

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24380063

研究課題名(和文)生物活性テルペンインドールアルカロイドの新合成方法論の開発

研究課題名(英文)A new synthetic method of bioactive terpene indole alkaloids

## 研究代表者

西川 俊夫(Nishikawa, Toshio)

名古屋大学・生命農学研究科・教授

研究者番号：90208158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：複雑なテルペン構造を含む天然インドールアルカロイドの一つ、セスペンドールの効率的な化学合成法の開拓が本研究の目的である。セスペンドールの芳香環を含むセグメント1とテルペン部分のセグメント2を別個に合成し、アセチレンを介して連結、最後にBC環を連続的に形成させるルートを検討した。セグメント1は、2つの可能なジアステレオマーを合成し、インドールへ変換して、そのNMRスペクトルを天然物と比較することで、これまで未決定だったエポキシアルコールの相対的立体配置をsynと決定した。2つのセグメントの連結とBC環の連続環化反応をモデル化合物を使って検討し、銅、パラジウム触媒を使う方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：This research has focused on development of an efficient synthetic route of sespendole, a naturally occurring indole alkaloid including complex terpene structure. We plan that segment 1 including the aromatic moiety and segment 2 of the terpene moiety are separately synthesized, and then coupled together followed by cyclization of the B and C rings at the same time. Two possible diastereomers of the segment 1 were synthesized and then transformed to indole compounds. Comparison of NMR spectra of those indoles and sespendole determined relative stereochemistry of the epoxyalcohol to be syn. Investigation of coupling between two segments and tandem cyclization revealed that the former coupling was realized under a condition of the Sonogashira coupling and the latter tandem cyclization was effectively catalyzed with a Cu or Pd catalyst.

研究分野：天然物化学

キーワード：インドールアルカロイド 有機合成 天然物合成 連続環化反応 セスペンドール 構造決定

1. 研究開始当初の背景:

インドールアルカロイドは、古くから生物活性物質の宝庫として知られている。特に複雑なテルペン構造を含んだ「テルペンインドールアルカロイド」には、2000種類以上の天然物が知られており、多彩な生物活性が報告されている。例えば、この化合物群には、ergotamine などの麦角アルカロイド、血圧降下剤として使われた reserpine をはじめとする yohimbine アルカロイド、抗ガン剤として使われている vinblastine など、重要な医薬品、生物活性物質が含まれている。近年になっても、ユニークな生物活性を示すテルペンインドールアルカロイドが天然から続々と発見されており、その重要性は全く変わっていない。そのため、古くからこれらの分子の活発な化学合成研究が行われており、その中でも R.B.Woodward (1965 年ノーベル化学賞受賞) による reserpine の全合成(1958 年)、最近では福山透(東大薬)による vinblastine の全合成(2002 年)がその金字塔であろう。ところが、セスペンドール (sespendole)、terpendole、lolitrem などに共通した五環性インドール骨格(下図)をもつ一群のテルペンインドールアルカロイド類の合成は、その生物活性の多様性と重要性にも関わらず、ほとんどが A.B.Smith (Pennsylvania 大) により行われているだけである。また、汎用性のある効率的な合成方法論は確立されておらず、完全化学合成による関連化合物の供給の道を阻んでいる。

