

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293001

研究課題名(和文)新規合成法を駆使した多環性生理活性化合物の合成と医薬品開発への応用

研究課題名(英文) Synthetic Study of Polycyclic Natural Alkaloids and Application to Drug Development

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：医薬資源として重要な多環性環状有機化合物の全合成研究を行った。1) シクロプロパン融合型インドリン骨格を有するランドリン類の世界初の不斉全合成に成功した。2) 不斉Diels-Alder反応を用いてミノピンシンの不斉合成を達成した。3) スエヒトタケの培養液より単離されたシゾコムニンの全合成を行い、天然物の構造を実証した。4) 光学活性イルシナルAの全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Syntheses of several polycyclic alkaloids have been studied. 1) Structurally unique Kopsia alkaloids, lundurines, which have a cyclopropane-fused indoline skeleton, and grandilodine C have been synthesized firstly. 2) Total synthesis of minovincine was achieved by catalytic asymmetric Diels-Alder reaction of (siloxyvinyl)indole and substituted alkenes using chiral holmium catalyst. A core skeleton of strychnine was prepared by diastereoselective Diels-Alder reaction under catalytic conditions using thulium or scandium salt. 3) Highly efficient total synthesis of scizocommunin has been achieved and its structure was confirmed synthetically. Biological activity of scizocommunin was also studied and it showed moderate antiproliferative activity. 3) A manzamine alkaloid, ircinal A has been synthesized in optically active form using furane-iminium cation cyclization (FIC). Formal total synthesis of manzamine A has been accomplished.

研究分野：医歯薬学

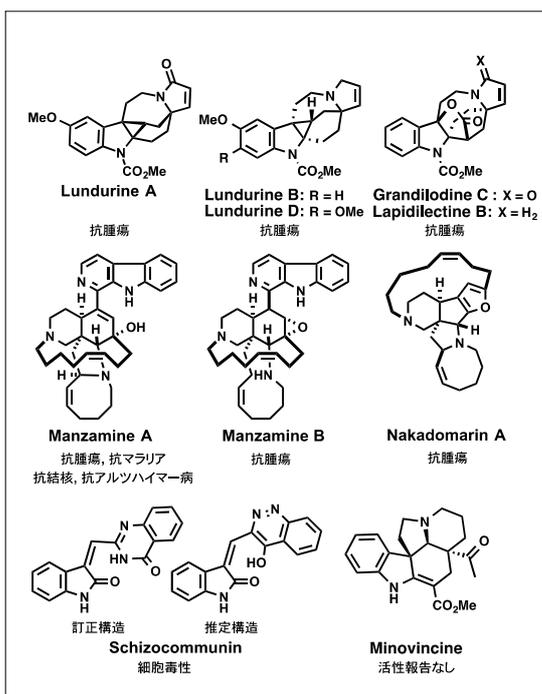
キーワード：アルカロイド ランドリン グランジロジン シゾコムニン イルシナルA マンザミンA アレルギー性肺真菌症 抗メラノーマ薬

1. 研究開始当初の背景

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。近年抗体医薬が実用化されその有効性が認識されるに至ったが、適用範囲は未だ狭く、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シ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有効な解決手段となる。

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。特に汎用されているRing Closing Metathesisの適用範囲の拡大と多置換電子豊富ブタジエンを用いる不斉Diels-Alder反応の応用に挑戦した。また世界に先駆けて光学活性ホルミウム(Ho)触媒の適用を検討した。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開発に貢献し、天然資源からは得られない創薬シード分子合成法の確立も目的とした。標的とする天然物としては抗腫瘍性や抗マラリア活性が期待される、マンザミンアルカロイド、コブシアアルカロイドなどの多環性アルカロイドに加え、シゾコムニン(アレルギー性気管支真菌症において炎症惹起物質とされている化合物)などの全合成及び誘導体合成を検



討した。

これらの天然物はいずれも高度に置換された環状骨格を有しており、それら骨格の立体選択的合成法の確立が重要である。本研究では多官能基化された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、それらを組み合わせ融合する合成手法の開発を目的として検討する。

