

令和元年6月11日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08155

研究課題名(和文) 有用な生物活性をもつ複雑なインドールアルカロイドの不斉全合成研究

研究課題名(英文) Asymmetric total syntheses of bioactive and complex indole alkaloids.

研究代表者

小暮 紀行 (Kogure, Noriyuki)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：80396689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は植物に含有されるアルカロイド(窒素原子を含む化合物群)にターゲットを絞り、新薬の候補となる分子を追求する研究において世界をリードしてきた。本研究では、オリジナルの新しい合成ルートを適用した複雑なモノテルペノイドインドールアルカロイド類の全合成に取り組み、ストリクタミン、プレイオカルパミン、ノルマバキュリン、C-マバキュリン、アンドランギニン、コプシユンナニンEなど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

モノテルペノイドインドールアルカロイドには強力な活性を有する化合物が多く、既に医薬品として使用されている化合物も多い。今回我々がモノテルペノイドインドールアルカロイドを多数全合成したことにより、未だ全合成が達成されていないインドールアルカロイド類の合成に有用な手法を示したと言える(有機合成化学分野への貢献)。

また、全合成を達成した化合物やそれらの誘導体が新薬となる可能性につながる初めの一步であり、非常に意義が大きい(薬学分野および社会への貢献)。

研究成果の概要(英文)：We have been taking a lead in the research focuses on natural alkaloids with a view to develop a new drug. In this research, we have accomplished the total syntheses of many monoterpenoid indole alkaloids (strictamine, pleiocarpamine, normavacurine, C-mavacurine, andranginine, kopsiyunnanine E and others) with our original synthetic strategy.

研究分野：天然物化学

キーワード：アルカロイド 不斉全合成 インドール アクアミリン ゲルセミウム コプシア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

トリプタミンとセコログニンの縮合によって生じるストリクトシジンから生合成されるモノテルペノイドインドールアルカロイドは、植物体内で酸化・転位など複雑な酵素反応により生じるものも多く、これまでに 3000 種以上が知られている。その多様な構造と興味深い生物活性から有機合成化学者、薬理学者の注目を集めており、現在でも医薬品として使用されているアルカロイドも多く存在することから、重要な創薬リード分子となり得る。

また近年、金属触媒や有機触媒を用いた反応が多数報告され、有機合成化学は目覚ましい発展を遂げたものの、モノテルペノイドインドールアルカロイドの多くは未だ全合成がなされておらず、活性評価に至っていない。

2. 研究の目的

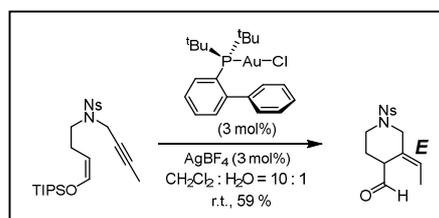
未だ詳細な活性評価がなされていない、アクアミリン型およびサルパギン型モノテルペノイドインドールアルカロイドを中心に、これらアルカロイドの全合成を行うことで、新薬のリード化合物創製へとつなげることを目的とする。

3. 研究の方法

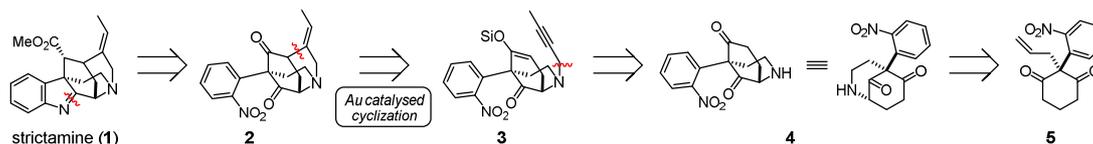
(1) アクアミリン型インドールアルカロイドの全合成研究

金触媒環化反応を用いたアクアミリン型骨格の合成検討

当研究室にて開発した金触媒を用いた環化反応を用いて、メタノキノリジジン骨格を構築することを計画した。当研究室では、分子内の適切な位置にシリルエノールエーテルとアルキンを配した化合物に銀触媒存在下、金触媒を作用させると、望みの環化反応が進行して環状化合物が得られることを見出した。