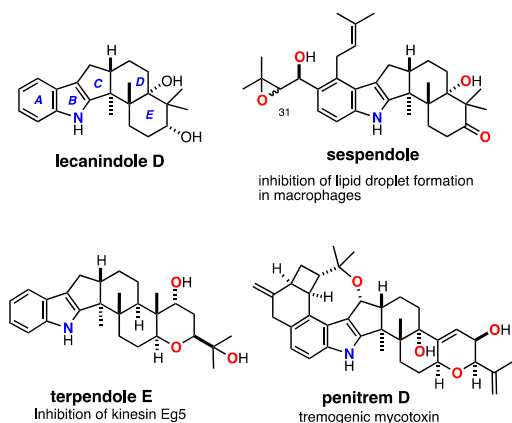


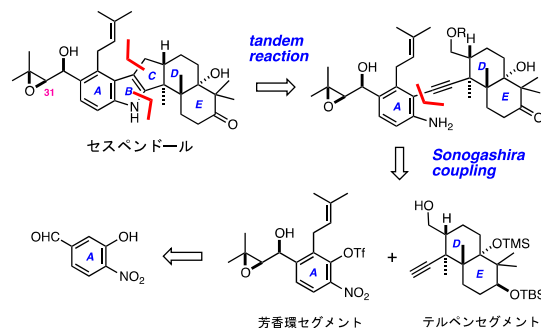
図 1. テルペンインドールアルカロイドの例

申請者らは、これらの天然物をリードとした医薬品の開発、ユニークな活性発現機構を解明するための分子プローブの自在合成には、従来法を超える多様なアナログ合成が可能な化学合成法の開発が必要不可欠であると考えた。

2. 研究の目的:

古くから生物活性物質の宝庫として知られている天然インドールアルカロイドの中で、構造が複雑でユニークな生物活性を示す「テルペンインドールアルカロイド」の汎用性のある新合成方法論の開発を本研究の目

的とする。具体的には、セスペンドールを標的分子として、テルペン部分と芳香環部分を別個に合成し、両者をアセチレンを介して連結し、最後に連続環化反応によってインドール骨格を構築する方法を開発する。本法は、直裁的で収束性が高いため、アナログ合成が容易なのが特徴である(スキーム 1)。

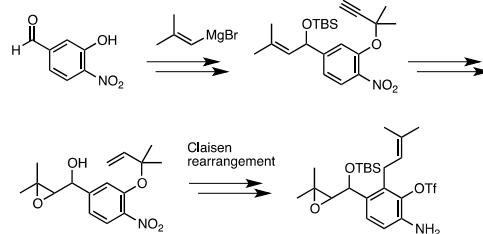


スキーム 1. セスペンドールの合成戦略

3. 研究の方法

(1) セスペンドールの芳香環を含むセグメントの合成

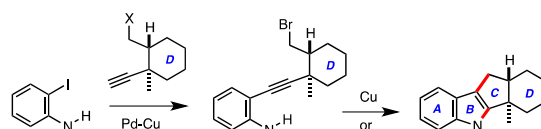
市販の 3-hydroxy-4-nitrobenzaldehyde を原料にして、Grignard 試薬によるプロペニル基の導入、エポキシ化と Claisen 転位によるプレニルユニットの導入によって、本セグメントを合成する計画である(スキーム 2)。また、エポキシアルコールの可能な 2 つのジアステレオマーをそれぞれ立体選択的に合成し、それぞれインドールへ変換して、その NMR スペクトルを天然物と比較し、未決定の相対立体位置を明らかにする。



スキーム 2. 芳香環セグメントの合成計画

(2) 連続環化反応の開発:

