

未利用複雑天然分子ドラグマシジン E の不斉全合成

千葉大学大学院薬学研究院薬化学研究室

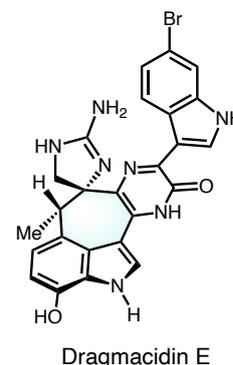
原田 慎吾

1. 概要

我々の研究グループは、未利用複雑天然分子ドラグマシジン E の合成研究に取り組みました。種々の金属触媒反応を用いて、市販化合物より 22 工程にてドラグマシジン E の全合成に有用な中間体の合成法を開発しました(*J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7674.)。また、現在は量子化学計算を用いて反応経路を予測し、生合成仮説に基づくドラグマシジン D から E への誘導に向けて研究に取り組んでいます。

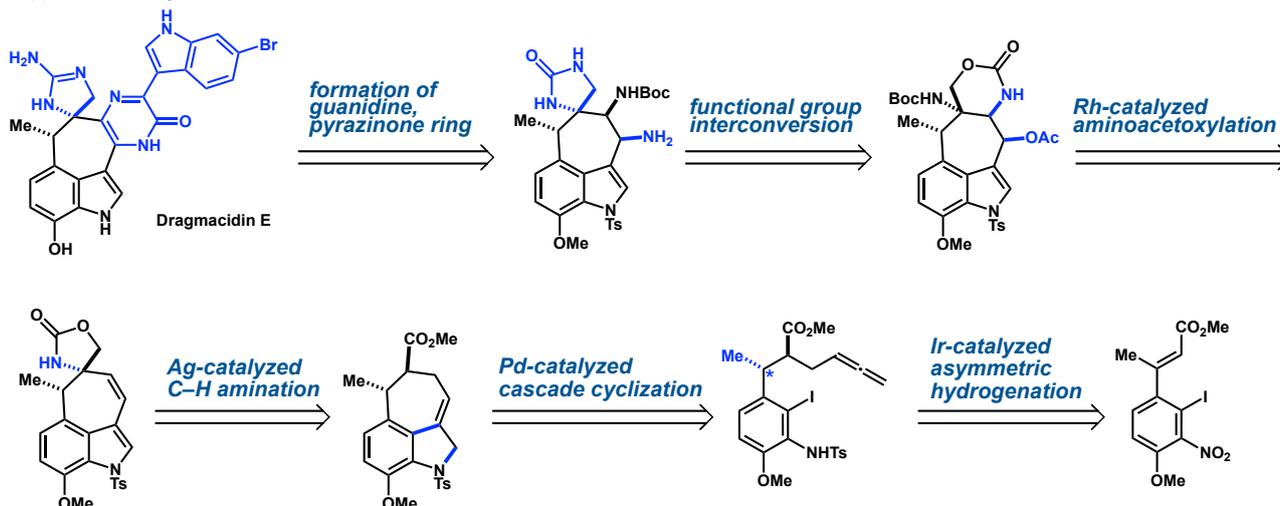
2. 背景

ドラグマシジン E は 1998 年、南オーストラリア海で採取された海綿 *Spongosorites* sp. より単離、構造決定されたビスインドールアルカロイドです(*J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 660.)。生物活性として、セリン-スレオニンプロテインホスファターゼ阻害作用が知られていますが、他の生物活性は未知となっています。全合成報告に関しは、2011 年 Feldman らによりラセミ体合成が報告されたのみであり(*Org. Lett.* **2011**, *13*, 5704.)、不斉全合成は未だ達成されていません。インドール 3,4 位に縮環した 7 員環骨格上に連続不斉点、ピラジノン環やグアニジン環を有する特徴的な構造をとっており、合成化学研究において非常に興味深いターゲット化合物といえます。さらには、化学合成による供給にて生物活性の評価や、提唱されている Dragmacidin D,E,F の関連生合成経路の解明など、Dragmacidin E を不斉合成することは、多岐にわたる研究領域において学術的に意義深いことから研究に着手しました。



