

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月22日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009年～2012年

課題番号：21390002

研究課題名（和文） 多置換環状生理活性物質の高選択的合成法の開発

研究課題名（英文） Development of Selective Method for Synthesis of Polycyclic Natural Products

研究代表者 西田篤司（NISHIDA ATSUSHI）

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：80130029

## 研究成果の概要（和文）：

医薬資源として重要な天然有機化合物には多置換環状化合物が多く存在する。それらの化合物の合成研究を行い、以下のような成果を得た。1) マンザミンBの全合成を検討し13員環上二重結合がE体であるイルシナールB誘導体の合成に成功した。2) 皮膚がん細胞への選択毒性が報告されているランドリンBの全合成に成功した。3) アレルギー性気管支真菌症の患者から分離されたスエヒロタケの培養液から単離されたシゾコムニン提唱構造を全合成した結果、推定構造は誤りであることが判明した。スペクトルデータを再検討し、新たな骨格を見いだし、全合成により構造証明を完了した。

## 研究成果の概要（英文）：

Syntheses of several polycyclic and bioactive natural products have been studied. Unnatural (E)-ircinal B has been synthesized. A study will continue to synthesize natural (Z)-ircinal B, one of manzamine alkaloids. Total syntheses of lundurin A and B have been accomplished by two new synthetic routes. Evaluation anti-melanoma activity will be started using the synthesized lundurins. Reported structure of shizocommunin has been synthesized. However, spectral data of the product were not identical to ones reported. A quinazolone derivative has been synthesized and the structure was identical to natural syzocommunin.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2010年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2011年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2012年度	2,900,000	870,000	3,770,000
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：アルカロイド、マンザミン、抗マラリア薬、タミフル、ランドリン、シゾコムニン、アレルギー性気管支真菌症、抗メラノーマ作用

## 1. 研究開始当初の背景

学術的背景：ポストゲノム時代の医薬品開発が提唱され、疾患関連標的の構造に基づ

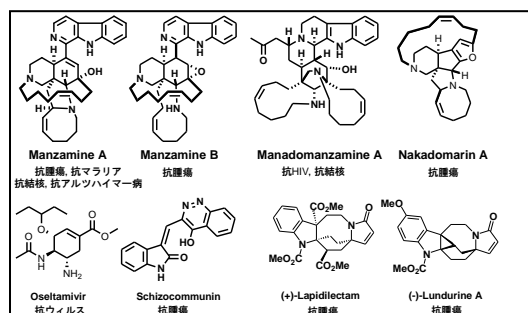
くドラッグデザインが注目されている。しかし、標的酵素・たんぱく質・受容体の立体構造の解析は容易ではなく、天然物やドラッグ

ライクな構造を有する低分子有機化合物のスクリーニングによる創薬リード分子の探索は医薬品開発において欠かせない手段である。自然界からは、ユニークな骨格を有する天然物が数多く単離されているが、その機能解明は単離量の少なさゆえに限定されたものに限られている。したがってそれら化合物の実践的な有機合成法の確立がこの問題の唯一の解決手段となる。

(1) 近年、マンザミン A の活性調査が進み、抗結核作用や抗 HIV-1 作用、アルツハイマー病に係る Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) に対する強力かつ選択的な阻害作用なども報告されている。我々は、マンザミンアルカロイドの合成による供給と構造活性相関研究を目的として全合成研究を行い、世界初のナカドマリン A 両対掌体の全合成を発表し、さらに最近、形式的ではあるがマンザミン A 合成の新たな合成経路を開発した。マンザミン A についてはこれまで世界で 3 例の全合成しか報告されておらず、マンザミン A 骨格類縁体の抗マラリア作用について構造活性相関研究が報告されているものの、合成経路は限られている。したがって、系統的な構造活性相関研究を行うために、実用的な誘導体合成法の確立が求められている。

(2) 一方、マンザミン A 以外のマンザミンアルカロイドの全合成例は少なく、マンザミン B は単離量の少なさとあいまって、十分な活性試験はなされていない。我々はマンザミン B の全合成を達成すべく検討した。