スキーム 3 に示すモデル実験を行い、両セグメントの連結のための Sonogashira カップリングと BC 環を一挙に形成する連続環化反応の条件を検討する。

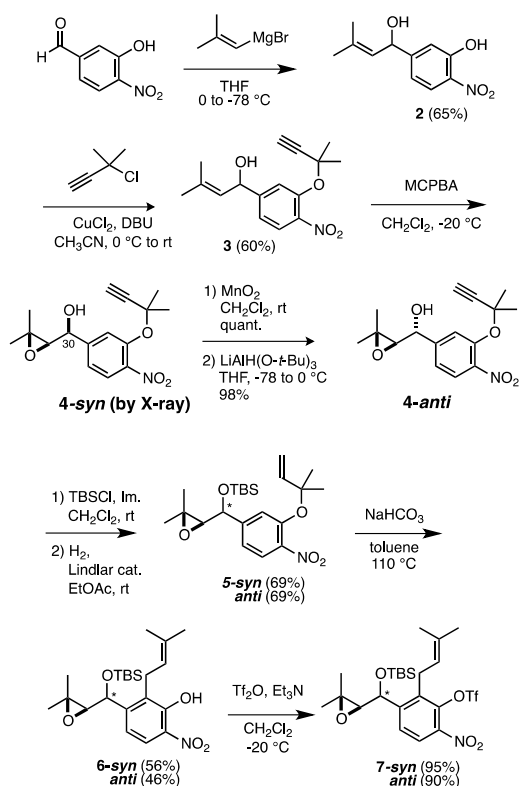


スキーム 3. 連続環化反応のモデル実験の計画

#### 4. 研究成果

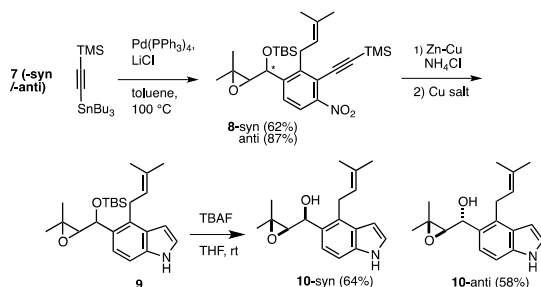
(1) セスペンドールの芳香環を含むセグメントの合成:

合成計画に従って、側鎖に存在するエポキシアルコールの *syn, anti* 体の二つのジアステレオマーを高立体選択的に合成した(スキーム4)。 *syn* 体は、アリルアルコールの MCPBA によるエポキシ化で、 *anti* 体はエポキシケトンのかさ高いヒドリド還元剤による還元で、それぞれ、ほぼ単一のジアステレオマー 4(-*syn*, -*anti*)として得た。次いで、両化合物をそれぞれ、Claisen 転位によってプレニル基を導入し、芳香族セグメント 7(-*syn*, -*anti*)の合成を完了した。



スキーム4. 芳香族セグメント7の立体選択的の合成

次いで、7の両ジアステレオマーに Stille カップリングによってアセチレンを導入し、ヨウ化銅を使った環化反応でインドール 10へ変換した。



スキーム5. インドールへの変換

これら2つの化合物を天然物のNMRと比較する事(図2)で、セスペンドールの未決定だった側鎖に存在するエポキシアルコールの相対立体配置を *syn* と決定した。

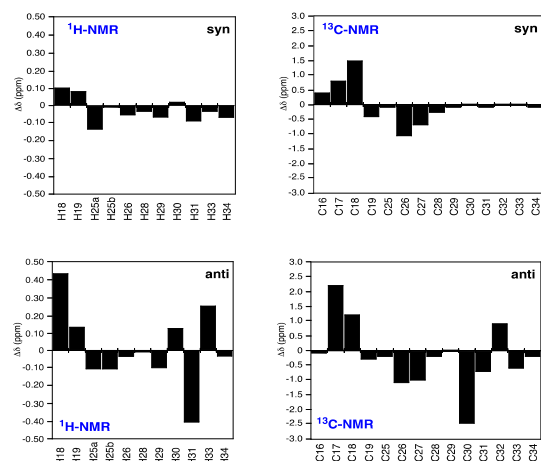
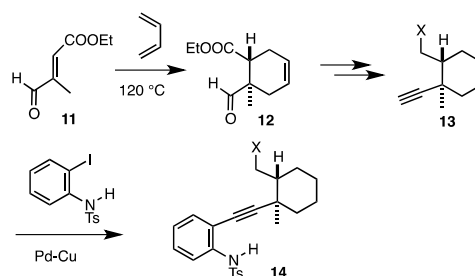


図2. NMR スペクトルの比較  
( $\Delta\delta = \delta(\text{synthetic}) - \delta(\text{sespendole})$ )

(1) 連続環化反応の開発:

