

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K14792

研究課題名(和文)位置選択性の自在制御に基づく未開拓アシルスペルミジン天然物の網羅的な初の全合成

研究課題名(英文)Modular Site-Selective Total Syntheses of Underexplored Acylspermidine Natural Products

研究代表者

姜 法雄 (Kang, Bubwoong)

神戸大学・農学研究科・助教

研究者番号：70824465

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文): ポリアミン天然物は様々な生物から見出され、その魅力的な機能により生物有機化学や創薬分野で重要視されてきたが、しばしばその希少性から研究は容易ではない。本研究ではアシルスペルミジン類に注目し、位置選択的の化学合成を容易にするため、新反応剤と中間体を用いた合成法を開発した。その結果、選択的の反応剤として有用なN-アシルイミドジカルボネートを使用し、3種のアシルスペルミジン天然物のラムフリー全合成を初めて達成した。これまでその調整に多段階を要していた合成中間体を代替し得るものとして、スペルミジンのアミナルイミン型保護体に着目した。検討の結果、アミナルイミン形成が高収率で進行する条件を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ポリアミンのアシル化における位置選択性を制御する新反応剤の開発に成功し、これまで化学合成が困難であったアシルスペルミジン天然物の合成に成功した。N-ホルミルカルバゾールを用いた選択的ホルミル化や、スペルミジンのアミナルイミン型保護など、新たな反応条件を確立した。この成果はある特定のポリアミンアルカロイドの創薬や生物有機化学における利用を格段に容易にしうる。従ってこれまで手つかずだったポリアミンアルカロイドを研究資源を活用することで、難治性疾患などの種々の疾病の新たな治療薬の提供や、ポリアミンが関与する無数の生命現象を解明する一助となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文): Polyamine natural products are found in a variety of organisms and have played important roles in bioorganic chemistry and drug discovery due to their attractive functions. However, their preciousness often makes their study difficult. In this study, we focused on acyl spermidines and developed a synthetic method using new reagents and intermediates to facilitate the regioselective acylspermidine synthesis. As a result, the column-free total synthesis of three acyl spermidine natural products was achieved for the first time using N-acylimidodicarbonate as a useful selective reactant. We also focused on an amination-type protection of spermidine as a possible alternative to reported synthetic intermediates for acylspermidines, which have required multiple steps for their preparation. Our investigation revealed the conditions under which the formation of amination proceeds in high yield.

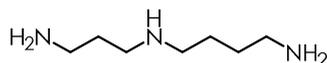
研究分野：有機合成化学

キーワード：スペルミジン アシルスペルミジン 天然物 天然物合成 選択的の反応 選択的の合成 反応開発

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アシルスペルミジン類はスペルミジンの窒素上にアシル基を持つ化合物群である。スペルミジンは、オクタンの両末端水素がアミノ基 (NH_2) で、4 位メチレン (CH_2) がイミノ基 (NH) で置換された構造を持つものであり、IUPAC ルールでは N^1 -(3-アミノプロピル)ブタン-1,4-ジアミンと命名される (図 1)。



trivial name : spermidine

IUPAC name : N^1 -(3-Aminopropyl)butane-1,4-diamine

図 1 スペルミジン

アシル基の数に基づいて、アシルスペルミジンは以下の 3 種に分類できる。すなわちモノアシルスペルミジン、ジアシルスペルミジン、およびトリアシルスペルミジンである。スペルミジンが持つ 3 つの窒素原子はすべて非等価であるため、これらアシルスペルミジン類はアシル基の置換する位置、およびアシル基の構造の違いにより多様な構造を持つ。さらにジアシルスペルミジンとトリアシルスペルミジンの場合は、2 つのアシル基部分が結合を形成することで、マクロ環を有するものもある。以上を合計して 16 種類のアシルスペルミジン類が天然より見出されている。アシルスペルミジン類の多くが、抗がん・抗ウイルス活性をはじめとする魅力的な活性を持つと報告されているものの、作用機序の解明は十分に進んでいない。また、研究資源として有望視されながらも活性が未知のアシルスペルミジン類も数多く存在している。それ故これまでに様々なアシルスペルミジン類の化学合成法が開発・確立されてきたものの、アシルスペルミジンの潜在的な機能や活性の調査を試みる研究は進めがたい現状がある。

