

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460020

研究課題名(和文) 特異な多環式含窒素生物活性天然物のワンポットカスケード反応による全合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Strategy for Construction of Unique Polycyclic Indole Alkaloids by cascade reactions

研究代表者

砂塚 敏明 (Sunazuka, Toshiaki)

北里大学・感染制御科学府・教授

研究者番号：30226592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ネオキサリンの合成は、まずマジンドリンの合成で確立したフロインドリンを出発原料として立体選択的にベンジル位にリバースプレニル基を導入、続いてフラン環を開環後酸化してアルデヒドとし、ホウ酸存在下でイソシアニドを付加させエチルエステルを得た後、二度の酸化的環化反応により、ニトロンを経由してインドールのスピロアミナル構造の構築を達成した。最後に、アルドール縮合によりイミダゾール部を導入して、初のネオキサリンの全合成を達成した。さらに、本合成経路を基に、類縁天然物であるメリアグリン、グランジコリンおよびオキサリンの初の全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：The total synthesis of the indole alkaloids, neoxaline, oxaline and meleagrins A, all containing a unique indoline spiroaminal framework, was accomplished through the stereoselective introduction of a reverse prenyl group to the congested benzylic carbon of furoindoline, a two-pot transformation of indoline (containing three nitrogen atoms at appropriate positions) to the featured indoline spiroaminal framework, and elimination of carbonate assisted by the adjacent imidazole moiety to construct the (E)-dehydrohistidine. The absolute stereochemistry of neoxaline was elucidated through our total synthesis. In addition, we evaluated the bioactivity, especially the anti-infectious properties, of neoxaline and oxaline, and of some synthetic intermediates.

研究分野：天然物有機合成

キーワード：インドール マジンドリン 多環式含窒素化合物 生理活性天然物 カスケード 抗トリパノソーマ ネオキサリン

1. 研究開始当初の背景

自然は人間の叡知を超えた構造と活性を有した化合物を創造可能なため、天然物は生物活性化合物のシーズの宝庫である。これまでも、優れた活性を有する化合物が微生物や海洋生物などの天然素材から数多く見いだされ、医薬品のリードとなっている。特に天然から発見されたインドールアルカロイドを始め含窒素複素環化合物をもとに、多くの医薬品が開発されてきている。そして、有機合成化学にとってはこれらの特異な新規分子骨格を標的化合物として、いかに効率よく短工程で合成するかはチャレンジングなテーマであり、また新規分子骨格を構築する際には、新しい合成戦略や鍵反応の開発が必要となり、有機合成化学の進展につながる。そして効率的な合成法が確立されれば天然から微量しか取れない天然物の量的供給が可能となり、このことによりより詳細な生物活性の解明に貢献できる。以上のコンセプトにのっとり、申請者は、これまで北里研究所で見出された特異な分子骨格を有し、有用な生物活性を示し、しかも天然からは微量しか得られない新規天然物を標的化合物として、効率的かつ合理的でしかも柔軟性に富んだ新規分子骨格構築法の開発を行い、これまでに41種の全合成を達成している。そして更に確立した合成法を応用して関連化合物の合成を行い、構造活性相関の解明、より優れた生物活性化合物の創製に寄与することを目標に研究を行っている。そのような事で、申請者はこれまで様々なインドールアルカロイド類の合成研究を行なってきており、本研究によりさらに特異な構造を有する多環式含窒素生物活性天然物(ネオキサリン(1)、ヒドロキシアパリシン(2))のカスケード反応を鍵反応とした新規分子骨格構築法の開発を展開し、効率的な全合成ルートを確立して、より詳細な生物活性や作用機作の解明を行なう。そしてさらに確立した合成ルートを利

用して様々な類縁体ならびに誘導体を合成し、より優れた薬剤を見出していく。

2. 研究の目的

北里研究所において、微生物代謝産物から新規で特異な構造を有するインドールアルカロイド(多環式含窒素化合物)であるネオキサリン(1)ならびにヒドロキシアパリシン(2)を発見した。1はインドールのスピロアミナル構造を、2はインドール環にさらに8、6員環を有した特異な構造をしている。そして、1はチューブリン重合阻害により特異的に細胞周期阻害作用を示し、さらに最近、熱帯病のトリパノソーマにも効果を示し、また2は強い抗マラリア活性を有しているが、いずれも両天然物とも微生物による生産は極めて微量である。そこでこれら2化合物を標的化合物として効率的で実用的なグラムスケール合成可能でワンポットカスケード反応を鍵反応とした新規分子骨格構築法を開発するとともに類縁化合物の合成も行なう。最終目標は、新たな抗ガン剤や抗マラリア剤の創製を行う。

