

平成 30 年 6 月 16 日現在

機関番号：35409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07880

研究課題名(和文) マイクロ波を活用した縮合複素環天然物類の全合成と創薬標的分子の創生

研究課題名(英文) Total synthesis of fused heterocyclic natural products utilizing microwaves and search for drug discovery molecules

研究代表者

町支 臣成 (CHOSHI, Tominari)

福山大学・薬学部・教授

研究者番号：10248297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：標的とする生理活性複素環天然物の全合成を実施した。そして、一連の新規化合物を使った活性評価を実施し創薬標的分子の探索研究も実施した。Azafluorenone構造のonychine及びindenoisoquinoline類の合成を達成した。Protoberberineアルカロイドalanglunkloid A及びBの全合成を達成した。Phenanthridine構造のasiaticumine Aの不斉全合成を達成した。Pyrroloquinoline構造のmarinoquinoline類の全合成を達成した。五環性海洋産アルカロイドamphimedineの全合成を達成出来なかった。

研究成果の概要(英文)：It was utilized as a key reaction for the core structure construction of heterocyclic natural products targeting two synthetic methods and was developed to total synthesis. We also conducted activity evaluation using a series of novel compounds, and conducted search research on drug target molecules.

研究分野：有機合成化学

キーワード：電子環状反応 マイクロ波 縮合複素環 Azafluorenone Protoberberine Pyrrolo[2,3-c]quinoline

1. 研究開始当初の背景

熱条件下で推進してきたアザ 6 π 電子系電子環状反応の活用において、マイクロ波照射下での有用性・効率性の面で新たに興味を抱き、従来法との比較を検討しつつ、新規標的化合物を選択し、近年マイクロ波照射条件が従来法を凌ぐ有効な手段であることを実証しつつ研究を展開している。その中で、新たな標的化合物を選び、本法をコア構造合成に活用し、応用範囲の拡大とともに生物評価を実施し、創薬標的分子の創生研究を遂行することは、社会的意義に連動するものと考えた。そこで、以下の5つの課題を設定し、効率的な全合成の検討と創薬標的分子の探索研究の実施を考えた。

- (1) 抗腫瘍性 onychine は、Prostakov ら (*Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1977, 1484) が最初の全合成を報告して以来、本化合物を中心とした創薬研究が精力的に行われている。
- (2) 抗腫瘍性 alanglunkloid A 及び B は、未だ全合成の報告は無い。
- (3) 抗腫瘍性 asiaticumine は、未だ全合成の報告は無い。
- (4) 抗腫瘍性 trigonoine B は、未だ全合成の報告は無い。
- (5) 抗腫瘍性 amphimedine は、Kubo ら (*Heterocycles*, 1988, 2095) が最初の全合成を報告して以来、本化合物を中心とした創薬研究が精力的に行われている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「マイクロ波を活用した縮合複素環天然物類の全合成と創薬標的分子の創生」である。複素環天然物のコア構造は、我々が開発してきたマイクロ波照射下アザ 6 π 電子系電子環状反応により構築する。合成小分子の活性は、主として抗腫瘍活性評価とアポトーシス誘導機序の解析から探索する。

- (1) Azafluorenone 構造の onychine 及びその関連化合物の全合成と indenoisoquinoline 類合成への応用展開
- (2) Protoberberine アルカロイド alanglunkloid A 及び B の全合成
- (3) Phenanthridine 構造の asiaticumine A の不斉全合成と関連アルカロイドの全合成
- (4) Pyrrolo[2,3-*c*]quinoline 構造の trigonoine B の全合成
- (5) 五環性海洋産アルカロイド amphimedine の全合成

3. 研究の方法

研究目的達成のため2つの合成手法を標的とする複素環天然物のコア構造構築の鍵反応として活用し、全合成へと展開させていく。そして、その効率的合成ルートに応用し、その誘導体合成を実施すると共に、一連の新規化合物を使った活性評価を実施し創薬標的分子の探索研究へと展開していく。【計画Ⅰ】アルドオキシムを含むアザトリエン系に対するマイクロ波(MW)照射下熱環化反応を用い、標的とする複素環天然物、Azafluorenone 構造の onychine 及びその関連化合物の全合成と indenoisoquinoline 類合成への応用展開。② Protoberberine アルカロイド alanglunkloid A 及び B の全合成。Phenanthridine 構造の asiaticumine A の不斉全合成、及び関連アルカロイドの全合成。

【計画Ⅱ】イソシアナートを含むアザトリエン系に対するマイクロ波照射下熱環化反応を用い、① Pyrrolo[2,3-*c*]quinoline 構造の trigonoine B の全合成。② 五環性海洋産アルカロイド amphimedine の全合成を目指す。

【創薬標的分子の探索研究】標的とする複素環天然物はいずれも抗腫瘍活性を有することが報告されている。生物活性は、Phosflow 法を応用した抗腫瘍活性の利用と探索系アポトーシス誘導機序を解析し評価する。

4. 研究成果

2つの合成手法を標的とする複素環天然物のコア構造構築の鍵反応として活用し、全合成へと展開させた。そして、一連の新規化合物を使った活性評価を実施し創薬標的分子の探索研究も実施した。