3. 逆合成解析

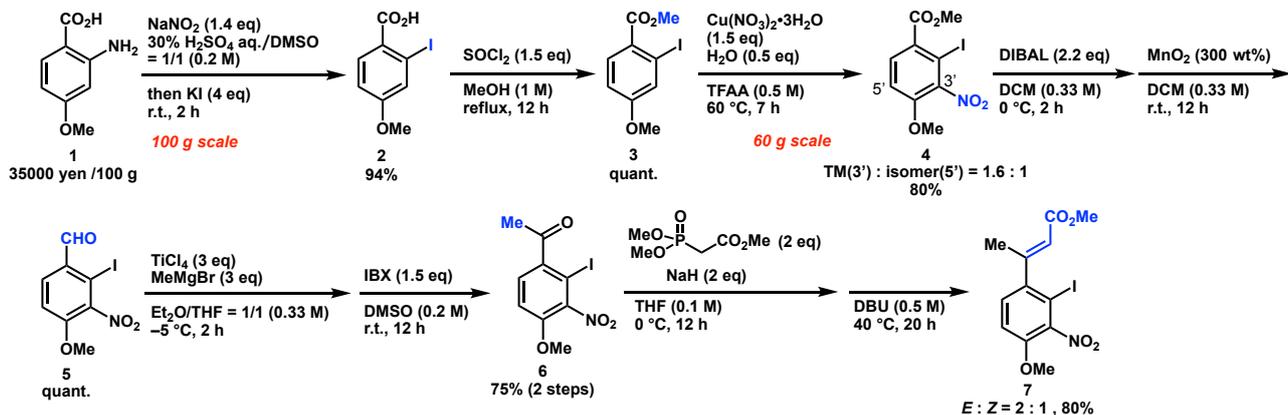
ドラグマシジン E の逆合成解析を下記に示します。7 員環左上部分のグアニジン環、および右上部分のインドール骨格の導入は合成の終盤に行います。また、7 員環右側部分の官能基化は、当研究室の前任者が以前報告した分子内アミノアセトキシ化により達成できると考えました(*J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2787.)。さらに、第四級炭素を含む連続不斉中心の構築は、銀触媒による C-H アミノ化により行うことにしました。3,4 位縮環型 7 員環骨格は、アレニル基を有する 4 置換ヨードベンゼンから Pd 触媒を用いたカスケード環化反応により構築できると期待しました。肝心の不斉点は、 α,β -不飽和エステルの不斉水素化に構築する合成計画を立案しました。



4. 検討と結果

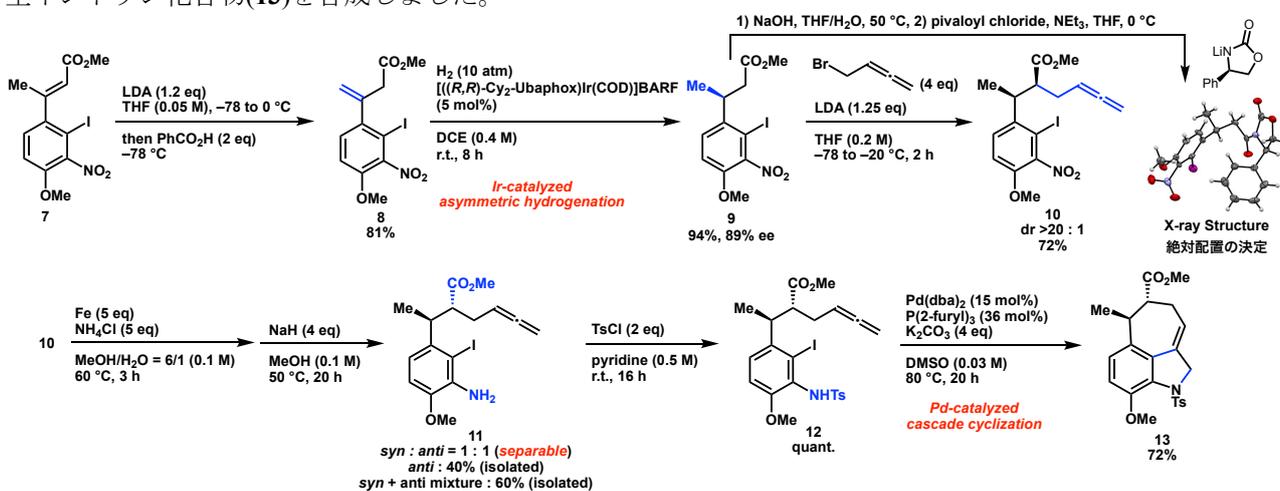
(1) 4 置換ベンゼンを有する α,β -不飽和エステルの合成

市販の 3 置換ベンゼン(1)より、Sandmeyer 反応でヨウ素化(2)したのちエステル化を行った。その後、無水トリフルオロ酢酸溶媒中、硝酸銅を加えることでニトロ化を行い、4 置換ベンゼン(4)を合成しました。カルボニル基の官能基変換にてメチルケトン(6)へ誘導したのち、Horner-Wadsworth-Emmons 反応にて α,β -不飽和エステル(7)を合成しました。