この原因は「スペルミジンの非等価な窒素原子を区別する手法の不足」にあると思われる。従って、スペルミジンの 3 つの窒素原子すべてを自在にアシル基で置換し得る有機合成手法の探索は、重要な研究課題である。

2. 研究の目的

本研究において研究代表者は、(1) 新反応剤 N -アシルイミドジカルボナート、および (2) アミナルイミン型スペルミジン保護体を用いるアシルスペルミジン類の位置選択的合成法開発を目指した。

(1) アシルスペルミジンはこれまで天然から広く見出されており、様々な種類があるが、ここでは両末端がアシル化されている N^1, N^8 -ジアシルスペルミジン (1,8-ジアシルスペルミジン) を例にあげる。1,8-ジベンゾイルスペルミジンは南米原産の生薬であるキダチハブソウに由来する成分、ピスチラリンはウスタケに由来するシデロホア、マイガリンはタランチュラに由来する抗菌物質である。このように 1,8-ジアシルスペルミジンは多様で魅力的な活性や、興味深い機能を持つことから、創薬や生物有機化学における魅力的な研究資源と言える。これらもやはり生物から取得できる量がわずかであるため、これまでに様々な合成法が開発されている。

1,8-ジアシルスペルミジンの合成では、スペルミジンに対して第一級アミン選択的アシル化を行うことが定石となっている。すなわち、スペルミジンにアシル化剤を作用させると、末端の第一級アミン部位が選択的に反応することで、脱離基が副生すると共に、アシルスペルミジン天然物が高い収率で得られるというものである。これら既存の手法では、副生する脱離基が、シアニ化水素、イミダゾール、スクシンイミド、カルバゾールというように、毒性や目的物のアシルスペルミジン天然物と同様、高い極性や高い結晶性を示す。そのためアシルスペルミジン天然物を大量に取得するには、カラム精製が必要となるため精製コストが問題となりうる。研究代表者はこうした問題のないアプローチの一つとして、極性および結晶性がともに低い脱離基を持つ、新たな選択的アシル化剤を見出したいと考えた。

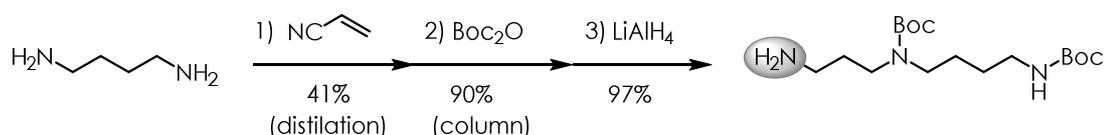
(2) スペルミジンアルカロイドの合成において、スペルミジン両末端の第一級アミンの選択的アシル化は、前述のように、第二級アミン存在下で第一級アミン選択的なアシル化剤を用いれば可能であった。しかし、この手法でモノアシルスペルミジンや末端窒素に構造の異なるアシル基を持つジアシルスペルミジンなど、非等価な 3 つの窒素を区別する必要があるスペルミジンアルカロイドの合成は困難である。そのため、この 3 つの窒素を区別するために保護基が導入され

たスペルミジンの様々な合成中間体が報告されている。

スペルミジンアルカロイドを合成するためにこれまでに利用されてきた合成中間体は全て 3~4 段階で調製されているが、より短段階で合成中間体を得ることができれば、アシルスペルミジン天然物の合成の幅が広がると考え、ここでは 1 位窒素のみがフリーとなっている合成中間体に着目し、これを代替しうるものの考案を目指した。

1 位窒素のみがフリーのアシルスペルミジン合成中間体は以下の方法で合成されている(図 2 上段)。ジアミンを用いてアクリロニトリルに対してマイケル付加を行った後に、2 つのアミンを Boc 化して、最後に残されたシアノ基を水素化アルミニウムリチウムで還元することで得られる。この手法は蒸留を経ることや、各段階も非常に高収率で進んでいることから、確実に保護体を得ることができる手法ではあるが、水素化アルミニウムリチウムを利用することから大量合成には危険を伴うという欠点がある。