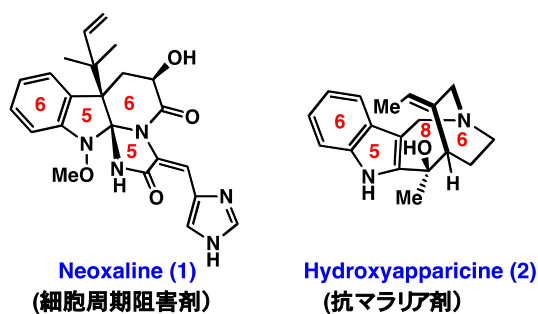


Figure 1

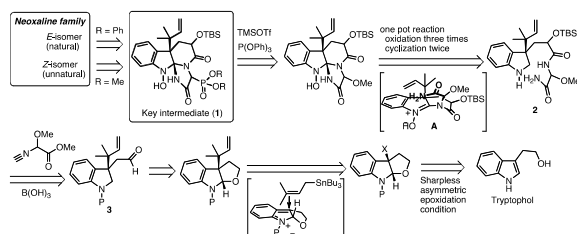
3. 研究の方法

1)ネオキサリン類のワンポットカスケード反応を鍵反応とする効率的な全合成の開発

ネオキサリン類を合成する上で、*E*-デヒドロヒスチジンの立体選択的構築、インドリンスピロアミナル骨格の構築、立体選択的なりバースプレニル基の導入が鍵となる。このことから、*E*-デヒドロヒスチジンは、合成の最後に立体選択的ホーナーエモンズ反応により導入することを想定し、ホスホネ

ート1をネオキサリン類の系統的合成および構造活性相関研究のための鍵共通重要中間体と位置づけた。本HWE反応の立体選択性はホスホネート試(1)の置換基Rの選択により制御できると期待される。すなわち、アルキルホスホネート(R=Me)の場合は、非天然型のZ体が得られると予想され、一方、安藤型HWE試薬(R=Ph)の場合には、天然型のE体が得られるはずである。 α 位への各種ホスホネートの導入は、TMSOTf存在下、 α 位のメトキシ基を脱離させてイミンを形成し、系中に存在するホスファイトで捕捉すれば達成できる。

そして合成例のないインドリンスピロア



ミナル骨格は、適した位置にアミノ基を持つインドリン2を酸化条件に伏すことにより、三度の酸化と二度の環化(イミンへの酸化、ニトロンへの酸化、6員環環化、環状ニトロンへの酸化、5員環環化)により、1工程で一挙に構築できると考えた。本環化反応における立体選択性は、遷移状態Aを取った後、NH₂がconvex面より付加して立体選択的に構築できると予想した。環化前駆体2は、アルデヒド体3にイソシアニドを付加させて短段階で調製することとした。9位の立体配置がSの場合は、ネオキサリンへ導け、Rの場合は9-*epi*-neoxalineへ導くことが出来る

我々の研究グループは、市販のトリプトファンから、香月・シャープレス不斉エポキシ化の条件により、1段階でフロインドリンの立体選択的合成を報告(Sunazuka, T. *et al. Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1459)している。本光学活性フロインドリンは、2位の不斉を利用した3位への立体選択的官能基導入が可能である。本手法を用いれば、3位に立体選択

的にリバースプレニル基を導入できると考えた。

4. 研究成果

ネオキサリンの合成は、まずマジンドリンの合成で確立したフロインドリンを出発原料として立体選択的にベンジル位にリバースプレニル基を導入、続いてフラン環を開環後酸化してアルデヒドとし、ホウ酸存在下でイソシアニドを付加させエチルエステルを得た後、二度の酸化的環化反応により、ニトロンを経由してインドールのスピロアミナル構造の構築を達成した。最後に、アルドール縮合によりイミダゾール部を導入して、初のネオキサリンの全合成を達成した。また、開発した合成法によりネオキサリンを1g合成し、活性評価を行った。さらに、本合成経路を基に、類縁天然物であるメリアグリン、グランジコリンおよびオキサリンの初の全合成を達成した。さらに、合成中間体に顧みられない熱帯病であるトリパノソーマに対して強力な活性を有するものと見出した。

