

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15956

研究課題名(和文) 抗潜在性結核菌活性を有するピロロインドール類の創生

研究課題名(英文) Study towards development of anti-latent tuberculosis pyrroloindoles

研究代表者

君嶋 敦 (Kimishima, Atsushi)

大阪大学・薬学研究科・特任助教(常勤)

研究者番号：20812134

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：結核菌と相同性の高いMycobacterium属細菌に対して活性を示すverticillin 類の構造活性相関研究を指向した合成研究を行った。その結果、トリプトファンおよびトリプタミン誘導体の酸化的環化/アセトキシ化のタンデム反応を経る新たなC3a-アセトキシヘキサヒドロピロロインドール骨格構築法を見出した。また、本反応を天然物合成に応用し、(-)-protubonine Bの不斉合成を短工程で達成した。さらに、開発したタンデム反応に着想を得た、独自の反応条件下でのトリプタミン誘導体の酸化的二量化反応の新たな知見を得るに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結核菌は、感染部位の低酸素環境下で潜在化し、既存の薬剤に抵抗性を示すことが知られている。また、この潜在性結核菌への感染者は実に世界人口の約1/3に上る。そのため、潜在化した結核菌にも有効な新規医薬シーズの探索は極めて重要な課題である。本課題では、結核菌と相同性の高いMycobacterium属細菌に対して活性を示すverticillin類の合成および構造活性相関研究に向け、独自に開発した酸化的脱芳香環化反応を基盤としたピロロインドール類の合成を行った。

研究成果の概要(英文)：Synthetic study of verticillins with the aim of structure-activity relationship analysis was conducted. As a result, we found a new method to construct C3a acetoxy hexahydropyrroloindole skeleton via tandem oxidative cyclization/acetoxylation of tryptophan and tryptamine derivatives. This synthetic method was also applied to the natural product synthesis, and the short step asymmetric synthesis of (-)-protubonine B was achieved. Furthermore, we have obtained new knowledge of oxidative dimerization of tryptamine derivatives under unique reaction conditions inspired by the developed tandem reaction.

研究分野：天然物化学

キーワード：天然物合成 酸化的脱芳香環化 連続反応 二量化反応 構造活性相関 潜在性結核菌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* によって引き起こされる結核感染の多くは、宿主の免疫機構により発症が抑えられているが、一部の菌は感染部位の低酸素環境下で数十年と潜在化し続ける特徴を持つ。この潜在性結核菌への感染者は実に世界人口の約 1/3 に上り、潜在化した結核菌は既存の薬剤に抵抗性を示すことが知られている。そのため、6 ヶ月以上の長期化学療法やそれに伴う副作用、さらには不完全な治療による再発および薬剤耐性菌の出現等が大きな問題となっている。このような背景から、潜在性結核菌にも有効な新規医薬シーズの探索は極めて重要な研究課題である。我々は潜在性結核菌にみられる感染部位での低酸素環境に着目し、病原性 *M. tuberculosis* と相同性の高い潜在状態を誘導した *Mycobacterium* 属細菌に対して効果的に抗菌活性を示す化合物の探索を行ってきた。そして最近、インドネシア産海綿より分離した真菌 *Trichoderma* sp. の培養抽出物から、低酸素環境下でも抗菌活性を有する化合物 verticillin A (1) および B (2) を単離、同定した。1 および 2 は、その新規な低酸素環境下での抗菌活性もさることながら、化学構造が極めて複雑で興味深い。即ち、ジチオジケトピペラジンとピロロインドールとが縮環した四環性骨格が、ベンジル位の不斉四級炭素を介して二量化しているため、12 および 12' 位の第二級水酸基を含め、計 8 個の連続不斉中心を有する非常に複雑な構造をとっている。その上、2 においては R² と R³ とが異なるため、より複雑な非対称二量体を形成している。なお、類縁天然物 melinacidin IV (3)、12,12'-dideoxyverticillin A (4) および chaetocin (5) なども存在し、その構造は多様化しており、合成化学的に非常に興味深い化合物群である (Figure 1)。しかしながら、verticillin 類の潜在性結核菌に対する構造活性相関研究の報告は未だになく、現在まで 12 及び 12' 位に水酸基を有する verticillin 類 (1-3) の合成も前例がない。

