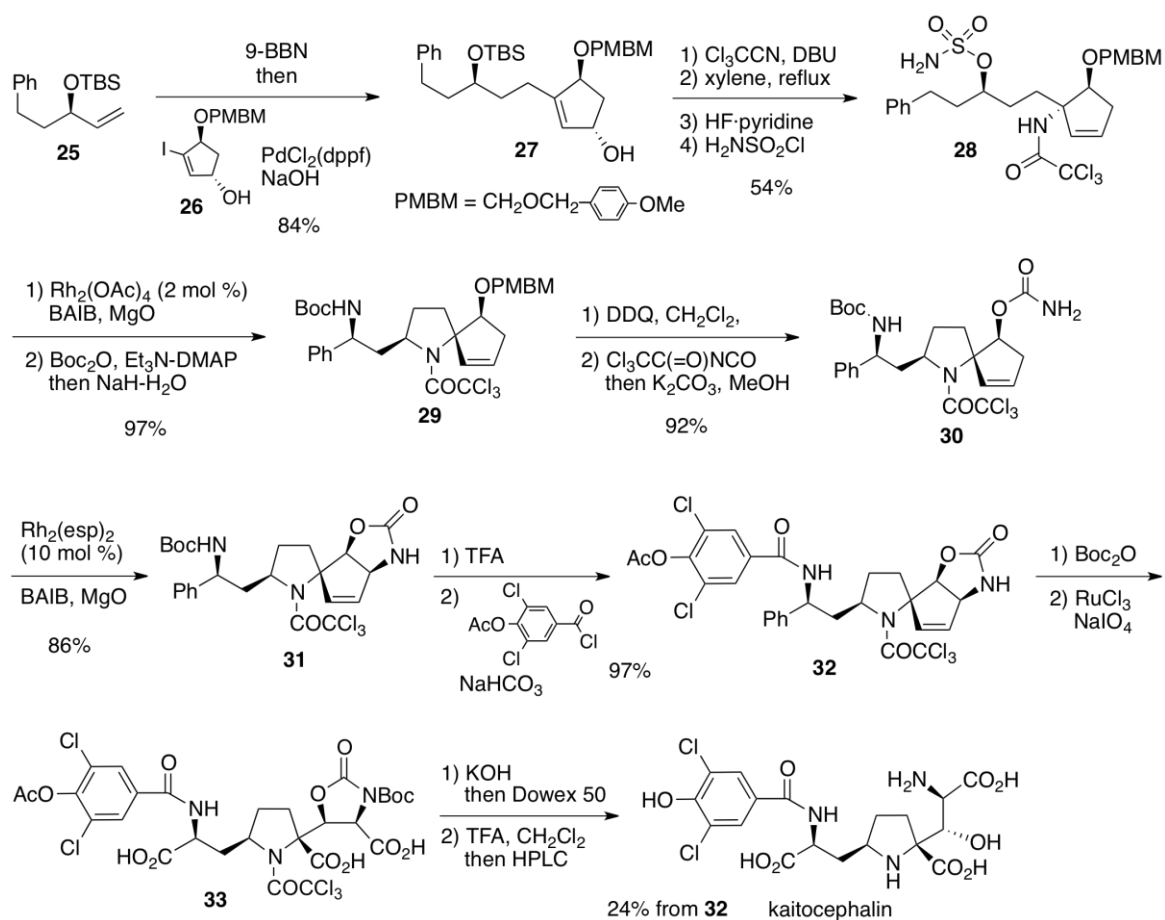
まず、スルファメート **22** を用いて本合成の鍵となるピロリジン環形成法について詳細に調べた。**22** を  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  共存下触媒量の  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  と反応させ、環状スルファメート **23** を得、これを Boc 化後、種々の塩基性条件下で  $\text{S}_{\text{N}}2$  型環化を検討した。その結果、氷冷下 **23** の DMF 溶液に NaH に続いて水を投入すると、ピロリジン環形成が瞬時に起こり、**24** が高収率で生成することを見出した。興味深いことに、無水条件では環化は起こらず、水が環状スルファメートの活性化に何らかの寄与をしていることが示唆された。また、水の代わりに MeOH を添加しても同様の効果が観察された。本法は様々な置換ピロリジンの合成に適用でき、反応点近傍に 4 級中心をもつ基質であっても収率よく環化が進行した。さらに、本法はピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン誘導体の合成にも適用できることが分かった。また、環状スルファメートよりワンポットで Boc 化に続く塩基処理を行い、対応する環化体を合成できる。



### 3-2. カイトセファリンの全合成<sup>15</sup>

カイトセファリンは1997年、瀬戸と新家らによって真菌 *Eupenicillium sherii* PF1191 より単離された天然アミノ酸である。<sup>16</sup> 本化合物は、中枢におけるグルタミン酸受容体アンタゴニスト活性より、脳神経疾患治療薬のリード化合物として注目されている。しかし、現在では、上記真菌のカイトセファリンの産生が途絶えており、合成による供給や誘導體化が望まれている。

まず、エナンチオ純粋な **25** のヒドロホウ素化体と **26** との鈴木-宮浦カップリングから出発し、Overman 転位を経てスルファメート **28** を立体選択的に合成した。この段階で、**28** を C-H アミノ化後、上記のピロリジン環構築法を適用したところ、高収率でスピロ体 **29** が得られた。続いて、**29** からカルバメート **30** に導き、再度 C-H アミノ化反応に付し、**31** を良好な収率で得た。最後に、4-アセトキシ-3,5-ジクロロベンゾイル基を導入後、Boc 化、フェニル基とオレフィン部の酸化裂開、脱保護を経てカイトセファリンの全合成を達成した。



謝辞：今回紹介した研究は石原淳准教授ならびに高橋圭介助教の協力を得て行ったものであり、研究を遂行してくれた学生諸君の献身的な努力に感謝します。また、本研究は、日本学術振興会および文部科学省の科学研究費補助金の支援により行われたことを記します。

<参考文献>

1. Hatakeyama, S. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 217.
2. 高橋圭介, 畑山範, 有機合成化学協会誌, **2010**, *68*, 951.
3. Ooi, H.; Ishibashi, N.; Iwabuchi, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7765.
4. Takahashi, K.; Midori, M.; Kawano, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244.
5. Onyango, E. O.; Tsurumoto, J.; Imai, N.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6703.
6. Eto, K.; Yoshino, M.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5398.
7. Yoshino, M.; Eto, K.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8164.
8. Itoh, Y.; Tsuji, H.; Yamagata, K.; Endo, K.; Tanaka, I.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161.
9. Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 355.
10. (a) Mori, T.; Takahashi, K.; Kashiwabara, M.; Uemura, D.; Katayama, C.; Iwadare, S.; Shizuri, Y.; Mitomo, R.; Nakano, F.; Matsuzaki, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1073. (b) Takahashi, K.; Kawabata, M.; Uemura, D.; Iwadare, S.; Mitomo, R.; Nakano, F.; Matsuzaki, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1077.
11. (a) Masaki, H.; Maeyama, J.; Kamada, K.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5216. (b) Takahashi, K.; Matsumura, T.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2007**, 4158.
12. Takahashi, K.; Matsumura, T.; Corbin, G. R. M.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4227.
13. Takahashi, K.; Haraguchi, N.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synlett* **2008**, 671.
14. For reviews, see: (a) Zalantan, D. N.; Du Bois, J. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 347. (b) Du Bois, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 758.
15. Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644.
16. Shin-ya, K.; Kim, J.-S.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *40*, 7079.