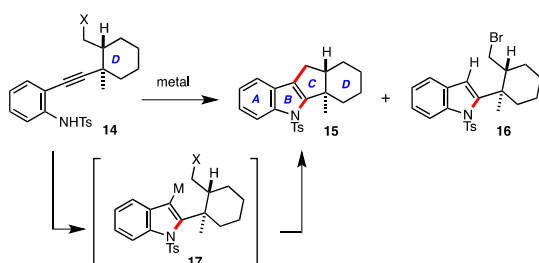
まず、D環を含むテルペンセグメントのモデル化合物13を、11とブタジエンとのDiels-Alder反応から数工程で合成した(スキーム6)。この化合物と芳香環セグメントとの連結は、Sonogashiraカップリングによって行い、Xを変えた幾つかの環化前駆体14を合成した。



スキーム6. 環化前駆体の合成

この前駆体14を使って、金属触媒の存在下での連続環化反応を検討した。Hiroyaらによって開発された水素化カリウムと酢酸銅を使った条件(*J. Org. Chem.* 2004, 69, 1126.)で目的の反応が進行することが分かったが、溶媒としてジクロロエタンしか利用できなかった。一方、ヨウ化銅を使うと室温で、ほぼ同じ収率で連続環化が進行した15が得られた。一方、二価パラジウム触媒を使っても、期待した反応が進行した。この連続反応の反応機構は、まず *o*-アルキニルアニリンの5-*endo-dig*型環化反応によってインドールのピロール環が形成され、生成した3-メタロインドール17の分子内反応(銅触媒では、求核付加反応、パラジウム触媒では、パラダサイクルを介して)で生成していると考えて

いる。なお、炭酸銀を触媒とすると連続環化反応は進行せず、**16** が得られた。



スキーム 7. 連続環化反応

## (2) まとめと展望

本研究で、セスペンドールを含むテルペンインドールアルカロイドの収束的合成法の基盤が整ったと考えている。すなわち、芳香族セグメントとテルペンセグメントの立体制御合成法を開発し、両者の連結と BC 環の連続環化反応が可能であることをモデル実験によって示す事ができた。今後は、両セグメントの光学活性体の合成と、モデル実験で見出した連続反応の条件を使っての天然物合成が課題である。本合成ルートが、テルペンインドールアルカロイドの一般的合成法となることが期待される。