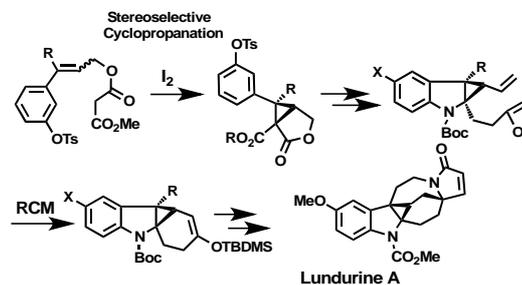
3. 研究の方法

- 1) ランドリン類の合成では特異なシクロプロパン融合型インドリンの効率の良い合成法の確立が鍵となる。5置換シクロプロパンを用いる骨格合成と剛直なスピロインドリン骨格の還元的なシクロプロパン形成の二つのルートを検討し、全合成を達成した。
- 2) 多置換電子豊富ブタジエンを用いる不斉Diels-Alder反応の応用としてミノピンシン及びストリキニーネの合成を検討し、ミノピンシンのエナンチオ選択的不斉合成を達成した。光学活性ストリキニーネの中心骨格合成にも成功した。
- 3) スエヒトタケの培養液より単離されたシゾコムニンの推定構造が間違えであることは我々の合成研究により明らかとなったため、真の天然物の構造について全合成を行い、天然物の構造を実証した。
- 4) 我々がナカドマリンAの全合成で開発したフラン-イミニウムカチオン環化反応を応用し光学活性イルシナルAの全合成マンザミンAの形式全合成を達成した。

4. 研究成果

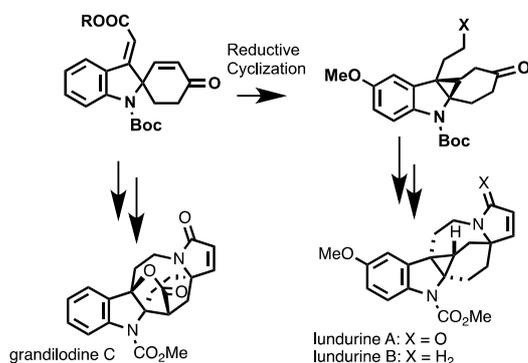
1) ランドリン類の全合成

下式に示すように鎖状原料より5置換シクロプロパンを立体選択的に合成し、ランドリンAへ変換した。本合成法により、ラセミ体ではあるが、世界初のランドリンの合成が達成され、シクロプロパン融合型インドリンの特異な反応性が明らかとなった。



一方、剛直なスピロインドリン骨格を用いるランドリン類の全合成を検討した。還元的な環形成反応を適用することにより、ランドリン合成を達成した。また本反応経路では出発原料の不斉合成にも成功し光学活性ランドリンBの初の不斉合成に成功し天然物の絶対