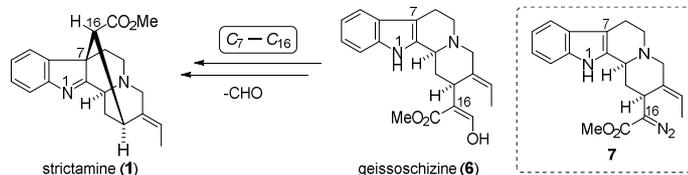
本反応を利用すれば、メタノキノリジジン骨格は下記のように構築できると計画した。すなわち、ストリクタミン(1)のインドレニン環は最後に構築することとし、2のメタノキノリジジン環は金触媒環化反応により構築するとすれば3に逆合成できる。3は4とアルキンユニットを縮合させることにより合成可能であり、4は既知化合物5より合成可能と考えた。



生合成経路を模擬したアクアミリン型骨格の合成検討

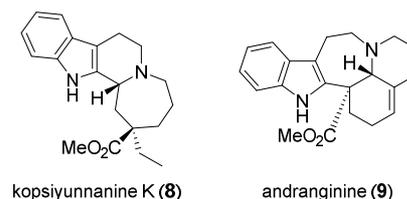
アクアミリン型インドールアルカロイドは、コリナンテ型の既知アルカロイド、ガイソシジン(6)から7位-16位間での結合が生じることにより生合成されると考えられる。

そこで、ガイソシジン(6)の16位に求核性を有する誘導体を合成することができれば、生合成模擬的な手法でアクアミリン型骨格が構築できるのではないかと考えた。16位に求核性を有する基質として、16位ジアゾ化合物7を設定し、アクアミリン型骨格の合成を試みる。



(2) コプシアアルカロイドの全合成

他の合成ターゲットとして、当研究室にてキョウチクトウ科植物 *Kopsia arborea* より単離・構造決定した新規アルカロイド、コプシユンナニン K (8) を選択した。また、同植物から過去にラセミ体として単離報告されていたアンドランギニン(9)が光学活性体として単離されたため、全合成によりその現象を解明することとした。

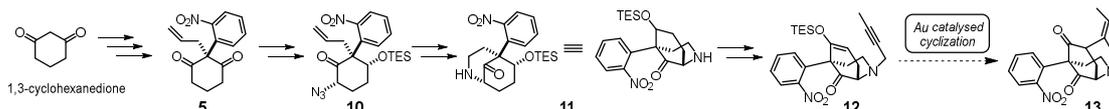


4. 研究成果

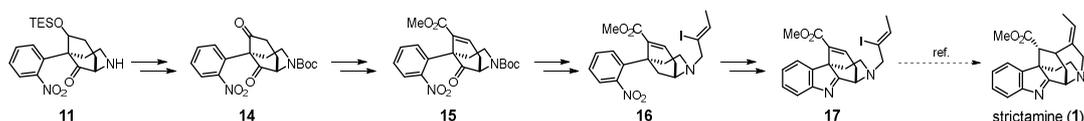
(1) アクアミリン型インドールアルカロイドの全合成研究

金触媒環化反応を用いたアクアミリン型骨格の合成検討

出発物質として 1,3-cyclohexanedione を用い、下記のルートにより金環化前駆体 **12** を得た。すなわち、既知のジケトン **5** から一方のケトンを一時的に還元して TES 基で保護しておき、他方のケトンの α 位にアジド基を導入し **10** とした。二重結合を開裂させてアルデヒドとした後、Staudinger 反応によりアジド基を還元して分子内で閉環させ、生じたイミンを還元して **11** とした。続いて、別途合成した 4 炭素アルキンユニットを縮合させた後、種々変換を行ってシリルエノールエーテル **12** を得た。

