

連続反応によるアルカロイド骨格の一挙構築と創薬展開

京都大学大学院薬学研究科 薬品有機製造学分野

大野 浩章

1. はじめに

近年、コンビナトリアルケミストリーとハイスループットスクリーニングの発展により、多数の化合物を一挙に合成しアッセイすることが可能になった。一方で、平面的な構造を有する合成容易な化合物からヒット化合物を見出すことが益々困難になっている現状がある。そのため、三次元的な基本骨格を有するドラッグライク天然物型化合物の重要性が再認識されている。天然物やその誘導体は古くから創薬研究の重要な役割を担ってきたが、複雑な基本骨格を有する天然物型化合物を創薬研究に利用することには大きな制限がある。これは、複雑な天然物骨格の構築は多段階を要するため、関連天然物を出発原料として用いる半合成に頼らざるを得ない場合が多いことに起因する。このため、構造的多様性に富んだ類縁体を効率的に合成して、基本骨格を含む化学構造を医薬品として最適化することは一般的に困難な場合が多い。

報告者は、ドラッグライクな天然物型複素環化合物を多連続反応により一挙に構築し、多様性指向型合成に展開することができれば、ヒット率の高い化合物ライブラリーを構築する上で極めて有用な方法論となると考えた。そこで、天然物型ドラッグライク化合物を簡便に合成する革新的な天然物骨格一挙構築反応を開発し、創薬研究に展開することを目的として設定し、本研究を実施した。

2. 方法

本研究では、独自の金触媒連続環化反応を利用して、生物活性アルカロイドに広く存在する多環式インドール骨格を一挙に構築する反応を開発した。本研究において扱ったアルカロイド骨格を **図 1** に示す。ディクチオデンドリン類およびストリクタミン類のアルカロイドは、テロメラーゼ阻害やモノアミノキシダーゼ阻害をはじめとする様々な生物活性を有するため、多様な類縁体を効率的に得るための実践的な合成法の開発が望まれている。

アジドアルキンは、金触媒を作用させることによって、環化と同時に金カルベノイドを発生することが知られている。申請者は、独自に開発した [4 + 2] 型インドール合成が 4,7-ジアリールインドール構造の構築に威力を発揮する特性に着目し、収束的で挑戦的なディクチオデンドリン骨格構築法を立案した (**図 2A**)。本戦略は、アジドアルキンをを用いる金カルベノイド化学と、独自の [4 + 2] 型インドール合成法を連動させることで、一挙にディクチオデンドリンの中心骨格を構築する。さらに、トリプタミンから容易に導けるテトラヒドロ-β-カルボリン誘導体の金触媒環化反応によって、ストリクタミン骨格の D 環部を構築する合成経路を立案し (**図 2B**)、以下に検討を実施した。

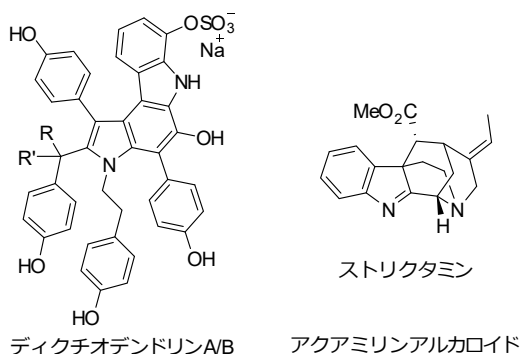


図 1. 本研究において扱ったアルカロイド骨格

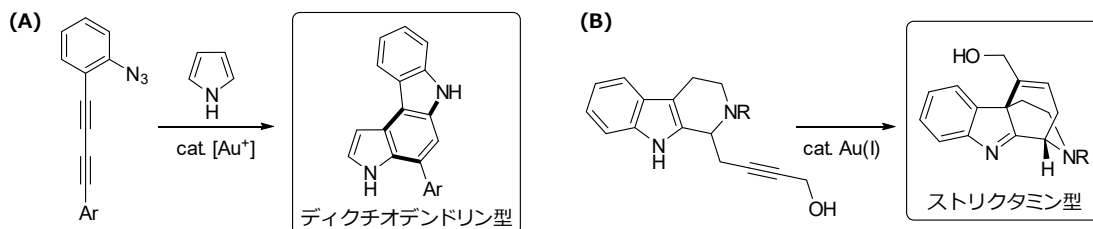


図 2. 本研究において開発を計画した金触媒によるアルカロイド骨格一挙構築反応

3. 結果

(1) ディクチオデンドリン骨格の一挙構築と形式全合成

今回設計したピロロカルバゾール骨格一挙構築反応は、アジド部分の求核的な環化反応と窒素分子の脱離によって生じる金カルベノイド中間体に対して、ピロールの C-H 挿入と求核的な環化が順次進行する。本反応においては、ピロールの 2 位または 3 位のいずれにおいても C-H 挿入の反応性を有すると想定されるが、ディクチオデンドリン型の **3** を選択的に得るためには、C-H 挿入が 3 位選択的に進行する必要がある。そこで最初に、ピ

ロール窒素の保護基による選択性の制御を試みた(表 1)。アジドジイン **1a** とピロール誘導体 **2** の環化反応をモデルとして選択し、予備的検討において良好な結果を与えた 1 価のカチオン性金触媒を用いて、ピロール窒素保護基の最適化を行った。ベンジル基、トシル基、メキシカルボニル基、ピバロイル基、および Boc 基について検討を行ったところ、Boc ピロールを用いた際に最も良好な選択性で目的の異性体 **3** を与えた(entry 8)。本反応は、電子供与基、電子求引性基を含め、様々な置換基を有するアジドジインに対しても効率よく進行した。