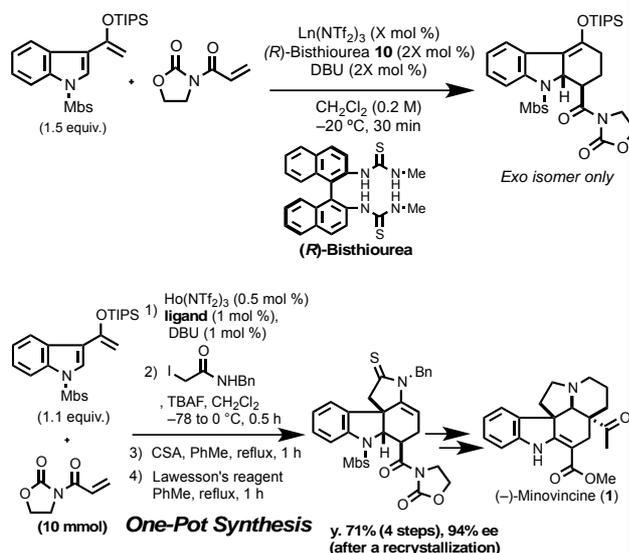
配置の決定に寄与した。



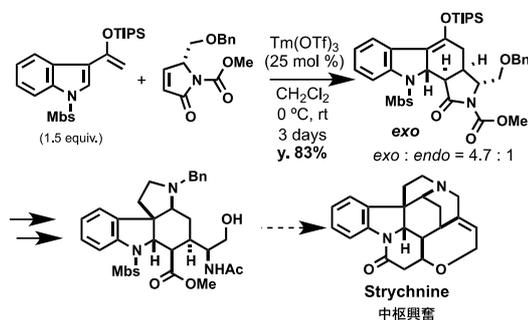
また、同じ出発原料からグランジロジン C の不斉全合成も達成した。

2) 多置換電子豊富ブタジエンを用いる不斉 Diels-Alder 反応の応用

シロキシビニルインドールを用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応を開発した。本反応は *exo* 選択的に進行し高収率、高選択的に光学活性多置換ヒドロカルバゾールを与えた。本反応を用いてアルカロイド、ミノピンシンの不斉全合成に成功した。本不斉 Diels-Alder 反応では中心金属として Ho, Tm 等の希土類金属と光学活性チオウレアリガンドから調製される、キラル錯体が触媒として有効であった。

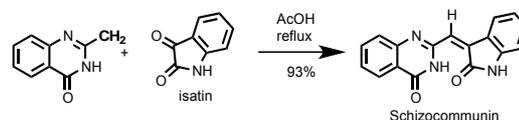


またシロキシビニルインドールとキラル環状ジエノフィルを用いる触媒的ジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応も検討し、ストリキニーネの中心骨格の合成に成功した。



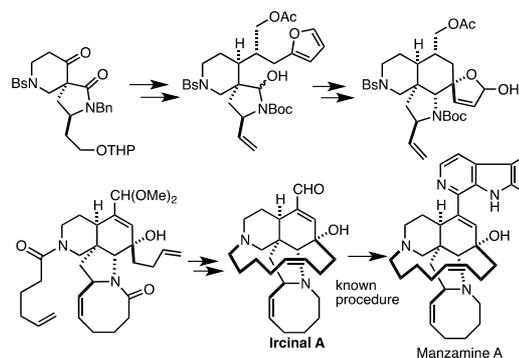
3) シゾコムニンの全合成と天然物の構造証明

以下に示すように、天然シゾコムニンの全合成に成功し、その構造を確定した。さらに生物活性の詳細を調査し、細胞毒性を確認した。



4) マンザミン A の不斉全合成

既知の光学活性スピロラクタムからマンザミンアルカロイドの一種であるイルシナル A の全合成に成功した。イルシナル A からマンザミン A への変換はすでに報告されていることからマンザミン A の形式全合成が達成された。



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) 全て査読有り
代表的な論文を以下に示す。

1) Chiral Holmium Complex-Catalyzed Diels–Alder Reaction of Silyloxyvinylindoles: Stereoselective Synthesis of Hydrocarbazoles, Shinji Harada, Takahiro Morikawa, Atsushi Nishida, *Org. Lett.* **2013**, *15* (20), 5314–5317. (DOI: 10.1021/ol402559z)

2) Total Synthesis of Schizocommunin and Revision of Its Structure, Koji Uehata, Naoki Kimura, Kazuya Hasegawa, Shigeru Arai, Mayumi Nishida, Tomoo Hosoe, Ken-ichi Kawai, Atsushi Nishida, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76* (11), 2034–2039. (DOI: 10.1021/np400263f)

3) 光学活性希土類錯体を用いる電子豊富ジエンの触媒的不斉 Diels–Alder 反応の開発, 原田真至, 森川貴裕, 平岡紫陽, 西田篤司. 有機合成化学協会誌, **2013**, *71* (8), 818–829.

