

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06558

研究課題名(和文)一酸化窒素生合成制御活性アルカロイドの全合成研究

研究課題名(英文)Synthetic studies of alkaloids possessing iNOS inducing activities

研究代表者

高橋 圭介 (TAKAHASHI, Keisuke)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号：60380854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ウルボシジンAの全合成研究を行った。左フラグメントに関しては4-オクチン酸より、アセチリドとのカップリング、不斉還元、官能基選択的なトランス還元、アリルアルコールのmCPBAを用いたエポキシ化、エポキシ基の還元的開裂、酸化を経て左部の炭素骨格と不斉中心を備えたラクトンを合成した。一方、右部に関しては、アルデヒドのKeck不斉アリル化により生成物を高選択的に得、メシル化、Gabriel法をへて窒素官能基を導入した。今後これをエステルへと導き、左フラグメントとのカップリングをへてウルボシジンAのグアニジノコアを構築する計画である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近単離構造決定され医薬品リード化合物として期待されるウルボシジンAをとり上げ、これらの独自の的方法論に基づく初の全合成達成を本研究の目的と定め研究を展開した。その結果、今後の展開に重要と思われる左右両フラグメントを合成することができ、本研究によりウルボシジン及びその誘導体の化学合成を可能とする端緒を見いだすことができた。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of urupocidin A was examined. The left segment of urupocidine A was synthesized stereoselectively starting from 4-octynoic acid via coupling with the acetylid, asymmetric reduction, trans reduction, epoxidation, reduction of the epoxide and oxidation. The lactone intermediate possessing the framework and asymmetric centers of the left segment was obtained. On the other hand, the right segment was synthesized via Keck asymmetric allylation, mesylation and Gabriel syntheses.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 天然物 アルカロイド iNOS

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一酸化窒素は分子量 30 の二原子分子であり、最小の情報伝達物質として知られている。一酸化窒素がヒトの体内において非常に幅広い生命現象に参与している事が明らかにされて以来、一酸化窒素に参与する生体分子の研究が活発に繰り広げられている。一酸化窒素は Nitric Oxide Synthetase (NOS) によって生合成され、生体防御、細胞間情報伝達、血管拡張等、生命現象の様々な場面で重要な役割を果たしている。これまでに、 N^G -ニトロ-L-アルギニン (L-NNA) や N^G -モノメチル-L-アルギニン (L-NMMA) (図 1) などが NOS 阻害薬として、一酸化窒素の生理機構を解明する上で大きな役割を果たしてきた。そして今後も一酸化窒素に参与する生命現象の分子レベルでの機能解明やさらにこれに基づく新薬の研究開発には、生体分子を特異的に認識し、その働きを制御する生物活性物質の精密合成に立脚した研究が重要である。今回、研究代表者は、生体内における一酸化窒素とそれに関連する生体分子の多様且つ重要な役割に興味を抱き、それらが参与する生命現象の解明や、そこに作用する新たな医薬品の開発研究に貢献すべく、本研究立案に至った。