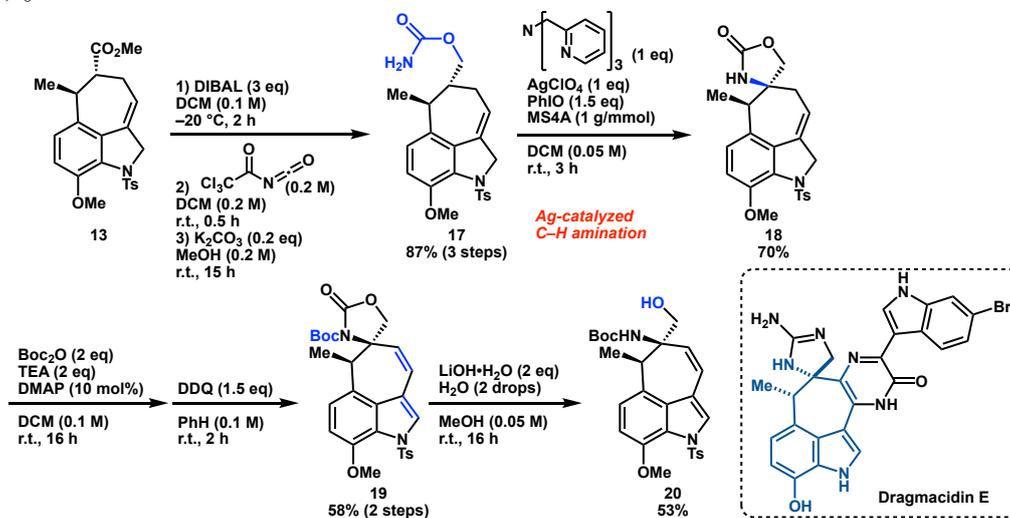
(2) 3環式骨格の構築

上記で得られた α,β 不飽和エステルを β,γ 不飽和エステルに異性化後、キラルな Ir 触媒を用いて水素化を行い、還元体(9)を得ました。9の絶対立体配置は、誘導体後、X線単結晶構造解析により決定しました。その後、アレル基を導入して所望の *anti* 体(11)を得たのち、アニリン窒素のトシル化を行いました。このトシルアミドに対し Pd 触媒を用いた Heck 反応・アリル位アミノ化カスケード反応を行い、七員環縮環型インドリン化合物(13)を合成しました。



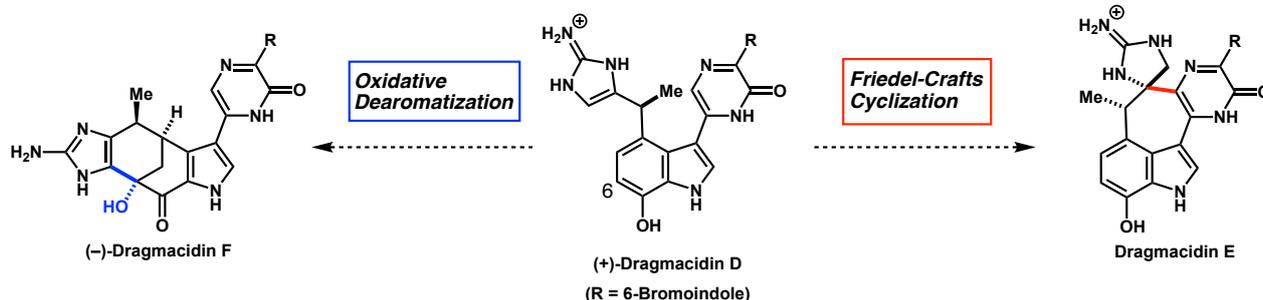
(3) 第四級不斉炭素の構築

3環式インドリン(13)のエステル部位を3工程でカルバメート(17)へと変換しました。続いて、銀触媒と TPA 配位子を用いて C-H アミノ化を行い、所望の(18)を得ました。即ち第四級炭素を含む連続不斉中心の構築に成功しました。さらに Boc 保護ののち DDQ を作用させることで共役オレフィン構造を持つインドール(19)へと異性化を行いました。次に加水分解によりオキサゾリジノン環を開環し、ヒドロキシメチル体(20)を合成しました。本化合物は、ドラグマシジン E の不斉全合成を行うための有用な合成中間体であると考えられます。