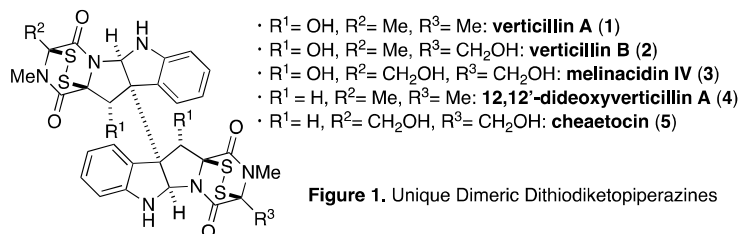


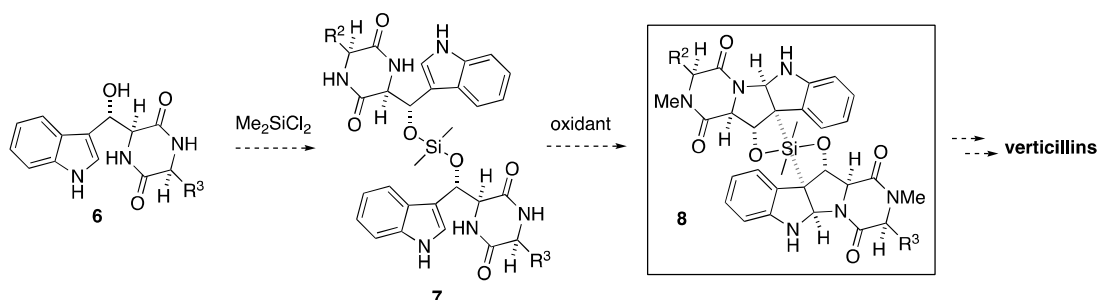
Figure 1. Unique Dimeric Dithiodiketopiperazines

2. 研究の目的

本課題では、ピロロインドールの立体選択的な酸化的二量化反応を開発し、共通合成中間体を経る verticilline 類の合成研究を行う。また、合成過程で得られる中間体やアナログ分子も含めた包括的な構造活性相関研究を通じて、verticilline A および B の潜在条件下での抗菌活性発現に必須な化学構造を解明し、verticilline 類の創薬シーズとしての可能性を明確にすることを目的とする。

3. 研究の方法

包括的な構造活性相関研究を念頭に、文献既知のトリプトファン誘導体 6 から合成したビスアルコキシシラン 7 を基質とした、ピロロインドールの立体選択的な酸化的二量化反応 (7 → 8) を開発し、合成中間体 8 を基盤とする verticilline 類の合成を目指す (Scheme 1)。



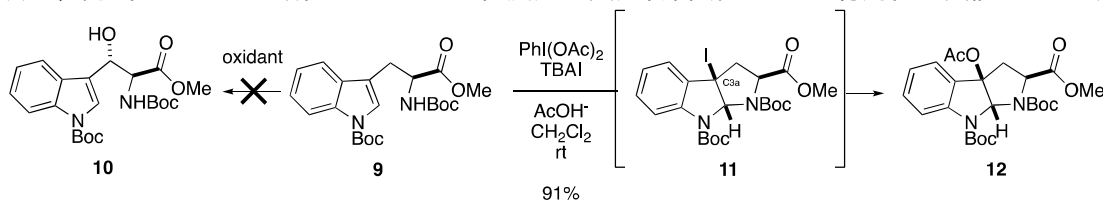
Scheme 1. Symmetric Plan for Verticillins via Oxidative Dimerization of Bisalkoxysilane Substrate

4. 研究成果

課題研究の開始当初、文献既知化合物 6 の合成において再現性に問題が生じたため、トリプトファン誘導体 9 のベンジル位の酸化によりインドール 10 を得る検討を行った。その結果、目的とする 10 を効率的に得るには至らなかったが、その過程において、9 に対して触媒量の TBAI 存在下、超原子価ヨウ素を作用させると、ヨード環化反応の進行により C3a 位にヨウ素原子を有するヘキサヒドロピロロインドール (HPI) 11 を経て、C3a アセトキシ HPI 12 を高収率で与えるという連続反応を見出した (Scheme 2)。現在までに C3a 位にアセトキシ基を有する HPI 骨格の合成は数例報告があるが、単工程かつ高収率で C3a 位選択的にアセトキシ基を導入する手法は前例が