- intermedoate used in the synthesis of acylspermidine



- potentially useful intermediate

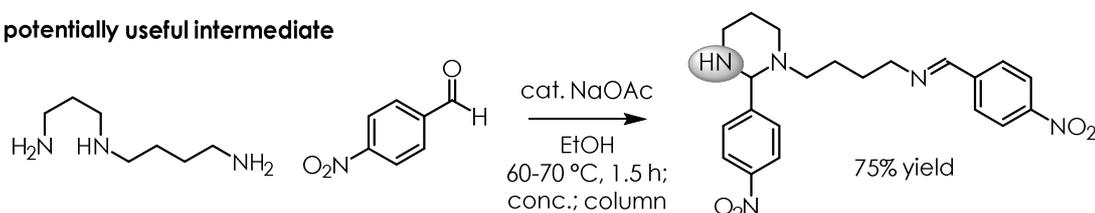


図 2 1 位窒素がフリーのスペルミジン保護体の調整法

そこで、研究代表者がこれを代替するものとして着目したのは以下に示すスペルミジンのアミナールイミン型保護体である(図 6 下段)。エタノール溶媒中でスペルミジンとパラ-ニトロベンズアルデヒドを触媒量の酢酸ナトリウム存在下で 1.5 時間加熱し、濃縮した後に、石油エーテルとメタノール、トリエチルアミンの混合溶媒でカラム精製を行うことで目的物を 75%の収率で得られると報告されている。これは上段の保護体と同様、1 位のアミンがフリーとなっており、潜在的にアシルスペルミジンの合成中間体として利用できると期待できるが、スペルミジンアルカロイドの合成に利用されていないのが現状である。そこで、研究代表者はこのアミナールイミン型の保護体の、より簡便な調製法の探索および効率的な精製条件を見出したのちに、アシルスペルミジン天然物合成へと応用したいと考えた。

3 . 研究の方法

(1) 研究代表者が新反応剤として着目したものは N-アシルイミドジカルボナート (NAID) である。NAID は第一級アミドの徹底アルコキシカルボニル化 (Boc 化) により簡便に調製できるアシル化剤であり、種々のアミンと反応させることで、対応するアミドが得られると Davidsen らによって報告されているが、その選択性は調査されていなかった。研究代表者は、NAID の嵩高い脱離基がカルボニル基の両反応面を遮蔽するため、第二級アミンが近づきにくくなる結果、立体障害制御による第一級アミン選択的アシル化反応が行えると期待した。また、NAID から遊離する脱離基は優れた溶解性を示すため、アシルスペルミジン天然物をろ取によりカラムフリーで合成できると期待した。

(2) まず初めに、既存法の改良を目指し溶媒検討を行った。スペルミジンは非対称な分子のため、解析が容易な、炭素鎖が 1 つ少ない「ノル」スペルミジンをモデル基質として検討を行った。様々な溶媒を用いて、室温下で 24 時間反応させた後に、目的のアミナールイミン保護体の収率を定量 ^1H NMR により評価した。

4 . 研究成果

(1) 市販のベンズアミドを触媒量の DMAP 存在下で Boc 化した後に、反応液をショートシリカパッドに通すことで DMAP を除去し、濃縮により NAID の粗生成物を得た(図 3)。続いてスペル

ミジンを作用させ、固体として析出してくるアシルスペルミジンをろ過することで、2段階、80%の収率で1,8-ジベンゾイルスペルミジンをカラムフリーで得ることができた。