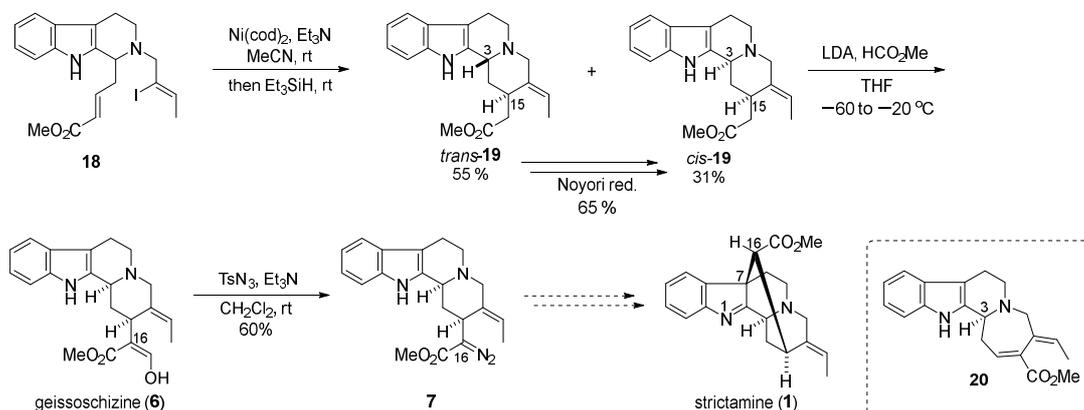


12 に対し、種々の金触媒、銀触媒、溶媒、反応条件を詳細に検討したが望みの環化反応は進行せず、アクアミリン型骨格を構築することはできなかった。そこで、クロスカップリングによるアクアミリン型骨格の構築を検討することとした。**11** から 2 級アミンの保護、TES 基の脱保護、アルコールの酸化によりジケトン **14** とし、環構築に関与する方のケトンのみを選択的にエノールトリフラートとした後に CO 雰囲気下パラジウム触媒を用いて α, β -不飽和エステル **15** とした。続いて、2 級アミンを脱保護した後に別途合成したヨードアルケンユニットを反応させて **16** とした。さらに、ニトロ基とケトン還元後に環化させてインドレニン環を構築し、**17** とした。**17** は Zhu らによるストリクタミンの合成中間体であり、各種スペクトルデータが文献値と良い一致を示したことから、ストリクタミンの形式全合成を達成した(雑誌論文)。

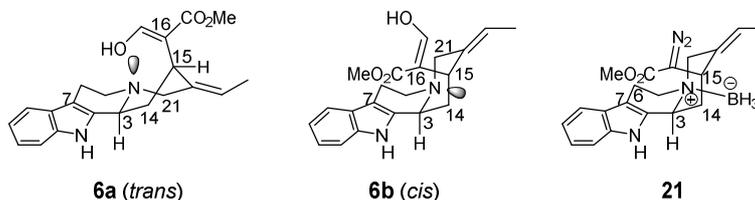


生合成経路を模擬したアクアミリン型骨格の合成検討

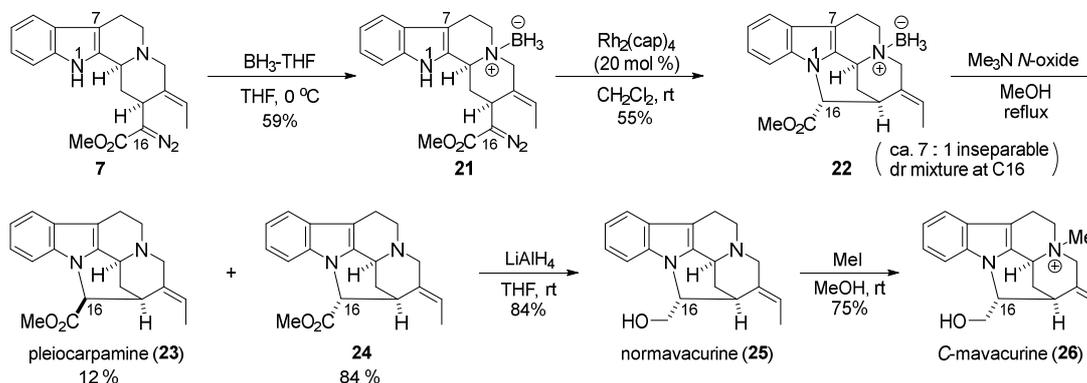
まず、ガイソシジン(**6**)の合成をおこなった。Vincent の方法に従い、トリプタミンから 4 工程で α, β -不飽和エステル **18** へと変換した。続いて、Ni(cod)₂ 触媒を用いた還元的環化をおこなったところ、トランス体が 55%、シス体が 31% の良好な収率で四環性化合物 **19** を与えた。望みでないトランス体は 3 位を異性化させることによりシス体へ変換した。続いて、LDA で処理した後にギ酸メチルと反応させて、ガイソシジン(**6**)を得た。次に、トリエチルアミン存在下トシルアジドと反応させることにより、ジアゾ化合物 **7** へと導いた。ジアゾ化合物 **7** に対し、カルベン発生条件を種々検討したが、望みの環化反応は進行せず、**7** 員環化合物 **20** が得られるか無反応に終わった。