## 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 25 件)

- Kimura, R., Sawayama, Y., Nakazaki, A., Miyamoto, K., Uchiyama, M., \*Nishikawa, T. Unexpected Metal-Free Transformation of gem-Dibromomethylenes to Ketones under Acetylation Conditions. *Chem. Asian J.*, 10, 1035-1041 (2015). (査読有) (doi:10.1002/asia.201403277)
- Nakazaki, A., Nakane, Y., Ishikawa, Y., \*Nishikawa, T. Synthesis of 1,5-dioxaspiro[3.4]octane through bromocation-induced cascade cyclization. *Heterocycles*, 91, 1157-1163 (2015). (査読有) (doi:10.3987/COM-15-13208)
- Nakazaki, A., Miyagawa, K., Miyata, N., \*Nishikawa, T. Synthesis of a C-N Axially Chiral *N*-Aryl Isatin through Asymmetric Intramolecular *N*-Arylation. *Eur. J. Org. Chem.*, 4603-4606 (2015). (査読有) (doi:10.1002/ejoc.201500593)
- Nakazaki, A., Miyagawa, K., \*Nishikawa, T. Diastereoselective Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles from *N*-Aryl-3-Chlorooxindoles bearing C-N Axial Chirality via Nucleophilic Substitution. *Synlett*, 26, 1116-1120 (2015). (査読有) (doi:10.1055/s-0034-1380266)
- Adachi, M., Torii, M., \*Nishikawa, T. Stereocontrolled Synthesis of ABC-Tricycle of Solanoeclepin A. *Synlett*, 965-969 (2015). (査読有) (doi:10.1055/s-0034-1380399)
- \*Nishikawa, T., Urabe, D., Adachi, M., Isobe, M. Multifunctionality of the *N*-Trichloroacetyl Group Developed in the Synthesis of Tetrodotoxin, a Puffer Fish Toxin. *Synlett*, 26, 1930-1939 (2015). (査読有) (doi:10.1055/s-0034-1380781)
- Takanashi, T., Tamura, K., Suzuki, T., Nakazaki, A., Kobayashi, S. Synthetic study of spiroiridal triterpenoids: construction of functionalized spiro[4.5]decane skeleton using Claisen rearrangement of 2-(alkenyl) dihydropyran. *Tetrahedron Lett.*, 56, 327-330 (2015). (査読有) (doi:10.1016/j.tetlet.2014.11.078)
- Adachi, M., Hashimoto, H., Sakakibara, R., Imazu, T., \*Nishikawa, T. A New Deprotection Procedure of MTM Ether. *Synlett*, 2498-2502 (2014). (査読有) (doi:10.1055/s-0034-1379027)
- Adachi, M., Imazu, T., Sakakibara, R., Satake, Y., Isobe, M., \*Nishikawa, T. Total Synthesis of Chiriquitoxin, an Analogue of Tetrodotoxin Isolated from the Skin of a Dart Frog. *Chem. Eur. J.*, 20, 1247-1251 (2014). (査読有) (doi:10.1002/chem.201304110)
- Nakazaki, A., Ishikawa, Y., Sawayama, Y., Yotsu-Yamashita, M., \*Nishikawa, T. Synthesis of crambescic B carboxylic acid, a potent inhibitor of voltage-gated sodium channel. *Org. Biomol. Chem.*, 12, 53-56 (2014). (査読有) (doi:10.1039/c3ob42017e)
- Imazu, T., Nishikawa, T., Isobe, M. First Identification of 5,11-Dideoxytetrodotoxin in Marine Animals, and Characterization of Major Fragment Ions of Tetrodotoxin and Its Analogs by High Resolution ESI-MS/MS. *Mar. Drugs*, 11, 2799-2813 (2013). (査読有) (doi:10.3390/md11082799)
- Kai, K., Oba, Y., Akaike, R., Murata, A., Nishikawa, T. \*Watanabe, N. Insight into the chemistry of cycloaddition between  $\alpha$ -ketol oxylipin and epinephrine: isolation and structure elucidation of a new reaction product. *Tetrahedron Lett.*, 54, 2247-2250 (2013). (査読有) (doi:10.1016/j.tetlet.2013.02.062)
- Yamada, H., Adachi, M., Isobe, M., \*Nishikawa, T. Stereocontrolled Total Synthesis of Polygalolide A. *Chem. Asian J.*, 8, 1428-1435 (2013). (査読有) (doi:10.1002/asia.201300362)
- Adachi, M., Imazu, T., Isobe, M., \*Nishikawa, T. An Improved Synthesis of (-)-5,11-Dideoxytetrodotoxin. *J. Org. Chem.*, 78, 1699-1705 (2013). (査読有) (doi:10.1021/jo302773f)
- Nakazaki, A., Hara, Y., Kajii, S., \*Nishikawa, T.