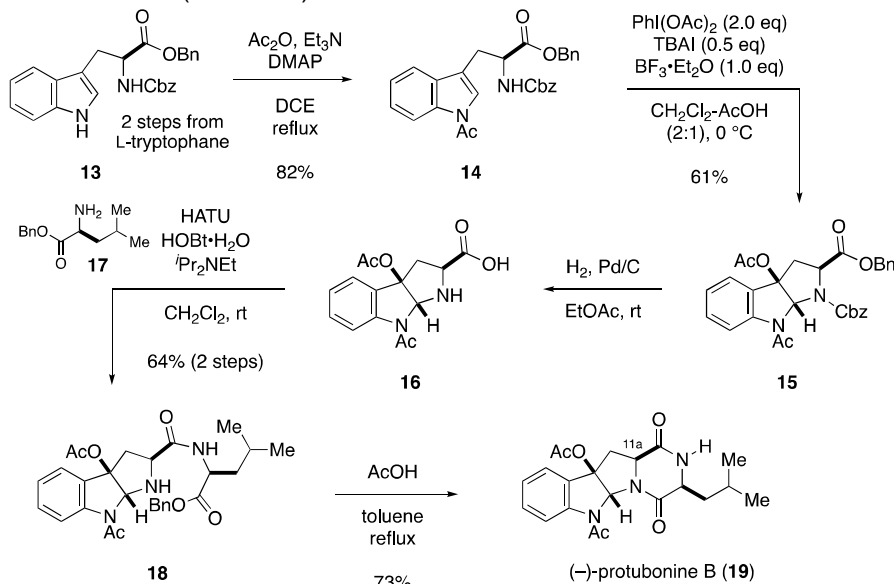
なかった。さらに、基質の適応範囲および反応条件を種々検討した結果、本タンデム反応はトリプトファンおよびトリプタミン誘導体において、インドール窒素原子を電子吸引基で保護した基質を用いた際に、良好な収率で目的物を与えることが明らかになった。

次に、見出したヨード環化/アセトキシ化反応の天然物合成における有用性を実証するべく、



Scheme 2. One step construction of a C3a Acetoxy hexahydropyrroloindole

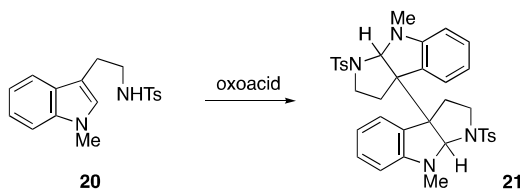
verticillin 類の単量体アナログであるジケトピペラジン系天然物(-)-protubonine B の合成に取り組んだ。はじめに、L-トリプトファンから 2 工程で調製した文献既知のインドール **13** をアセチル化しトリプトファン誘導体 **14** とした。次の **14** を基質とした鍵反応は、種々条件検討を行った結果、触媒量の TBAI 存在下、PhI(OAc)₂ を作用させた後、さらに、ルイス酸を添加することで速やかに進行し、目的とする HPI **15** を中程度の収率で得ることに成功した。次に、得られた **15** の Bn および Cbz の両保護基を水素添加反応の条件下で一挙に除去し、二級アミンを有するカルボン酸 **16** とした後、HATU および HOBt を用いて別途調製した L-ロイシンベンジルエステル **17** と縮合した。その結果、無保護の二級アミン存在下で **16** と **17** との交差型のアミド化が選択的に進行し高収率でアミド **18** を得た。さらに、得られた **18** を酢酸存在下、トルエン中で還流することで、ジケトピペラジン形成反応が良好な収率で進行し(-)-protubonine B (**19**) の不斉合成を完了した。なお、これまでに **15** の合成は二例報告されているが、我々はより短工程で **15** の合成を達成することができた(Scheme 3)。



Scheme 3. Short Step Synthesis of Protubonine B

次に、本酸化的タンデム反応に着想を得て、トリプタミン誘導体 **16** を基質とした酸化的二量化反応の検討も行った。その結果、ヨウ素オキソ酸を用いた条件下で **16** の酸化的二量化反応が進行し二量化 HPI **17** が得られることを見出した(Scheme 4)。

今後は、verticillin 類の包括的な構造活性相関研究を指向して、本研究課題で見出した酸化的環化反応および酸化的二量化反応を基盤とした verticillin、およびそのアナログ化合物の合成に展開する予定である。



Scheme 4. Oxidative Dimerization of 1-Me-N-Ts Tryptamine

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Atsushi Kimishima, Hayato Saito, Violeta Petrova, Masayoshi Arai	4. 巻 32
2. 論文標題 Asymmetric Formal Synthesis of Trichodermamide B and C.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1865-1868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1720383	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 Waleed A Abdel-Naime, Atsushi Kimishima, Andi Setiawan, John Refaat Fahim, Mostafa A. Fouad, Mohamed Salah Kamel, Masayoshi Arai	4. 巻 18
2. 論文標題 Mitochondrial Targeting in an Anti-Austerity Approach Involving Bioactive Metabolites Isolated from the Marine-Derived Fungus <i>Aspergillus</i> sp.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 marine drugs	6. 最初と最後の頁 555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Rui Tang, Dongyi Zhou, Atsushi Kimishima, Andi Setiawan, Masayoshi Arai	4. 巻 73
2. 論文標題 Selective cytotoxicity of marine-derived fungal metabolite (3S,6S)-3,6-dibenzylpiperazine-2,5-dione against cancer cells adapted to nutrient starvation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 873-875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-020-0340-3	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 君嶋 敦、永田 怜、齊藤 隼人、Violeta Petrova, 荒井 雅吉
2. 発表標題 トリコデルマミド類の合成
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------