望みの反応が進行しない理由として、反応点が近づくことができないためと考えられた。そこで、ガイソシジンのコンフォメーションについて精査することとした。ガイソシジンは窒素の孤立電子対と 3 位水素がトランス配座となるトランス-キノリジジン構造 **6a** が安定であると考えられ、その構造では 7 位 - 16 位炭素間の距離は非常に遠い。窒素の孤立電子対を反転させたシス-キノリジジン構造 **6b** を取ることであれば、7 位 - 16 位炭素間の距離が近づくと考えた。



この考察に基づき、**7** を $\text{BH}_3\text{-THF}$ で処理したところ、窒素原子にホウ素が結合したと考えられる化合物 **21** が得られ、NOE 測定により期待通りシス - キノリジジン構造を取っていることを確認した。このシス - キノリジジン化合物 **21** を用いて、カルベン発生条件を検討したところ、環化反応が進行した。得られた化合物の構造を精査したところ、望みの 7 位 - 16 位結合ではなく、1 位窒素 - 16 位間が結合した構造であると確認した。環化体 **22** は分離できないジアステレオマー混合物であったが、窒素 - ホウ素結合を切断することにより分離可能となり、16*S* 体はプレオカルパミンの文献値と良い一致を示したため、プレオカルパミンの全合成を達成した。主成分 (16*R* 体) は LiAlH_4 で還元することによりノルマバキュリン(**25**) となり、さらにヨードメタンでメチル化することにより *C*-マバキュリン(**26**) へ変換できた。これにより、生合成経路を模擬したプレオカルパミン、ノルマバキュリン、*C*-マバキュリンの全合成を達成した (雑誌論文)。



アクアミン型骨格は非常に構築が困難であり、数年前まで合成に成功した例は報告されていなかった。ここ数年では非常に多くの合成が報告されており、その注目度の高さがうかがえる。我々のストリクタミンの形式全合成もその一つであり、社会的意義が大きいと考えている。また、生合成経路を模擬したアクアミン型骨格の構築には成功しなかったものの、得られた結果を元にマバキュリン類の生合成模倣的で効率的な全合成に成功した。このような例は世界初であり、有機合成化学分野や創薬化学分野に与える影響は非常に大きいと考えている。

(2) コプシアアルカロイドの不斉全合成

不斉転写型の Ireland-Claisen 転位反応を利用して、4 級不斉炭素を構築し、当研究室で単離・構造決定した新規アルカロイド、コプシユンナニン **8** の不斉全合成に成功した (雑誌論文)。また畑山先生らが開発した、シンコナ触媒を用いた不斉森田 - ベイリス - ヒルマン反応と Diels - Alder 反応を鍵段階としたアンドランギニン (**9**) の不斉全合成にも成功し、その絶対立体化学について考察した (雑誌論文)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

K Sato, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama: Total Synthesis of Pleiocarpamine, Normavacurine, and *C*-Mavacurine.; *Org. Lett.*, **21** (9), 3342-3345 (2019). 査読有、<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01084>

M. Kitajima, Y. Yamaguchi, T. Yanagisawa, N. Kogure, J. Ogata, R. Kikura-Hanajiri, H. Takayama: Biphenyl quinolizidine lactone alkaloids from "sinicuichi" (*Heimia salicifolia*). *Tetrahedron*, published on web (2019). 査読有、<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.045>

H. Kaneko, S. Takahashi, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Fawcettimine-Type *Lycopodium* Alkaloid, Lycopoclavamine-A. : *J. Org. Chem.*, **84** (9), 5645-5654 (2019). 査読有、<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00586>

K. Wada, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama: Concise Asymmetric Total Synthesis

of Lycodine and Flabelliformine via Cascade Cyclization Reaction. : *Tetrahedron Lett.*, **60** (2), 187-190 (2019). 査読有、<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.12.007>