第1手法:アルドオキシムを含む1-アザトリエン系に対する MW 照射下熱環化反応を用い、以下の3つの課題を実施した。

- (1) Inden-2-one から5ステップで azafluorenone 構造の onychine の効率的合成ルートを確認できた。さらに、創薬研究が精力的に行われていると indenoisoquinoline 類合成へと応用展開できた。本研究成果は、論文(*Heterocycles*)として掲載が決定している。また、本天然物及びその誘導体を使った生物活性試験を実施したが、現在のところ、有用な候補化合物を見いだせていない。
- (2) Protoberberine アルカロイド alanglunkloid A 及び B の効率的合成ルートを確認できた。本研究成果は、論文(*Eur. J. Org. Chem.*)として掲載されている。また、本天然物及びその誘導体を使った生物活性試験を実施した。
- (3) Phenanthridine 構造の asiaticumine A の不斉全合成を達成することができた。更に、構造中にあるキラル中心の絶対配置が *S* 配置であることを明らかにすることができた。現在、論文投稿の準備を行っている。また、今後本研究を継続し、活性評価試験を実施する。

第2手法: イソシアナートを含む2-アザトリエン系に対する MW 照射下熱環化反応を用い、以下の2つの課題を実施した。

(1) Pyrrolo[2,3-c]quinoline 構造の trigonoine B の全合成研究の中で、基礎検討として関連する天然物 marinoquinoline 類の全合成を実施し、marinoquinoline A, B および E の全合成を達成することができた。また、本天然物及びその誘導体を使った生物活性試験を実施中である。現在、論文投稿の準備を行っている。

(2) 五環性海洋産アルカロイド amphimedine 合成を検討し、benzo[c][2,7]naphthyridine 骨格合成には成功したが、現時点では全合成は達成できていない。本研究は継続実施している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

① T. Nishiyama, T. Fujiwaki, N. Hatae, E. Uchiyama, N. Takeuchi, K. Minami, C. Yokoyama, T. Kinoshita, M. Ishikura, S. Hibino, T. Choshi, CONCISE SYNTHESIS OF AZAFLUORENONE AND ITS APPLICATION TO INDENO[1,2-c]ISOQUINOLONE *Heterocycles*, in press. 査読有

DOI: 10.3987/COM-18-S(T)26

② T. Nishiyama, M. Hironaka, M. Taketomi, E. Taguchi, R. Kotouge, Y. Shigemori, N. Hatae, M. Ishikura, T. Choshi, Total Synthesis of Two 8-Oxoprotoberberine Alkaloids: Alangiumkaloids A and B

Eur. J. Org. Chem., **2018**, 673-678 (2018). 査読有

DOI: 10.1002/ejoc.201701557

③ T. Nishiyama, N. Hatate, K. Hayashi, M. Obata, K. Taninaka, M. Yamane, S. Oda, T. Abe, M. Ishikura, S. Hibino, T. Choshi, One-pot synthesis of fused 2-pyridones from heteroarylacrylic acid via Curtius rearrangement and microwave-assisted thermal electrocyclization, *Heterocycles*, **95**, 251-267 (2017). 査読有

DOI: 10.3987/COM-16-S(S)13

[学会発表] (計 10 件)

① フェナンスリジンアルカロイド Asiaticumine A の不斉全合成研究

高岩秀也、西山卓志、日比野俐、町支臣成
日本薬学会第138年会、金沢、2018年3月26~28日

② 2-アザ6 π 電子系熱電子環状反応を利用したmarinoquinoline類の全合成研究

村上真璃、西山卓志、谷中希三子、小峠里佳、波多江典之、町支臣成

日本薬学会第138年会、金沢、2018年3月26~28日

③ Pyrroloquinoline アルカロイド marinoquinoline の全合成研究

町支臣成、谷中希三子、村上真璃、西山卓志

第47回複素環化学討論会、高知、2017年10月26~28日

④ 2-アザ6 π 電子系熱電子環状反応を利用したmarinoquinoline類の全合成研究

小峠里佳、谷中希三子、村上真璃、西山卓志、町支臣成

第56回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、徳島、2017年10月21~22日

⑤ 抗真菌活性 β -カルボリンアルカロイド (S)-brevicolline の不斉全合成研究

小幡真名実、西山卓志、町支臣成

日本薬学会第137年会、仙台、2017年3月25~27日

⑥ ピロロキノリンアルカロイド marinoquinoline A-E の全合成研究

谷中希三子、西山卓志、町支臣成

日本薬学会第137年会、仙台、2017年3月25~27日

⑦ Pyrroloquinoline アルカロイド marinoquinoline A-E の全合成研究

谷中希三子、西山卓志、町支臣成

第55回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、岡山、2016年11月5~6日

⑧ 抗真菌活性を有する β -カルボリンアルカロイド (S)-brevicolline の不斉全合成研究

小幡真名実、西山卓志、町支臣成

第55回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、岡山、2016年11月5~6日

⑨ 新規プロトベルベリンアルカロイド alangiumkaloid A および B の全合成研究

西山卓志、廣中美晴、武富瑞希、町支臣成
第46回複素環化学討論会、金沢、2016年9月26~28日

⑩ 新規プロトベルベリンアルカロイド alangiumkaloid A および B の全合成研究

西山卓志、廣中美晴、日比野俐、町支臣成、
日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月27~29日

[その他]

ホームページ等:

<http://web.fukuyama-u.ac.jp/pharm/htmls/Labo/labs/IYAKUHIN/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

町支 臣成 (CHOSHI, Tominari)

福山大学・薬学部・教授

研究者番号: 10248297

(2) 研究分担者

波多江 典之 (HATAE, Noriyuki)

北海道医療大学・薬学部・准教授

研究者番号: 30449912

(3) 研究協力者

西山 卓志 (NISHIYAMA, Takashi)
廣中 美晴 (HIRONAKA, Miharū)
谷中 希三子 (TANINAKA, Kimiko)
小幡 真名実 (OBATA, Manami)
高岩 秀也 (TAKAIWA, Shuuya)
村上 真璃 (MURAKAMI, Mari)