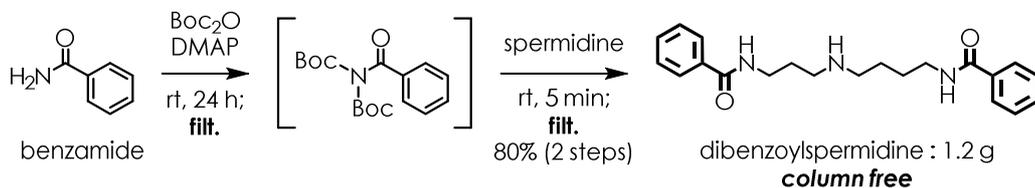


図3 1,8-ジベンゾイルスペルミジンのカラムフリー合成

次に、市販のゲンチジン酸メチルを、アミドへと変換した後に、2つのヒドロキシ基をベンジル化することで対応する第一級アミドを得た。続いてスペルミジンに作用させ先と同様の手順に従ってマイガリン保護体を得た後に、接触水素化条件に付すことで、3段階、81%の収率でマイガリンをカラムフリーで得ることに成功した。

最後に、市販のプロトカテクニトリルを出発原料とし、加水分解によりアミドを得た後に、先と同様の条件でヒドロキシ基をベンジル化することで対応する第一級アミドへと変換した。その後も先と同様の手順に沿って変換を行い、3段階、68%の収率でピスチラリンをカラムフリーで得ることに成功した。

(2) いずれの溶媒を用いた場合も、比較的高収率でアミナルイミンが形成することが明らかになった。また、重溶媒を用いて反応後に濃縮せずに¹H NMRを測定したところ、かなりの高純度でアミナルイミン保護体を得られていることが明らかになった。また、非対称分子であるスペルミジンを用いた場合でも、NMR上で特徴的なメチンのプロトンが観測されていることから、かなりの高純度でアミナルイミン保護体を得られることが確認できた。