M. Kitajima, K. Okabe, M. Yoshida, R. Nakabayashi, K. Saito, N. Kogure, and H. Takayama: New Otonecine-type Pyrrolizidine Alkaloid from *Petasites japonicus*. : *J. Nat. Med.*, **73** (3), 602-607 (2019). 査読有、<https://doi.org/10.1007/s11418-019-01285-9>

M. Kitajima, S. Nakano, N. Kogure, S. Subhadhirasakul, and H. Takayama: New Indole Alkaloids from *Ervatamia cumingiana*. *Heterocycles*, **99** (1), 213-221 (2019). 査読有、DOI: 10.3987/COM-18-S(F)11

小暮紀行、アンドランギニンの不斉全合成と天然物の絶対立体配置について、有機合成化学協会誌、**76** (5), 446-449 (2018) 査読有、<https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.76.446>

M. Kitajima, T. Yanagisawa, M. Tsukahara, Y. Yamaguchi, N. Kogure, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, O. Iida, Y. Sugimura, N. Kawahara, and H. Takayama: Biphenyl Ether and Biphenyl Quinolizidine Lactone Alkaloids from *Heimia salicifolia*. *Tetrahedron*, **74** (4), 441-452 (2018). 査読有、<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.12.012>

K. Sato, N. Takanashi, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Formal Total Synthesis of (±)-Strictamine. *Heterocycles*, **97** (1), 365-382 (2018). 査読有、DOI: 10.3987/COM-18-S(T)24

T. Onozawa, M. Kitajima, N. Kogure, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis and Evaluation of Antitumor Activity of Ophiorrhisine A and Its Derivatives. *J. Org. Chem.*, **83** (24), 15312-15322 (2018). 査読有、<https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02554>

T. Uemura, K. Watanabe, K. Ko, K. Higashi, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama, K. Takao, Y. Sugita, A. Sakamoto, Y. Terui, T. Toida, K. Kashiwagi, and K. Igarashi: Protective Effects of Brain Infarction by N-Acetylcysteine Derivatives. *Stroke*, **49** (7), 1727-1733 (2018). 査読有、<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021755>

S. Tooriyama, Y. Mimori, Y. Wu, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Pentacyclic Indole Alkaloid Andranginine and Absolute Configuration of Natural Product Isolated from *Kopsia arborea*. *Org. Lett.*, **19** (10), 2722-2725 (2017). 査読有、<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01076>

T. Hiramata, T. Umemura, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Synthetic Study of Biphenylquinolizidine Alkaloids I. Asymmetric Total Synthesis of Lasubine I Featuring Organocatalyzed Asymmetric Intramolecular *aza*-Michael Addition. *Tetrahedron Lett.*, **58** (3), 223-226 (2017). 査読有、<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.008>

T. Onozawa, M. Kitajima, N. Kogure, N. Peerakam, D. Santiarworn, and H. Takayama: A Cyclopeptide and a Tetrahydroisoquinoline Alkaloid from *Ophiorrhiza nutans*. *J. Nat. Prod.*, **80** (7), 2156-2160 (2017). 査読有、<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00290>

M. Kitajima, A. Morita, S. Endo, N. Kogure, K. Higashi, K. Moribe, and H. Takayama: Design and Synthesis of 4-Chlorocolchicine-Derived Prodrug Capable of Forming Nanoparticles by Self-assembly. *Heterocycles*, **95** (1), 181-186 (2017). 査読有、DOI: 10.3987/COM-16-S(S)51

N. Cho, K. Kobayashi, M. Yoshida, N. Kogure, H. Takayama, and K. Chiba: Identification of Novel Glutathione Adducts of Benzbromarone in Human Liver Microsomes. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **32** (1), 46-52 (2017). 査読有、<https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2016.10.412>

R. Tokuda, Y. Okamoto, T. Koyama, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Kopsiyunnanine K, a Monoterpenoid Indole Alkaloid with a Rearranged Skeleton.: *Org. Lett.*, **18** (14), 3490-3493 (2016). 査読有、<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01704>

M. Kitajima, M. Nakazawa, Y. Wu, N. Kogure, R. Zhang, and H. Takayama: Kopsiyunnanines L and M, *Strychnos*-related Monoterpenoid Indole Alkaloids from Yunnan *Kopsia arborea*. *Tetrahedron*, **72** (42), 6692-6696 (2016). 査読有、<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.082>