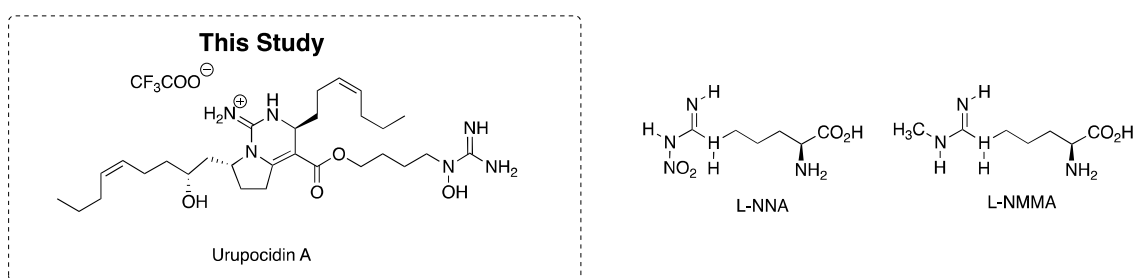


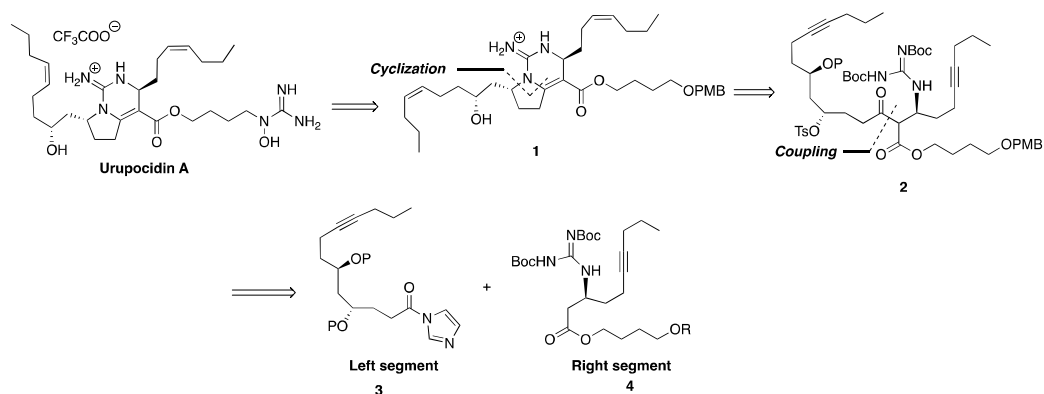
Figure 1

2. 研究の目的

最近単離構造決定された誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現を促進する天然物ウルポシジン (Urupocidin) を研究対象として取り上げ、これらの独自の的方法論に基づく初の全合成達成を本研究の目的と定めた。この天然物は、化学構造、生物活性の両面で魅力的な合成ターゲットであるといえる。

3. 研究の方法

ウルポシジン A の合成に向けて以下の合成計画を立案した (Scheme 1)。すなわち、前駆体 1 は 2 からの環化によるグアニジノコア形成によって合成するものとし、2 はアシルイミダゾール 3 とエステル 4 のカップリングを経て合成するものとした。

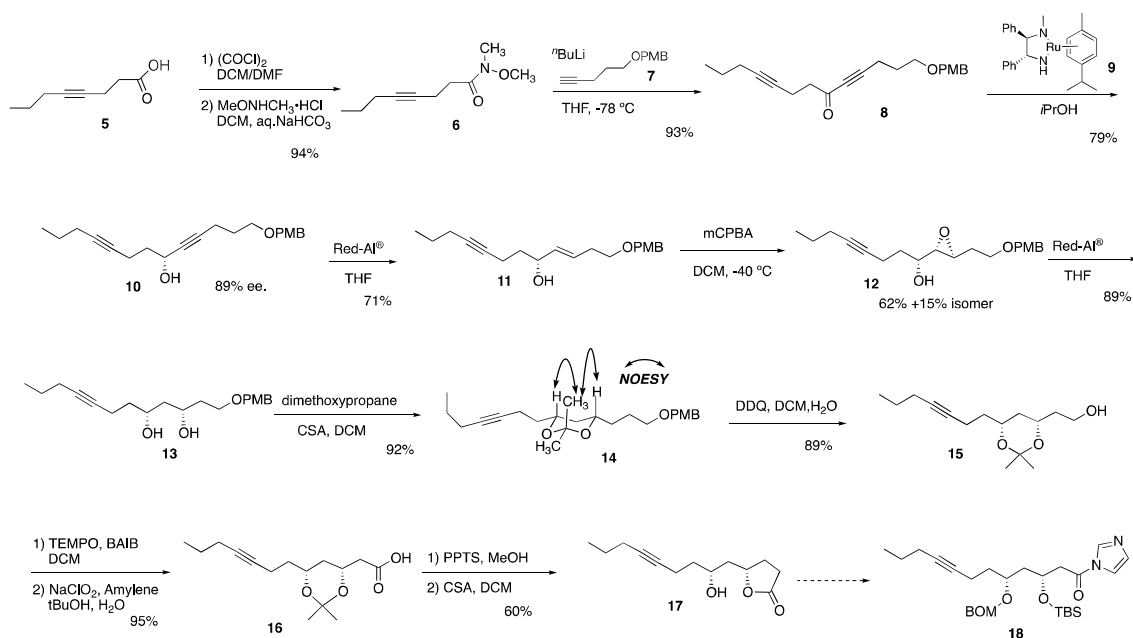


Scheme 1

4. 研究成果

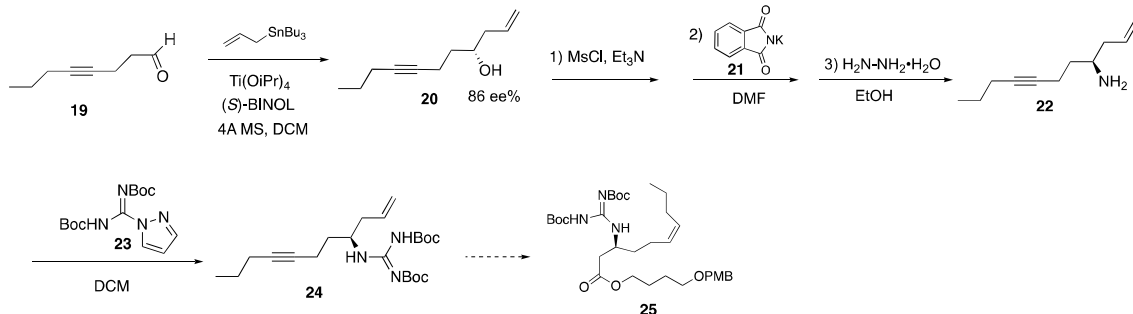
5 を出発原料とし、Weinreb アミド 6 へ変換した (Scheme 2)。7 由来のアセチリドとのカップリングによりケトン 8 とし、このものの触媒 9 を用いた不斉還元は高選択的に 10 を与えた。Red-Al® を用いた官能基選択的なトランス還元により得られる 11 の mCPBA を用いたエポキシ化は 12 を主生成物として与えた。エポキシ基の還元的開裂により 1,3-ジオール 13 とし、アセト