以上のように本研究において研究代表者は、新反応剤NAIDによる1,8-ジアシルスペルミジン天然物のカラムフリー合成を達成した。また、これまで簡便な取得するプロトコルが確立されていなかったスペルミジンのアミナルイミン型保護体を高純度で取得できる条件を明らかにした。また、アミナルイミン中間体を用いたアシルスペルミジン類の位置選択的合成に向け、検討を行っているが未だ期待した結果は得られていない。今後、更なる条件検討を行う予定となっている。今後、これらの技術を基盤に、研究資源として未開拓となっている多くのアシルスペルミジン類の取得が格段に容易になることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Uchida Yuichiro, Kang Bubwoong, Takikawa Hirosato	4. 巻 136
2. 論文標題 Convergent radical-free synthesis of isoflavanquinones: Divergent total synthesis of abruquinones B, E, and P	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 133362 ~ 133362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2023.133362	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 Kang Bubwoong, Ikeda Kaede	4. 巻 71
2. 論文標題 4-Dimethylaminopyridine (DMAP), A Superior Mediator for Morita-Baldwin-Hillman Reaction-Triggered Annulative Condensation of Salicylaldehydes and Acrylonitrile to Form 3-Cyano-2,3-dihydrochromenes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 318 ~ 325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c23-00068	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 Kang Bubwoong, Shimizu Yuki, Tamura Yusaku, Fukuda Eigo, Hamamoto Ken-ichiro, Uchida Yuichiro, Yasuno Yoko, Nakayama Atsushi, Satoh Tetsuya, Kuse Masaki, Shinada Tetsuro	4. 巻 70
2. 論文標題 Formylation Reaction of Amines Using N-Formylcarbazole	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 492 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00161	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 Kang Bubwoong, Oe Takuto, Shimizu Yuki, Takikawa Hirosato	4. 巻 113
2. 論文標題 Syntheses of three 8-methoxyisoflavans from newly developed 7-benzyloxy-3-chloro-8-methoxy-2H-chromene as the precursor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132714 ~ 132714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2022.132714	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23件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 内田裕一郎
2. 発表標題 ジクロロアリルアリアルエーテルのクライゼン転位環化連続反応を経る (±)-Abruquinone P の初となる全合成
3. 学会等名 第19回六甲有機合成研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林航平
2. 発表標題 ジオール、カルボジイミド、カルボン酸の三成分連結を経るアシロキシアルキルカルバマート合成法の開発
3. 学会等名 第19回六甲有機合成研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜法雄, 内田裕一郎, 滝川浩郷
2. 発表標題 クライゼン転位環化連続反応を介したイソフラバンキノン類の合成研究
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜法雄, 山田朱莉, 丈達唯花
2. 発表標題 アモルフルチンAおよびBの効率的 shortest 工程合成
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜法雄, 山田朱莉, 丈達唯花
2. 発表標題 Amorfrutin AおよびBの4段階合成
3. 学会等名 第36回農薬デザイン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜法雄, 内田裕一郎, 滝川浩郷
2. 発表標題 Claisen転位環化連続反応に基づくイソフラバンキノン天然物の合成研究
3. 学会等名 第36回農薬デザイン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜法雄, 池田楓, 内田裕一郎, 湊本遼
2. 発表標題 アクリロニトリルとサリチルアルデヒドを出発物質とする3-シアノ-2H-クロメン形成条件の改良
3. 学会等名 第36回農薬デザイン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Bubwoong Kang, Akari Yamada, Yuika Jotatsu
2. 発表標題 Shortest-Step Syntheses of Amorfrutins A and B Enabled by Underexplored Bibenzyl Construction Reaction and Meroterpenic Phenol Carboxylation
3. 学会等名 International Symposium on Innovative Reactions through Controlling Electrons (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜法雄, 内田裕一郎, 滝川浩郷
2. 発表標題 クライゼン転位環化カスケードとヒドロキノン選択的酸化に基づくイソフラバンキノン型天然物の分岐的全合成
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部 第523回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜法雄, 山田朱莉, 丈達唯花
2. 発表標題 多機能性メロテルペノイドAmorfrutin AおよびBの効率的最短工程合成
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部 第523回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 季白修真, 姜法雄
2. 発表標題 非晶質性トリチル化糖のカラムクロマトグラフィーを用いない精製法の開発
3. 学会等名 第20回六甲有機合成研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 姜法雄, 内田裕一郎, 滝川浩郷
2. 発表標題 クライゼン転位環化カスケードとヒドロキノン選択的酸化に基づくイソフラバンキノン天然物の分岐合成
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度広島大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 姜 法雄, 大江 拓人, 清水 夕稀, 滝川 浩郷
2. 発表標題 Claisen転位環化連続反応を介したイソフラベン誘導体およびイソフラバン天然物の分岐合成
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度京都大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜 法雄, 山田 朱莉, 丈達 唯花, 森田 康明, 中尾 風貴, 大江 拓人
2. 発表標題 有機マグネシウム種の置換反応を介した生物活性ピベンジルの迅速供給
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度京都大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水夕稀
2. 発表標題 トリアミンのアミナルイミン型保護条件の検討
3. 学会等名 第18回六甲有機合成研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田裕一郎, 姜法雄
2. 発表標題 "ジデヒドロオロパンコール"の合成研究
3. 学会等名 第18回六甲有機合成研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丈達唯花, 山田朱莉, 森田康明, 中尾風貴, 大江拓人, 姜法雄
2. 発表標題 有機マグネシウム種による置換反応を介した生物活性ペンジル類の短段階合成
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部第518回講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾風貴, 姜法雄
2. 発表標題 ジアシルグルコース類の合成研究
3. 学会等名 第18回六甲有機合成研究会プログラム集
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姜法雄, 池田 楓, 大江拓人, 久世雅樹
2. 発表標題 3-位置換2H-クロメン合成におけるBaylis-Hillman条件の改良と応用
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丈達唯花, 姜法雄
2. 発表標題 ベンジルマグネシウム種による非対称ペンジルの合成と応用
3. 学会等名 第17回六甲有機合成研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田楓、姜法雄
2. 発表標題 Radulanin I-Kの不斉合成研究
3. 学会等名 第17回六甲有機合成研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 姜法雄, 池田楓, 大江拓人, 久世雅樹
2. 発表標題 含ベンジル位シクロプロパンカンナビノイド Radulanin I-Kの合成研究
3. 学会等名 第118回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 姜法雄, 池田楓, 大江拓人, 久世雅樹
2. 発表標題 含ベンジル位シクロプロパンメロテルペン Radulanin I-K の不斉合成研究
3. 学会等名 第65回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
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
---------	---------