[学会発表](計 51 件)

齊藤惇、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：ゲルセミウムアルカロイド Gelsefuranidine 及び関連アルカロイドの不斉全合成：日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月

小暮紀行、Kaewsri Wilailak、早乙女航、北島満里子、Charnsak Thongsornkleeb、高山廣光：転位型新規リコポジウムアルカロイド Huperzine H の不斉全合成、日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月

小野沢忠吉、北島満里子、小暮紀行、Peerakam Nichakan, Satiaworn Damrorn、高山廣光：Opiorrhiza nutans 含有新規ヘテロヨヒンピン型インドールアルカロイド ON9 の単離と全合成研究：日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月

金澤修平、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：Pyrrolizidine アルカロイド Otonecine の不

齊全合成研究：日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月
佐藤圭悟、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：インドールアルカロイド Strictamine の生合成経路を模擬した不斉全合成研究：日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月
富永翔太、森田暁洋、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：3,3 - 二置換ペリリジン骨格をもつ Leucomidine A の不斉全合成研究：日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月
森田幸輝、戸田遙介、佐々木みゆき、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：不斉 Claisen 転位反応を鍵段階とした新規インドールアルカロイド Kopsiyunnanine N の不斉全合成研究：日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月
多田隈太輝、宮路和則、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：Iboga 型インドールアルカロイド類の網羅的不斉全合成研究：日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月
和田健太郎、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：*Lycopodium* アルカロイド Lycopodine の生合成経路を模擬した不斉全合成：日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月
齊藤惇、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：14-Hydroxygelsedilam 及び、関連アルカロイドの不斉全合成研究：第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム、2018 年 11 月
金子弘樹、高橋駿介、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイド Lycopoclavamine-A 及び Lycophlegmarinone の不斉全合成研究：第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム、2018 年 11 月
Noriyuki Kogure, Kaewsri Wilailak, Wataru Soutome, Mariko Kitajima, Charmsak Thongsornkleeb, Hiromitsu Takayama : Asymmetric Total Synthesis of Huperzine H, a Rearranged Fawcettimine-type *Lycopodium* Alkaloid. : The 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-13)、2018 年 11 月
五十嵐舞、北島満里子、Yuqui Wu、小暮紀行、Rong-Ping Zhang、高山廣光：Kopsia arborea 含有新規アルカロイドの構造解析：第 65 回日本生薬学会、2018 年 9 月
小野沢忠吉、北島満里子、小暮紀行、Nichakan Peerakam, Dammrong Satiaworn、高山廣光：*Opiorrhiza nutans* 含有新規シクロファン型環状ペプチド Ophiorrhisine A の単離と不斉全合成による構造決定：第 60 回天然有機化合物討論会、2018 年 9 月
中野峻平、小暮紀行、北島満里子、Sanan Subhadhirasakul、高山廣光：キョウチクトウ科 *Ervatamia cumingiana* 含有新規インドールアルカロイドの構造解析：第 64 回日本生薬学会、2017 年 9 月
小暮紀行：コブシア属およびゲルセミウム属植物に含有される生物活性インドールアルカロイドの探索と化学的研究（受賞講演）：第 64 回日本生薬学会、2017 年 9 月
小暮紀行、徳田涼子、通山紫乃、中澤麻衣子、小山徹也、岡本佳樹、三森雄二、Yuqui Wu、Rong-Ping Zhang、北島満里子、高山廣光：キョウチクトウ科 *Kopsia arborea* 含有新規インドールアルカロイド Kopsiyunnanines K, L, M の構造と Andranginine の絶対立体配置：第 59 回天然有機化合物討論会、2017 年 9 月
和田凌太、浅場絢ヌネツ、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：Iboga 型インドールアルカロイド Voacangine 類の不斉全合成研究：第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年 11 月
小暮紀行：コブシア属植物含有生物活性アルカロイドの探索と化学的研究：第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム、2016 年 10 月
平間拓、梅村隆之、川端遥、小暮紀行、北島満里子、高山廣光：ミソハギ科植物含有新規ピフェニルキノリジジンアルカロイド類の不斉全合成研究：第 58 回天然有機化合物討論会、2016 年 9 月

〔その他〕

千葉大学大学院薬学研究院 生体機能性分子研究室
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/skb/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。