- T. Synthesis of Tetracyclic Indoline and Indolenine Derivatives Having  $\beta$ -Lactam Using Amphiphilic Reactivity of 2-Methylindolenine. *Heterocycles* 87, 611-625 (2013). (査読有) (doi: 10.1002/chin.201328119)
16. Nakazaki, A., Iwakiri, K., Hirano, T., Suzuki, T., Kobayashi, S. Deprotection of the Methoxymethyl Group on 3-Spiro-2-oxindole under Basic Conditions. *Chem. Pharm. Bull.*, 61, 587-591 (2013). (査読有) (doi: 10.1248/cpb.c13-00068)
17. Nakazaki, A., Huang, W.-Y., Koga, K., Yingyongnarongkul, B., Boonsombat, J., Sawayama, Y., Tsujimoto, T., Nishikawa, T. Structural Study on a Naturally Occurring Terphenyl Quinone. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 77, 1529-1532 (2013). (査読有) (doi: 10.1271/bbb.130199)
18. Miyamoto, H., Hirano, T., Okawa, Y., Nakazaki, A., Kobayashi, S. Stereoselective synthesis of spirocyclic oxindoles based on a one-pot Ullmann coupling/Claisen rearrangement and its application to the synthesis of a hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole alkaloid. *Tetrahedron*, 69, 9481-9493 (2013). (査読有) (doi: 10.1016/j.tet.2013.08.057)
19. \*Nishikawa, T., Isobe, M. Synthesis of Tetrodotoxin, a Classic but Still Fascinating Natural Product. *Chem. Rec.*, 13, 286-302 (2013). (査読有) (doi: 10.1002/tcr.201200025)
20. Komada, T., Adachi, M., \*Nishikawa, T. A Concise Synthesis of a Highly Strained Cyclobutane in Solanoclepin A by Radical Cyclization. *Chem. Lett.*, 41, 287-289 (2012). (査読有) (doi:10.1246/cl.2012.287)
21. Adachi, M., Higuchi, K., Thasana, N., Yamada, H., \*Nishikawa, T. Stereocontrolled Synthesis of an Indole Moiety of Suspendole and Stereochemical Assignment of the Side Chain. *Org. Lett.*, 14, 114-117 (2012). (査読有) (doi: 10.1021/ol202895u)
22. Matsumoto, N., Tsujimoto, T., Nakazaki, A., Isobe, M., \*Nishikawa, T. Synthetic Studies on Pactamycin, a Potent Antitumor Antibiotic. *RSC Advances*, 2, 9448-9462 (2012). (査読有) (doi:10.1039/C2RA21060F)
23. \*Nakazaki, A., Mori, A., Kobayashi, S., \*Nishikawa, T. Diastereoselective Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles from Atropisomeric *N*-Aryl Oxindole Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 53, 7131-7134 (2012). (査読有) (doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.10.092)
24. Sawayama, Y., \*Nishikawa, T. A New Synthetic Route to the Skeleton of Saxitoxin, a Naturally Occurring Blocker of Voltage-Gated Sodium Channels. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 70, 1178-1186 (2012). (査読有) (doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.70.1178)
25. Nakazaki, A., Kobayashi, S. Steocontrolled Synthesis of Functionalized Spirocyclic Compounds Based on Claisen Rearrangement and its Application to the Synthesis of Spirocyclic Sesquiterpenes and Pyrrolidinoindoline Alkaloids. *Synlett*, 1427-1455 (2012). (査読有) (DOI: 10.1055/s-0031-1290982)

〔学会発表〕(計 115 件)

(招待講演)

1. 西川俊夫：イオンチャネル阻害剤の創製を目指した海産天然毒の化学合成。シンポジウム 4SY09「天然物ケミカルバイオロジー」日本農芸化学会 2012 年度大会 (京都) 2012.3.25.
2. Toshio Nishikawa: Synthetic Studies on Guanidine-Containing Natural Products. ACP Lectureship Tour (Hong Kong, P. R. China) 2012.4.24-2012.4.29.
3. 中崎敦夫：立体選択的なスピロ骨格構築法の開発と天然物合成への応用。平成 24 年度 有機合成化学協会東海支部 若手研究者のためのセミナー (静岡) 2012.7.14.
4. Toshio Nishikawa: Synthesis of Guanidine-Containing Natural Products. International Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology 2012 (Hangzhou, China) 2012.11.23-2012.11.26.
5. Toshio Nishikawa, Masaatsu Adachi, Ryo Sakakibara, Shouta Tokoro, Takuya Imazu, Yoshiki Satake, Minoru Isobe : Synthetic Studies on Nitrogen-Containing Natural Products. Pure and Applied Chemistry International Conference 2013 (Bangsaen Beach, Thailand) 2013.1.23-2013.1.25.
6. 西川俊夫：多環多官能性天然物の合成戦略。日本薬学会シンポジウム「新しい分子構築戦略—効率的な生物活性分子の合成に向けて—」日本薬学会第 133 年会(横浜) 2013.3.28.
7. 西川俊夫：テトロドトキシンの全合成研究—フグ毒の謎を追って—。理研シンポジウム 未来に繋ぐ天然物合成化学 (大阪) 2013.5.31.
8. 西川俊夫：ヘテロ環天然物の合成研究。平成 25 年度有機合成化学協会東海支部 若手研究者のためのセミナー (三重) 2013.7.12.
9. Toshio Nisikawa : Synthesis of guanidine-containing natural products. ACP Lectureship Tour (Nanyang Technological University, National University of Singapore, Singapore) 2013.9.9-2013.9.13.