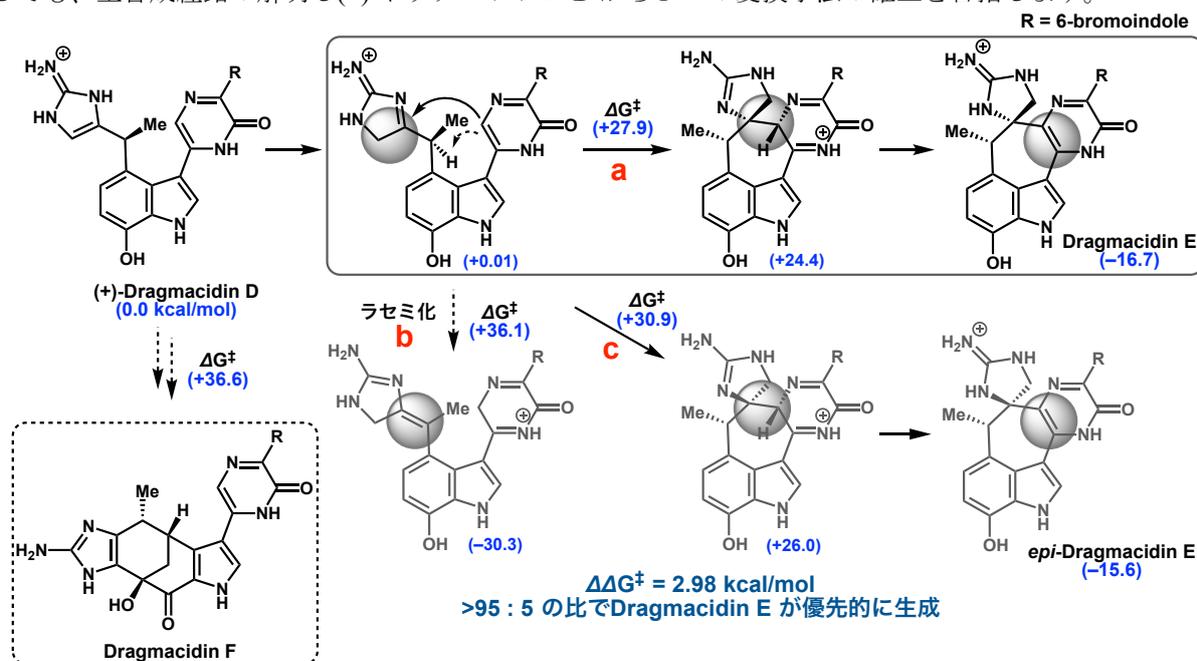


5. 今後の展望

ドラグマシジン D,E,F は化学構造の類似性、および単離環境から関連性の高い生合成経路が示唆されています(*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5970.)。すなわち、ドラグマシジン D のピラジノン環から立体に Friedel-Crafts 型環化反応が起こればドラグマシジン E が生成し、インドール環のベンゼノイド部位(6位)で酸化的脱芳香族化反応が起これば、Dragmacidin F が生成する可能性が考えられます。



現在、当研究室において量子化学計算を駆使して生合成経路に基づく反応機構を予測し、立体選択的な不斉合成を達成すべく研究を行っています。実験に先立ち、(+)-ドラグマシジン D からドラグマシジン E への生合成経路の予備計算を行いました。その結果、ドラグマシジン E への生合成経路のほかに、ラセミ化、エピマー化の経路が算出されました。これら 3 つの反応経路における活性化エネルギーを比較したところ、ドラグマシジン E へ至る経路が最も有利であることがわかりました。エピマー生成とのエネルギー差は 2.98 kcal/mol であり、十分な反応速度差でドラグマシジン E が優先的に生成することを示唆しています。今後は、量子化学計算と並行して化学実験に取り組み、合成経路を確立します。同様にドラグマシジン F に関しても、生合成経路の解明し(+)-ドラグマシジン D から F への変換手法の確立を目指します。



6. 謝辞

本研究は、公益財団法人アステラス病態代謝研究会からの研究助成金により実施されました。心より感謝申し上げます。この助成金により、我々は本研究を継続することができ、以下の研究成果を得ることができました。厚く御礼申し上げますとともに、貴会の益々のご発展を祈念いたします。

7. 成果

発表論文 (謝辞を記載済のもの)

Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters.

Dongil Choi, Noa Takahashi, Haruka Maruoka, Shingo Harada*, Alina Nastke, Harald Gröger, and Tetsuhiro Nemoto*

J. Org. Chem. **88**, 7674-7683 (2023).

Special Issue "Modern Enantioselective Catalysis in Organic Chemistry"

共同研究者 (学生) の受賞

高橋 紀亜、2022年、日本薬学会第142年会 学生優秀発表賞、「Dragmacidin E の合成研究」