コプシア属植物より単離された多環性インドールアルカロイドのうち lapidelectam は強い細胞毒性が報告されている。また landurine A は三員環を有する特異な環構造



をもち、その類縁体は悪性黒色種に対して強い増殖阻害活性が報告されている。いずれも全合成の報告は無く、強い抗腫瘍性活性がこれらの特異な骨格に由来するものか、大変興味を持たれる。

(3) アレルギー性気管支真菌症の患者から分離されたスエヒロタケ (*Schizophyllum commune* Fries) の培養液から単離された schizocommunin は強い細胞毒性を有しキノリン骨格を有している。

これらの天然物及び医薬品はいずれも高度に置換された環状骨格を有しておりそれらの立体選択的合成法の確立が重要である。本研究では多置換 3 員環、5 員環、6 員環に加え中員環、大員環の立体選択的構築法の確立、それらを融合する手法を中心に検討する。

## 2. 研究の目的

複雑な骨格を有し、有用な生物活性が期待される多環性アルカロイドや環状生理活性物質の実用的な合成研究を通じ、それらの構造中に含まれる多置換環状骨格の新たな効率の良い選択的合成法を開発する。本研究を通じて、生物活性天然物に含まれる新規骨格の合成法の確立や医薬品中間体の簡易合成法を確立する。

いずれも高度に置換された環状骨格を有する天然物及び医薬品を標的としており、それらの立体選択的合成法の確立が重要である。本研究では多置換 3 員環、5 員環、6 員環に加え中員環、大員環の立体選択的構築法の確立、それらを融合する手法を中心に検討する。

## 3. 研究の方法

(1) マンザミン B の合成はシロキシアミノジエンを用いる不斉 Diels-Alder 反応により光学活性ヒドロイソキノリン骨格を構築後、不斉中心の構築、炭素鎖慎重を行う。骨格中の 1 1 員環、および 1 3 員環は ring closing metathesis を用いることとした。

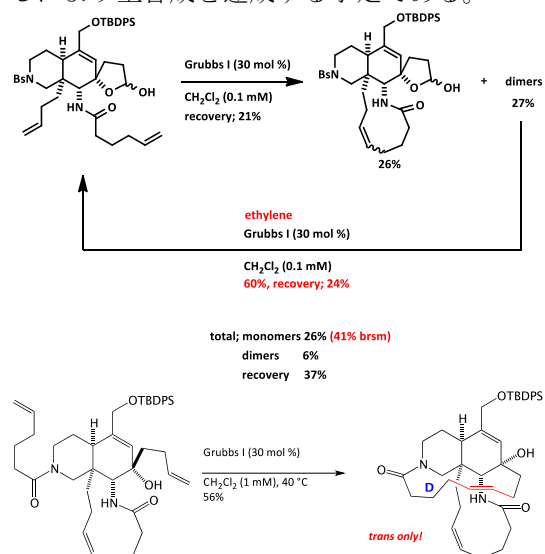
(2) landurine 類の全合成は骨格中の 5 置換シクロプロパンの立体選択的合成に焦点を絞り、既知であるマロン酸エステルを原料とする環化反応を検討する。その後、芳香族アミド化反応、ring closing metathesis、分子内アセタール交換反応などを鍵段階として骨格合成を行う。

(3) schizocommunin の全合成に向けて 4-chloro-3-cinnolin-carboxaldehyde の合成法を開発し、オキシインドールとのアルドール縮合を経て schizocommunin に変換する。

## 4. 研究成果

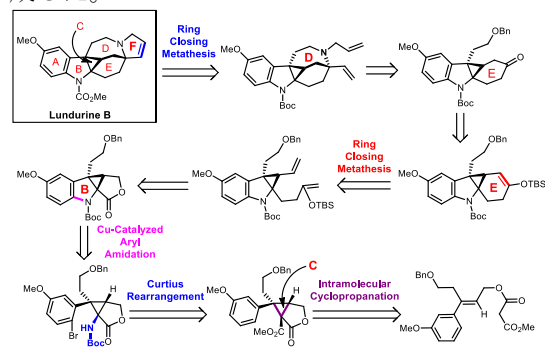
(1) マンザミン B の全合成研究： 光学活性クロム-サレン錯体を存在下、デヒドロペリジン誘導体と、シロキシアミノジエンの不斉 Diels-Alder 反応を行い、光学活性ヒドロイソキノリン中間体の合成に成功した (70%, 97% ee)。更にシクロヘキセン上に新たな不斉中心を構築し、RCM を用いる 1 1 員環形成に必要なブテニル側鎖を導入した。更にジエンを経て RCM を行ったところ、1 1 員環閉環体を約 20% の収率で得ることに成功したが二量体を同程度の収率で得た。そこで分離した二量体を ROM に付し原料であるジエンへと戻し、再度 RCM を繰り返したところ、回収原料を補