(<http://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.71.818>)

4) Total synthesis of (±)-lundurine B, Masaki Hoshi, Osamu Kaneko, Masaya Nakajima, Shigeru Arai, Atsushi Nishida, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 768–771. (DOI: 10.1021/ol4034786)

5) A Concise and Versatile Synthesis of Alkaloids from *Kopsia tenuis*: Total Synthesis of (±)-Lundurine A and B, Shigeru Arai, Masaya Nakajima, Atsushi Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5569–5572. (DOI: 10.1002/anie.201400464)

6) Stereoselective Synthesis of Chiral Hydrocarbazoles via the Catalytic Diels–Alder Reaction of Siloxyvinylindole and Cyclic Z-olefin, Keisuke Yoshida, Takahiro Morikawa, Naoto Yokozuka, Shinji Harada, Atsushi Nishida, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (50), 6907–6910.
(<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.10.106>)

7) アレルギー性気管支肺真菌症, 西田篤司, 亀井克彦, 呼吸と循環, **2014**, *62* (8), 769–775.

8) Chiral Holmium Complex-Catalyzed Synthesis of Hydrocarbazole from Siloxyvinylindole and Its Application to the Enantioselective Total Synthesis of (–)-Minovincine, Takahiro Morikawa, Shinji

Harada, Atsushi Nishida, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80* (17), 8859–8867. (DOI: 10.1021/acs.joc.5b01393)

9) Catalytic and Enantioselective Synthesis of A Key Intermediate of the MCHR1 Antagonist AMG 076, Shinji Harada, Haruka Ishii, Daisuke Shirasaki, Atsushi Nishida, *Heterocycles*, **2015**, *90* (2), 967–977. (DOI: 10.3987/COM-14-S(K)64)

10) Asymmetric Total Synthesis of (–)-Lundurine B and Determination of Its Absolute Stereochemistry, Masaya Nakajima, Shigeru Arai, Atsushi Nishida, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1065–1070. (DOI: 10.1002/asia.201403407)

11) Total Syntheses of (+)-Grandilodine C and (+)-Lapidilectine B and Determination of their Absolute Stereochemistry, Masaya Nakajima, Shigeru Arai, Atsushi Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (10), 3473–3476. (DOI: 10.1002/anie.201510561)

12) Furan-Iminium Cation Cyclization (FIC) in A Total Synthesis of Manzamine Alkaloids, Kazuyuki Tokumaru, Toshiyuki Ohfusa, Shigeru Arai, Atsushi Nishida, *J. Antibiotics*, **2016**, *69*, 340–343. (DOI: 10.1038/ja.2016.24)

13) Construction of Optically Active Isotwistanes and Aminocyclitols Using Chiral Cyclohexadiene as a Common Intermediate, Shinji Harada, Kexin Li, Ryuto Kino, Takuya Takeda, Chia-Hsien Wu, Shiharu Hiraoka, and Atsushi Nishida, *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*(10), 1474–1483. (DOI: 10.1248/cpb.c16-00431)

[学会発表](計 70 件)
招待講演、基調講演について示す。

1) 全合成にメタセシスを使う, 西田篤司, 有機合成化学協会講習会, 日本薬学会長井記念ホール(渋谷).(2013)(招待講演)

2) 多環性アルカロイド, ランドリン類の全合成, 西田篤司, 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 昭和薬科大学(2014). (招待講演)

3) Total Synthesis of Polycyclic Alkaloids, Lundurine A and B, Atsushi Nishida, Malaysian International Chemical Congress, Kuala Lumpur, Malaysia (2014).(基調講演)

4) Stereoselective Synthesis of Hydrocarbazoles via Holmium-Catalyzed Diels–Alder Reaction of Siloxyvinylindoles and Application to Synthetic Study of Natural Products, Atsushi Nishida, Vietnam Malaysia International Chemical Congress, Hanoi,

Vietnam (2014). (招待講演)

5) Total Synthesis of Polycyclic Alkaloids, Lundurines and Grandilodine, Atsushi Nishida, Masaya Nakajima, Shigeru Arai, PACIFICHEM 2015, Hawaii, United States of America (2015). (招待講演)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.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：80120029