ニド化により **14** を得た。この時点で NOESY 測定より、**14** が所望の立体配置を有していることを確認した。脱 PMB 化で **15** を得、酸化によりカルボン酸 **16** とした。このものを酸性条件に付してラクトン **17** へと導いた。現在、**18** への変換を検討している。



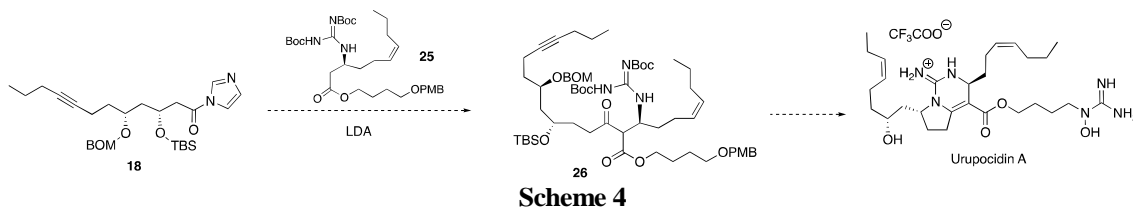
Scheme 2

一方、右部に関しては、アルデヒド **19** の Keck 不斉アリル化により **20** を高選択的に得、メシル化、**21** を用いるGabriel法をへて **22** を得た(Scheme 3)。 **23** を用いて Guanidino基を導入し **24** とし、現在 **25** への変換を検討している。



Scheme 3

今後、**18**, **25** が合成できたら、カップリング反応を経る Guanidinoコアの構築を行う計画である (Scheme 4)。



Scheme 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ito Yoichi, Kusakabe Taichi, Dhage Yogesh Daulat, Takahashi Keisuke, Sakata Ken, Sasai Hiroaki, Kato Keisuke	4. 巻 84
2. 論文標題 Total Synthesis of (-)-Graminin A Based on Asymmetric Cyclization Carbonylation of Propargyl Acetate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16268 ~ 16277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kusakabe Taichi, Mochida Tomoyuki, Ariyama Tomohiro, Lee Dong, Ohkubo Shin, Takahashi Keisuke, Kato Keisuke	4. 巻 17
2. 論文標題 PdII catalyzed ligand controlled synthesis of bis(3-furanyl)methanones and methyl 3-furancarboxylates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6860 ~ 6865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ob01189g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Keisuke, Tsurumi Tatsuya, Inami Moe, Li Zui, Kusakabe Taichi, Kikkawa Shoko, Azumaya Isao, Tominaga Nobuaki, Ikenaka Yoshinori, Arizono Koji, Kato Keisuke	4. 巻 4
2. 論文標題 Syntheses of 4 OH and 5 OH Imidacloprids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 7343 ~ 7345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.201901491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Peng Cheng, Kusakabe Taichi, Kikkawa Shoko, Mochida Tomoyuki, Azumaya Isao, Dhage Yogesh Daulat, Takahashi Keisuke, Sasai Hiroaki, Kato Keisuke	4. 巻 25
2. 論文標題 Asymmetric Cyclizative Dimerization of (ortho Alkynyl Phenyl) (Methoxymethyl) Sulfides with Palladium(II) Bisoxazoline Catalyst	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 733 - 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201804779	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanno Yuichiro, Kusakabe Taichi, Saito Nao, Kikkawa Shoko, Takahashi Keisuke, Azumaya Isao, Nemoto Kiyomitsu, Kato Keisuke	4. 巻 2020
2. 論文標題 Improved Synthesis and Determination of the Biologically Active Diastereomer of YK11	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molbank	6. 最初と最後の頁 M1125 ~ M1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/M1125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高橋圭介
2. 発表標題 Urupocidin A の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤陽一
2. 発表標題 プロパルギルアセテートの不斉環化-カルボニル化を基盤としたグラミニン A の全合成
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋圭介
2. 発表標題 Mohangic acids の合成研究
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 恵介
2. 発表標題 Box-Pd(II)錯体による交差CCC-Coupling反応
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋圭介
2. 発表標題 ネオニコチノイド系農薬代謝物の合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日下部太一
2. 発表標題 アレンのパラジウム触媒的不斉メトキシ - カルボニル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	加藤 恵介 (KATO Keisuke) (80276609)	東邦大学・薬学部・教授 (32661)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------