10. Toshio Nisikawa : Total syntheses on guanidine-containing natural products. ACP Lectureship Tour (Hankaku University of Foreign Studies, Kangwon National University, POSTECH, Korea) 2013.10.21-2013.10.25.
11. 西川俊夫: グアニジン天然物の合成研究。神戸薬科大学特別研究セミナー(神戸) 2014.3.12.
12. Toshio Nishikawa : Syntheses of Guanidine-Containing Natural products by Means of Cascade Bromocyclization. The International Startup Symposium of Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (III) (Hsinchu, Taiwan) 2014.4.19-2014.4.21.
13. 西川俊夫: 含グアニジン天然物の全合成研究-新規イオンチャネル阻害剤の開発を目指して-。第25回記念万有仙台シンポジウム(仙台) 2014.6.14.
14. 西川俊夫: 含グアニジン天然物の全合成研究。平成26年度日本農芸化学会関西支部 京都府立大学 生命分子化学科・鴨叡会セミナー 有機化学・天然物化学セミナー(京都) 2014.9.25.
15. Toshio Nishikawa: Synthesis of Guanidine-containing Natural Products by Means of Cascade Bromocyclization. The international Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology 2014 (Hangzhou, China) 2014.11.22-2014.11.25.
16. 西川俊夫: 天然物合成と構造決定。静岡大学講演会(静岡) 2015.4.24.
17. Toshio Nishikawa : Biomimetic Synthesis of Biologically Active Steroidal Natural Products. Kick-off Symposium on Advanced Research Network for Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Tohoku University, Japan) 2015.8.25-2015.8.26.
18. Toshio Nishikawa : Syntheses of Biologically Active natural products by Means of Cascade Reactions. The 6<sup>th</sup> Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (Sendai, Japan) 2015.9.6-2015.9.9.
19. Toshio Nishikawa: Syntheses of Guanidine-containing Natural Products Aiming at development of Ion-channel Blockers. 10<sup>th</sup> AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2015) (Jeju, Korea) 2015.10.18-2015.10.21.
20. Toshio Nishikawa, Yushi Hirara, Hirokazu Kawagishi: Synthesis of biologically active steroid-derived compounds from an edible mushroom. Pacificchem 2015, (Honolulu, Hawaii, USA) 2015.12.15-2015.12.20.

[図書](計1件)

1. \*西川俊夫: 官能基の保護。第2版有機合成ハンドブック。丸善出版株式会社, 315-319 (2015).

[その他]  
研究室ホームページ:  
<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~organic/>

(アウトリーチ活動)

1. JSTスーパーサイエンス研究室体験研究 受入れ(岡崎高校2年生)「糖質を利用した有機化学」 2014.8.4.-8.9.
2. 西川俊夫: 身の回りの化学物質を科学する。県立西尾高校特別講義(西尾) 2013.8.2.
3. 西川俊夫: BS フジ、ガリレオ X 「毒と薬毒がささやく生命の謎」放送 2013.02.24, 9:30-10:00.
4. 西川俊夫: 模擬授業「分子のものづくりを目指して—天然物化学と有機合成—」愛知県立安城高等学校 2012.10.7.
5. 西川俊夫、佐曾利有香、上野壮平: コアSSH「大分スーパーサイエンスコンソーシアム」中部科学研修 2012.8.3.

6. 研究組織

(1)研究代表者  
西川俊夫(Nishikawa Toshio)  
名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授  
研究者番号: 90208158

(2)研究分担者  
中崎敦夫(Nakazaki Atsuo)  
名古屋大学・大学院生命農学研究科・准教授  
研究者番号: 00366428