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4件)

- Jun Oshita, Yoshihiko Noguchi, Akito Watanabe, Goh Sennari, Shogo Sato, Tomoyasu Hirose, Daiki Oikawa, Yuki Inahashi, Masato Iwatsuki, Aki, Ishiyama, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka, Towards the total synthesis of the anti-trypanosomal macrolide, Actinoallolides; construction of a key linear intermediate, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 57, 2016, 357-360.
- Takeshi Yamada, Tetsuya Ideguchi, Tomoyasu Hirose, Tatsuya, Shirahata, Rei Hokari, Aki Ishiyama, Masato Iwatsuki, Akihiro Sugawara, Yoshinori Kobayashi,

Kazuhiko Otaguro, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka. Asymmetric Total Synthesis of Indole Alkaloids Containing An Indoline Spiroaminal Framework, *Chem. E. J.*, 査読有, 21, 2015, 11855-11864.

Takeshi Yamada, Tomoyasu Hirose, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka. Organocatalytic α -Addition of Isocyanides to Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* 査読有, 2015, 2015, 296-301. doi:10.1002/ejoc.201403313.
Tetsuya Ideguchi, Takeshi Yamada, Tatsuya Shirahata, Tomoyasu Hirose, Akihiro Sugawara, Yoshinori Kobayashi, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka. Asymmetric Total Synthesis of Neoxaline. *J. Am. Chem. Soc.* 査読有, 135, 2013, 12568-12571.

〔学会発表〕(計9件)

Toshiaki Sunazuka, and Satoshi Omura, Drug discovery based on microbial bioactive natural products, Pacificchem 2015 (招待講演)(国際学会), 2015年12月15日~2015年12月20日, Hawaii, USA

Toshiaki Sunazuka, Total Synthesis of Novel Polycyclic Biological Active Indole Alkaloids, The 6th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry (招待講演)(国際学会), 2015年09月07日~2015年09月09日, Akiu Resort Hotel Crescent, Sendai

砂塚敏明, 天然有機化合物の魅力を引き出す有機合成化学の醍醐味, 日本化学会関東支部群馬地区講演会(招待講演), 2015年07月07日~2015年07月07日, 群馬大学(群馬県桐生市)

Toshiaki Sunazuka, Total synthesis of unique polycyclic bioactive indole alkaloids, 16th Tetrahedron Symposium (招待講演)(国際学会), 2015年06月16日~2015年06月19日, Berlin, Germany

Toshiaki Sunazuka, Practical Synthesis of Bioactive Natural products by Organocatalysts, 新学術領域(有機触媒)第2回国際会議(兼)第7回有機触媒シンポジウム(招待講演)(招待講演), 2014年11月21日~2014年11月22日, 東京大学(東京都文京区)

砂塚敏明, 天然有機化合物を基盤とした新しい創薬研究, 第29回農薬デザイン研究会(招待講演), 2014年11月06日~2014年11月07日, ホテルニューアカオ(静岡県、熱海)

Toshiaki Sunazuka, Harmonization between natural products and organic synthesis for drug discovery, International Conference on Advances in Engineering, Technology and science 2014(招待講演)(国際学会), 2014年06月02日~2014年06月03日, China, Beijing

Toshiaki Sunazuka, Total Synthesis of Novel Polycyclic Bioactive Natural Products, Gordon Research Conference, (招待講演), 2013年06月16日~2013年06月21日, アメリカ、ボストン

Toshiaki Sunazuka, Practical Synthesis of Bioactive Natural products by Organocatalysts, 新学術領域(有機触媒)第4回公開シンポジウム(招待講演), 2013年05月27日~2013年05月28日, 滋賀大学(滋賀県草津市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

北里大学北里生命科学研究所、大学院感染制

御科学府 生物有機化学研究室

<http://seibutuyuuqi.sakura.ne.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

砂塚 敏明 (SUNAZUKA, Toshiaki)

北里大学・感染制御科学府・教授

研究者番号：30226592

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし