

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14862

研究課題名(和文)革新的インドール合成法を基盤とした高難度多置換インドールアルカロイドの合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies on complex natural products based on development of a novel indole synthesis

研究代表者

坂田 樹理 (Sakata, Juri)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：20772700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ベンゾシクロブテノンオキシムスルホナートの環拡大反応を利用したインドール合成法を基盤に、全置換ベンゼンや複雑な縮環構造など合成困難な高次構造を含むインドールアルカロイドの合成研究を行った。その結果、1) 強力な抗腫瘍活性を有する(+)-CC-1065、2) 1-アザスピロ骨格を含む海洋アルカロイドであるレパジホルミン、3) ジチオジケトピペラジナルカロイドであるエメストリン及びアステロキセピン、4) ピロロイミノキノン アルカロイドの一種であるイソバゼリンA/B及びバゼリンAの全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、医薬リードの枯渇から複雑天然物の構造展開により創薬を行う重要性が再認識されている。この背景から、複雑なsp³炭素の縮環構造に組み込まれた全置換ベンゼン、酸素や窒素、硫黄などのヘテロ官能基を多数有するなど、一筋縄では合成できない多置換インドールアルカロイドの合成研究が近年の創薬研究において重要視されている。このような背景を踏まえ、本研究では構造的に複雑かつ医薬リードとして魅力的なインドールアルカロイドの全合成研究に取り組み、その効率的合成法を確立した。

研究成果の概要(英文)：Synthetic studies on pharmacologically important and highly functionalized indole alkaloids were conducted based on a novel indole synthesis utilizing ring expansion reaction of oxide sulfonate. As results, we established synthetic route toward CC-1065, isobatzelline A/B, and batzelline A. We also developed the synthetic method for other pharmacologically important alkaloids, Lepadiformine, emestrin H, and asteroxepin.

研究分野：天然物合成化学, 有機合成化学

キーワード：全合成 インドール アルカロイド デュオカルマイシン (+)-CC-1065 ピロロイミノキノン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、医薬リードの枯渇から複雑天然物の構造展開により創薬を行う重要性が再認識されている。この背景から、複雑な sp³ 炭素の縮環構造に組み込まれた全置換ベンゼンや、酸素や窒素、硫黄などのヘテロ官能基で高度に酸化された骨格など、合成困難な多置換インドールアルカロイドの合成研究が活発に展開されている。しかし、古典的な芳香族求電子置換反応やオルトメタレーション等はもちろん、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応や最新の C-H 官能基化反応でさえ、混んだ位置への置換基導入や位置選択性は常に問題となり多置換インドールの合成では通用しない。このように、多置換インドール骨格の合成の開発は最先端の精密有機合成化学をもってしても解決が難しい課題であり、今後の創薬研究においてより実用性の高い手法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

上記の背景のもと本研究では独自に開発した「ベンゾシクロブテノンオキシムスルホナートの環拡大反応を活用したインドール合成法」を基盤に、従来法では合成困難な多置換インドールアルカロイドの全合成や誘導化を遂行した。

3. 研究の方法

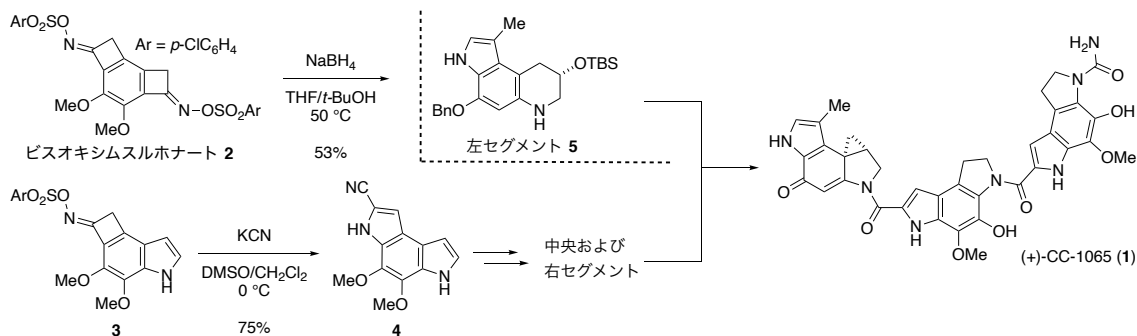
はじめに、我々のインドール合成法に関して、1) 反応条件の精査、2) 基質一般性 3) 適用可能な求核剤、の三点を詳細に検討した。この結果をもとに、多置換インドール骨格を含み、かつ強力な生物活性を有する天然物の全合成に挑戦した。

4. 研究成果

【(+)-CC-1065 の全合成】

(+)-CC-1065 (**1**)は 1970 年代に放線菌から単離・構造決定されたアルカロイドであり、マウス白血球細胞 L1210 に対してピコモラーレベルの顕著な抗腫瘍活性を示す。近年、本化合物を含むデュオカルマイシン類は抗体医薬複合体 (ADC) のペイロードとして再注目されており、より効率的な合成法の確立が望まれている。この背景下、独自に開発したベンゾシクロブテノンオキシムスルホナートの環拡大反応を活用したインドール合成法を基盤に(+)-CC-1065 (**1**)の全合成に取り組んだ。

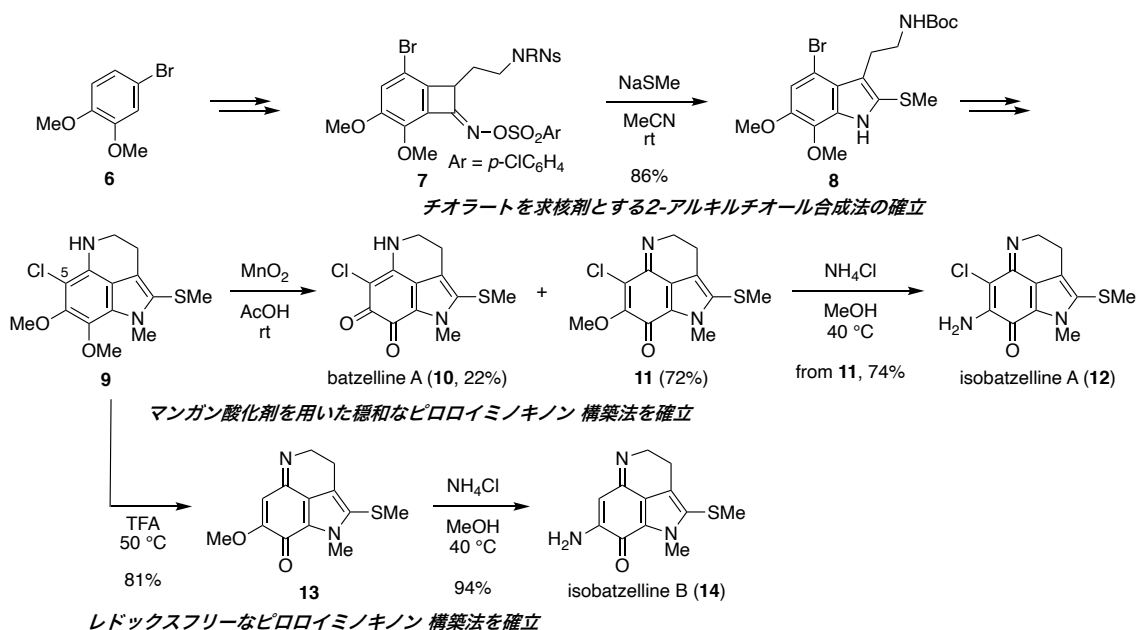
(+)-CC-1065 (**1**)の全合成では、インドールの 4 位と 5 位にピロールが縮環したピロロインドール骨格の迅速かつ効率的な合成が鍵となる。中央および右セグメントの合成では、ピロロインドール骨格の擬対称性に着目し、環拡大反応を利用したビスベンゾシクロブテノンオキシムスルホナートの非対称化を試みた。検討の結果、ジブロモベラトロールから四工程で合成したビスオキシムスルホナート **2** に対して水素化ホウ素ナトリウムを反応させると片側のシクロブテンでのみ環拡大反応が進行したインドール **3** が得られた。さらに、**3** に対して、シアン化カリウムを作用させると、二度目の環拡大反応によりピロロインドール **4** が得られた。その後、**4** から中央セグメントおよび右セグメントへの合成法を確立し、別途合成した残りのセグメント **5** との縮合を経て(+)-CC-1065 (**1**)の全合成を達成した。本全合成で確立したピロロインドール骨格の迅速構築法は、デュオカルマイシン SA やヤタケマイシンなどの類縁化合物の合成にも応用可能である。今後、デュオカルマイシン類を用いた ADC の合成への応用が期待される。



ビスオキシムスルホナートの非対称化を利用したピロロインドール骨格の迅速合成

【イソバゼリン A/B およびバゼリン A の全合成】

イソバゼリン A (**12**) および B (**14**), バゼリン A (**10**) は、1990 年に海綿 *Batzella* sp. から単離、構造決定されたアルカロイドであり、マウス白血病細胞 P338 に対する細胞毒性等を示す。構造的には、*p*-イミノキノンにピロールが縮環したピロロイミノキノンを母核とし、2 位にメチルチオ基を有す。ピロロイミノキノンアルカロイドの合成では、あらかじめ官能基を整備したインドール前駆体を合成後、最終段階で CAN や DDQ などの電子移動型酸化剤を用いる手法が確立されている。しかしながら、イソバゼリン A (**12**) および B (**14**), バゼリン A (**10**) においては、1) 2 位にメチルチオ基を有する多置換インドール骨格の有用な合成法がなく、2) 酸化に鋭敏な硫黄官能基存在下におけるピロロイミノキノンの構築が困難であるため、これまでに Joule らによってのみ全合成が報告されていた。今回、環拡大反応の求核剤にチオラートを用いた場合に、2-アルキルチオールを与える知見を基盤に、本化合物群の合成に全合成研究に着手した。その結果、アルキル基、窒素、酸素、塩素、硫黄で高度に官能基化された全置換インドール前駆体 **5** の迅速合成に成功した。また、インドール **5** から天然物への酸化反応は既存の条件では困難であったため、酸化剤について詳細に検討した。その結果、二酸化マンガンを酢酸マンガンを用いる条件を新たに確立し、イソバゼリン A (**12**) およびバゼリン A (**10**) の全合成に成功した。また、イソバゼリン B (**12**) については、酸性条件下、脱クロロを伴うレドックスフリーなピロロイミノキノン構築法を確立し全合成を達成した。なお、いずれの全合成も従来法と比較して大幅に収率が向上し、ピロロイミノキノンアルカロイドの全合成において本インドール合成法が有用であることを証明した。今後本手法を応用して、2-アルキルチオインドール構造を有す生理活性天然物を合成展開する。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimomura Masashi, Sato Manabu, Azuma Hiroki, Sakata Juri, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Total Synthesis of (-)-Lepadiformine A via Radical Translocation? Cyclization Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3313 ~ 3317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00474	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 Otsuka Chie, Wakahara Yuko, Okabe Kohki, Sakata Juri, Okuyama Masaki, Hayashi Akinobu, Tokuyama Hidetoshi, Uchiyama Seiichi	4. 巻 52
2. 論文標題 Fluorescent Labeling Method Re-Evaluates the Intriguing Thermoresponsive Behavior of Poly(acrylamide-co-acrylonitrile)s with Upper Critical Solution Temperatures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 7646 ~ 7660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.9b00880	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 Imaizumi Taku, Yamashita Yumi, Nakazawa Yuki, Okano Kentaro, Sakata Juri, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Synthesis of (+)-CC-1065 Utilizing Ring Expansion Reaction of Benzocyclobutenone Oxime Sulfonate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6185 ~ 6189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01690	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 Tokuyama Hidetoshi, Satoh Takahito, Adachi Touma, Sakata Juri, Okano Kentaro	4. 巻 99
2. 論文標題 Synthetic Studies on Plakinidines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)26	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 Tokuyama Hidetoshi, Itabashi Suguru, Shimomura Masashi, Sato Manabu, Azuma Hiroki, Okano Kentaro, Sakata Juri	4. 巻 29
2. 論文標題 One-Pot Reductive Allylation of Amides by Using a Combination of Titanium Hydride and an Allylzinc Reagent: Application to a Total Synthesis of (-)-Castoramine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1786 ~ 1790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1610435	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 Sakata Juri, Akita Kazunari, Sato Manabu, Shimomura Masashi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Cyclic Sulfamidite as Simultaneous Protecting Group for Amino Alcohols: Development of a Mild Deprotection Protocol Using Thiophenol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 996 ~ 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00531	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 Yamashita Yumi, Poignant Louna, Sakata Juri, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Divergent Total Syntheses of Isobatzellines A/B and Batzelline A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6239 ~ 6243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01894	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 Umeki Kanato, Ueda Yusuke, Sakata Juri, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 76
2. 論文標題 Total syntheses of (-)-emestrin H and (-)-asteroxepin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131630 ~ 131630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131630	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15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 山下有美、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Batzelline AおよびIsobatzelline A、Bの全合成（口頭）
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会，2020年3月25-28日（京都）26H-am06
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下村 誠志、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Makaluvamine Fの全合成（口頭）
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会，2020年3月25-28日（京都）26H-am07S
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Juri Sakata, Yumi Yamashita, Taku Imaizumi, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of Novel Indole Synthesis via Ring Expansion Reaction of Benzocyclobutenone Oxime Sulfonate: Its Application to Alkaloid Synthesis
3. 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress, December, 2019, Taipei, Taiwan, 012-004（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水瑛大、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 ベンゾシクロブテノンオキシムスルホナートのBeckmann開裂反応を利用したベンゾニトリル合成法の開発(ポスター)
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム，2019年10月28日（倉敷）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Juri Sakata, Taku Imaizumi, Yumi Yamashita, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (+)-CC1065 via Two Directional Double Ring Expansion of Benzo-bis-Cyclobutenone Oxime Sulfonate
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, September, 2019, Kyoto, Japan, 2P-141 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yumi Yamashita, Taku Imaizumi, Louna Poignant, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of Novel Indole Synthesis via Ring Expansion Reaction of Oxime Sulfonate: Its Application to Total Synthesis of (+)-CC-1065 and Isobatzellines
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School 2019, August 27-28, 2019, Sendai, Japan, 0-24 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yumi Yamashita, Taku Imaizumi, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of a Novel Indole Synthesis by Ring Expansion Reaction of Oxime Sulfonate and Total Synthesis of (+)-CC-1065
3. 学会等名 The Third A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下有美, 今泉拓, 坂田樹理, 徳山英利
2. 発表標題 オキシムスルホナートの環拡大反応による新規インドール合成法の開発とその応用
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taku Imaizumi, Yumi Yamashita, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (+)-CC-1065 Utilizing Ring Expansion Reaction of Benzocyclobutenone Oxime Sulfonates
3. 学会等名 第2回 A3若手研究者ミーティング
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋田 一成、安達 陶磨、野呂 堯広、坂田 樹理、徳山 英利
2. 発表標題 海洋アルカロイドplakinidine Dの全合成および第二世代合成研究 (口頭)
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会, 2021年3月26-29日 (広島) 29V01-am03S
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野駿、宮本尚也、藤岡孝佑、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Acochlearineの合成研究 (口頭)
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会, 2021年3月26-29日 (広島) 28V01-am10S
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田悠介、梅木奏利、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 アリルオキシメチル基を用いた第二級アミドの保護/脱保護法の開発 (口頭)
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会、2020年10月18日 (いわき)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazunari Akita, Manabu Sato, Masashi Shimomura, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Cyclic Sulfamidite as a Protecting Group for Amino Alcohols (poster)
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会, 2020年9月26-27日 (青森) PC117
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke Ueda, Kanato Umeki, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Protection of Diketopiperazine and Amide with Allyloxymethyl Group: Total Synthesis of Asteroxepin (Poster)
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会, 2020年9月26-27日 (青森) PC121
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂田樹理、今泉 拓、山下有美、Louna Poignat、徳山英利
2. 発表標題 オキシムスルホナートの環拡大反応を利用したインドール合成法を基盤とする(+)-CC-1065、isobatzelline A/B、batzelline Aの全合成 (口頭)
3. 学会等名 第62回天然物有機化合物討論会, 2020年9月23日 (名古屋)
4. 発表年 2020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
---------	---------