引き続き、必要な酸素官能基を有するアジドジインを基質として環化反応を行い、ディクチオデンドリン類の合成に必要な置換基を有するピロロカルバゾール誘導体を合成した。引き続き、鈴木-宮浦カップリングを含む数工程の変換によって必要な置換基を導入し、ディクチオデンドリン C および F の形式全合成を達成した。

(2) ストリクタミンの D 環構築反応の開発と不斉形式全合成

トリプタミンから容易に導けるラセミ体のモデル基質 **5** を用いて、金触媒を用いたストリクタミン D 環構築反応の検討を行った(表 2)。反応条件を種々検討した結果、SPhosAuCl を AgNTf₂ で活性化してエタノール中で用いる条件が最も効率よく環化反応を促進し、目的の縮環インドレニン **6** を最高 76% の収率で与えた¹。

引き続き strictamine の不斉全合成を目指した(図 3)。キラルスルホキシドを導入したトリプタミン誘導体と保護プロパナールのジアステレオ選択的な Pictet-Spengler 反応、シリル保護基の除去、およびジアステレオマー分離を行いアルコール体 **7** を得た。引き続き保護基の変換とアルキン部分の構築等により、光学活性な環化前駆体 **8** に導いた。金触媒を用いた D 環構築反応により得られた縮環インドレニン **6c** に対して、酸化、エステル化、および N-アルキル化を行うことにより、Zhu ら² が報告したストリクタミン前駆体 **9** へ導いた。

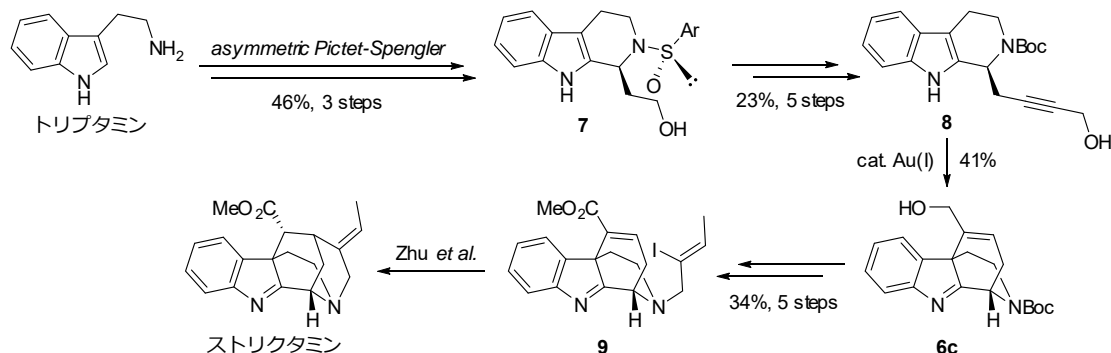


図 3. ストリクタミンの不斉形式全合成

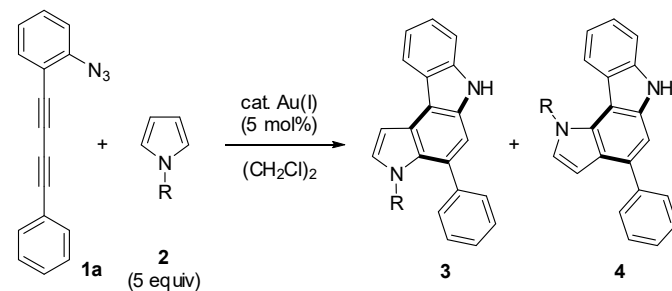
4. まとめ

報告者は本研究によって、アルカロイド骨格構築反応の開発に成功し、天然物骨格を有する生物活性分子を創製するための基盤を構築した。今回開発したアルカロイド合成法は、報告された合成戦略とは大きく異なる。

5. 発表論文、参考文献

- (1) Nishiyama, D.; Ohara, A.; Chiba, H.; Kumagai, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1670.
- (2) Ren, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 3500.

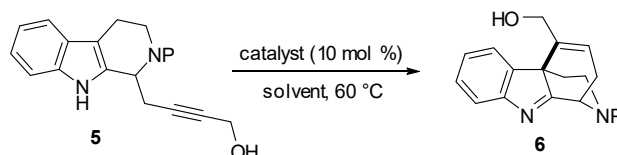
表 1. ピロロカルバゾール合成反応における位置選択性の制御



entry	R	temp (°C)	time (h)	3 + 4 (%)	3 : 4
1	H	80	8	<62 ^a	25 : 75
2	Bn	80	10	<62 ^a	18 : 82
3	Ts	80	3	<48 ^a	53 : 47
4	CO ₂ Me	80	1.5	62	81 : 19
5	Piv	80	1.5	60	82 : 18
6	Boc	80	1.5	60	92 : 8
7	Boc	rt	72	59	72 : 28
8	Boc	110^b	0.5	58	95 : 5

^a Containing small amounts of impurities. ^b Trichloroethane was used as the solvent

表 2. ピロロカルバゾール合成反応における位置選択性の制御



entry	P	catalyst	solvent	time	yield
1	Ts	XPhosAuCl/AgNTf ₂	DCE	24 h	20%
2	Ts	IPrAuCl/AgNTf ₂	DCE	18 h	33%
3	Ts	JohnPhosAuSbF ₆ -MeCN	DCE	10 h	35%
4	Ts	JohnPhosAuSbF ₆ -MeCN	THF	20 h	52%
5	Ts	JohnPhosAuSbF ₆ -MeCN	EtOH	4 h	50%
6	Ts	SPhosAuCl/AgNTf₂	EtOH	5 h	69%
7	Ns	SPhosAuCl/AgNTf₂	EtOH	14 h	76%