正して約 50%の収率で 11 員環誘導体を得ることに成功した。なお E/Z 比は 1 / 3 であった。続いて 1 3 員環の合成を RCM にて検討したところ反応は速やかに進行したが選択的に E 環化体を与えた。今後は合成ルートの見直しにより全合成を達成する予定である。



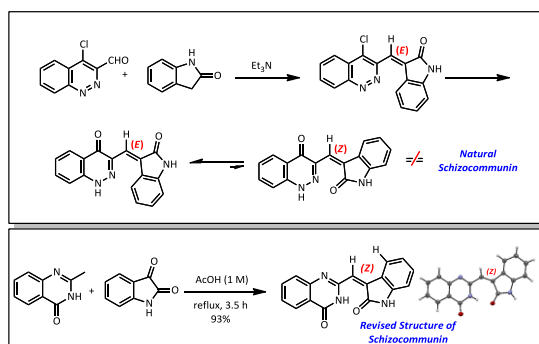
(2) コプシアルカロイドに関する合成研究：ランドリン A 全合成に向け、多置換置換合成を検討した。ヨウ素を用いてアルコール部に二重結合を有するマロン酸エステル誘導体の閉環反応を検討し、高いジアステレオ選択性 (10:1 以上) にてシクロプロパン環を得ることに成功した。得られたシクロプロパン誘導体を用いてシクロプロパン融合型インドリン中間体に誘導した。

その後、シロキシジエンを用いる ring closing metathesis (E 環構築)、アセタール交換 (D 環構築), ring closing metathesis (F 環構築) を経て lundurine B の全合成を達成した。



(3) アレルギー性気管支真菌症の患者から分離されたスエヒロタケ (*Schizophyllum commune* Fries) の培養液から単離されたシゾコムニンは強い細胞毒性を有しシンノリン骨格を有していると報告されていた。独自に開発した合成経路にてシゾコムニンの塩素置換

体を合成した。さらに塩素原子を水酸基に変換し提唱されていたシゾコムニンの全合成を完了したが、スペクトルデータは報告されたものと一致せず、推定構造は誤りであることが判明した。スペクトルデータを再度検討し、新たな骨格を見だし、全合成により構造証明を完了した。また、合成された schizocommunin の細胞毒性を調査したところ、Hela 細胞に対し IC<sub>50</sub> 値 15.2mM を示した。本化合物がアレルギー性気管支真菌症における原因物質であるか、検討する予定である。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

① Shiharu Hiraoka, Shinji Harada, and Atsushi Nishida, Abnormal Ito-Saegusa Oxidation of TIPS Enol Ether Assisted by a Hydroxy Group on a Side Chain, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (24), 3079-3082. 査読有、DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.119>

② Toshiyuki Ohfusa and Atsushi Nishida, Reactivity and stereoselectivity of the Diels-Alder reaction using cyclic dienophiles and siloxyaminobutadienes, *Tetrahedron*, **2011**, 67 (10), 1893-1906. 査読有、DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2011.01.019>

③ Tsuyoshi Tagata, Mayumi Nishida, Atsushi Nishida, Continuous-Flow C-H Borylation of Arene Derivatives, *Adv. Synth. Cat.* **2010**, 352 (10), 1662-1666. 査読有、DOI: 10.1002/adsc.201000160

④ Shiharu Hiraoka, Shinji Harada, Atsushi Nishida, Catalytic Enantioselective Total Synthesis of (-)-Platyphyllide and Its Structural Revision, *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (11), 3871-3874. 査読有、DOI: 10.1021/jo1003746

⑤ J. Maruyama, H. Yamashita, T. Watanabe,

S. Arai, A. Nishida, Novel synthesis of fused indoles and 2-substituted indoles by the palladium-catalyzed cyclization of *N*-cycloalkenyl-*o*-haloanilines, *Tetrahedron*, **2009**, *65* (7), 1327-1335. 査読有、DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.028>

⑥ Takayuki Watanabe, Mitsuhiro Arisawa, Kenji Narusuye, Mohommed Sayed Alam, Kazumi Yamamoto, Masaaki Mitomi, Yoshihisa Ozoe, Atsushi Nishida, Axlantrypinone and its derivatives: Synthesis and antagonist activity toward insect GABA receptors, *Bioorg & Med Chem*, **2009**, *17* (1), 94-110. 査読有、DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.017>

⑦ Tsuyoshi Tagata, Mayumi Nishida, Atsushi Nishida, Development of recyclable iridium catalyst for C-H borylation, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (45), 6176-6179. 査読有、DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.080>

⑧ Mihara, Tomoaki Matsumura, Yuki Terauchi, Masakatsu Akiba, Shigeru Arai, Atsushi Nishida, Asymmetric Synthesis of Hydroisoquinoline Derivatives, A Key Intermediate for Mansamine Synthesis, by Diels-Alder Reaction Using 4-Amino-2-siloxybutadiene, Yasuhiro *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2009**, *82* (12), 1520-1527. 査読有、DOI: <http://dx.doi.org/10.1246/bcsj.82.1520>

⑨ Shinji Harada, Nozomi Toudou, Shiharu Hiraoka, Atsushi Nishida, Highly Enantioselective Diels-Alder Reaction of Danishefsky-Type Diene and Electron-deficient Olefins Catalyzed by an Yb(III)/Chiral Bis-urea Complex, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (40), 5652-5655. 査読有、DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.07.110>

[学会発表] (計 35 件)

① 星真幸, 金子統, 荒井秀, 西田篤司: シクロプロパン融合型インドリンアルカロイド、Lundurine A の合成研究. 第 133 回日本薬学会 (パシフィコ横浜、横浜市) ポスター発表 講演要旨集 30pA-466 (2013 年 3 月 27-30 日)

② 中島誠也、荒井秀、西田篤司: Lundurine 類の全合成研究. 第 38 回反応と合成の進歩シ

ンポジウム (タワーホール船堀、東京) 講演要旨集 2P-30 (2012 年 11 月 5-6 日)

③ 中島誠也、荒井秀、西田篤司: Lundurine 類の全合成研究. 第 42 回複素環化学討論会 (京都テルサ、京都) 講演要旨集、10-18 p. 35~36 (2012 年 10 月 11-13 日)

④ Nishida, A. Total Synthesis of Polycyclic Alkaloids. The 1<sup>st</sup> International Symposium on Natural Product Synthesis and Process Methods for Drug Manufacture (Chongqing, CHINA) (Sept. 26-28, 2012) 招待講演

⑤ 星真幸、中島誠也、金子統、荒井秀、西田篤司: *Kopsia tenuis* アルカロイド、Lundurine A の合成研究. 第 54 回天然有機化合物討論会 (東京農業大学世田谷キャンパス、東京) 講演要旨集 P-53 (2012 年 9 月 18-20 日)

⑥ 星真幸、内田啓介、金子統、荒井秀、西田篤司: ヨウ素を反応剤とする 5 置換シクロプロパン合成反応とその天然物合成への展開. 第 15 回ヨウ素学会シンポジウム (千葉大学) 会報第 15 号 (2012 年 9 月 11 日)

⑦ 中島誠也、荒井秀、西田篤司: Lundurine 類の全合成研究. 第 29 回有機合成化学セミナー有機合成化学協会創立 70 周年記念シンポジウム (静岡コンベンションアーツセンター”グランシップ”) 講演要旨集、P-58 (2012 年 9 月 5-7 日)

⑧ Harada S., Morikawa T., Nishida A.: Catalytic and Enantioselective Synthesis of Hydrocarbazoles by Diels-Alder Reaction. 19th International Conference on Organic Synthesis. (Melbourne, AUSTRALIA) (July, 1-6, 2012)

⑨ 西田篤司: 多環性アルカロイドの合成研究. 第 63 回有機合成化学学会関東支部シンポジウム (東京理科大) 講演要旨集、S02 p. 6-9 (2012 年 5 月 19 日) 招待講演

⑩ 森川貴裕, 原田真至, 西田篤司: 触媒的不斉 Diels-Alder 反応による多置環ヒドロカルバゾール合成. 第 63 回有機合成化学学会関東支部シンポジウム (東京理科大) 講演要旨集、A21 p. 52-53 (2012 年 5 月 19 日)

⑪ 中島誠也、荒井秀、西田篤司: Lundurine A の合成研究. 第 63 回有機合成化学学会関東支部シンポジウム (東京理科大) 講演要旨集、C13 p. 140-141 (2012 年 5 月 19 日)

⑫ Nishida, A., Hiraoka, S., Harada, S.: New Chiral Ytterbium Catalyst Based on Binaphthyldiamine Ligands for Asymmetric Diels-alder Reaction. BIT's 3<sup>rd</sup> Annual World Congress of Catalytic Asymmetric

Synthesis-2012 (Beijing, CHINA) Abstract, p. 46 (May12-14, 2012)

⑬ 上島康嗣, 木村直, 長谷川和哉, 荒井秀, 西田篤司: Schizocommunin の合成研究.

日本薬学会第 132 年会 (北海道大学) プログラム, 31E02-pm08S (2012 年 3 月 29-31 日)

⑭ 星真幸, 金子統, 荒井秀, 西田篤司: Lundurine A の全合成研究; シクロプロパン融合型インドリンの合成と反応性. 日本薬学会第 132 年会 (北海道大学) プログラム, 31E08-pm06S (2012 年 3 月 29-31 日)

⑮ 平岡紫陽, 御原 康洋, 寺内悠樹, 松村知亮, 西田篤司: 海洋産アルカロイド、マンザミン B の全合成研究. 日本薬学会第 132 年会 (北海道大学) プログラム、30E10-am13S ((2012 年 3 月 29-31 日)

⑯ Kexin, L., 平岡紫陽, 原田真至, 西田篤司: 二段階 Diels-Alder 反応による多環性骨格の触媒的不斉構築法の開発. 第 55 回日本薬学会関東支部大会 (東邦大学) 講演要旨集, C02 p. 29 (2011 年 10 月 8 日)

⑰ 平岡紫陽, 御原康洋, 寺内悠樹, 松村知亮, 西田篤司: 海洋産アルカロイド、マンザミン B の全合成研究. 第 53 回天然有機化合物討論会 (大阪国際交流センター) 講演要旨集, P-44, p. 613-618 (2011 年 9 月 28-29 日)

⑱ Nishida, A., Tagata, T., Uehata, K., Nishida, M.: Novel Metal Chemistry in Continuous-flow system. 14<sup>th</sup> Asian Chemical Congress 2011 (Bangkok, Thailand) Abstract, p-208. INV-G4-14(Sept. 5-8, 2011)招待講演

[図書] (計 3 件)

① 平岡紫陽、東道のぞみ、須藤幸徳、原田真至、西田篤司: 光学活性希土類錯体を用いる高度分子変換 化学工業, **61**, 61-65 (2010)

② 西田篤司、荒井 秀: 触媒的二重シアノ環化反応, p146-147, 使える! 有機合成反応 241 実践ガイド, 丸岡啓二他編集、化学同人 2010

③ 西田篤司、荒井 秀: ワンポットジアゾアルドール反応, p250-251, 西田篤司、原田真至: Danishefsky ジエンを用いる不斉 Diels-Alder 反応, p284-285. 使える! 有機合成反応 241 実践ガイド, 丸岡啓二他編集、化学同人 2010

[産業財産権] なし

[その他]

ホームページ等:  
<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/gousei/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 篤司 (NISHIDA ATSUSHI)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号: 80130029

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし