

令和元年6月8日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08172

研究課題名(和文) 分子内酸化的カップリングを基盤とするアクアンミリアルカロイド類合成法の確立

研究課題名(英文) Synthesis of akuammiline alkaloids based on intramolecular oxidative coupling

研究代表者

加藤 信樹 (Kato, Nobuki)

東北大学・理学研究科・講師

研究者番号：50400221

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)：研究代表者は、分子の動きを固定して反応点同士を接近しやすくすることで分子内酸化的カップリングを効率よく進行させる方法を見出した。この方法により従来必要であった反応補助基の導入を行う必要がなくなった。本研究を通して、singaporentinidineの全合成、植物ホルモン様天然物coronatineの全16立体異性体ライブラリーの構築を達成した。また、剛直な分子構造の新たな構築法としてジエンとジメトキシカルペンとの[4+1]環化付加反応によるピシクロ[3.2.1]オクテン骨格形成法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、アクアンミリアルカロイドの構造的特徴を生かして配座を固定して反応点を接近しやすくすることで従来法ではできなかった反応補助基を必要としない分子内酸化的カップリングを実現した点で独創的である。本研究の研究成果は、分子内酸化的カップリングの適用範囲を拡大させ、様々な生理活性インドールアルカロイド合成への適用・効率化が見込まれる。これにより、医薬品の生産コスト削減、医療費の低減など高い波及効果が期待でき非常に意義深い。

研究成果の概要(英文)：We planned to construct the akuammiline alkaloids structure by intramolecular oxidative coupling in the late stage. Although several examples of intramolecular oxidative coupling between activated α -carbonyl carbon and indole C3 have been reported, there is no case involving a non-activated lactone. In the scholarisine model compound, the intramolecular oxidative coupling of non-activated lactone, proceeded in the desired manner to afford the 10-oxa-tricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecan-9-one structure fused with indolenine. Additionally, we accomplished the total synthesis of singaporentinidine and the construction of focused stereochemical library of coronatine. Moreover, we constructed the rigid bicyclo[3.2.1]octene skeleton via [4+1] cycloaddition reaction between dimethoxycarbene and diene.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 有機合成化学 分子内酸化的カップリング アクアンミリアルカロイド

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

1. 研究開始当初の背景

アクアンミリンアルカロイドはモノテルペンインドールアルカロイドの一種で、その多くが顕著な生理活性を持っている (Figure 1)。これらは、小分子ながら剛直な半球型ポリ環状構造とそれに付随するインドレニン、またはインドレニンに極性官能基が付加したインドリン構造を持つ極めて複雑な構造を持っており、多くの合成化学者を惹きつける魅力的な合成標的分子群である。申請者はこれらの生理活性と複雑な骨格に興味を抱き、アクアンミリンアルカロイドの効率的な合成法の開発を目指すことにした。

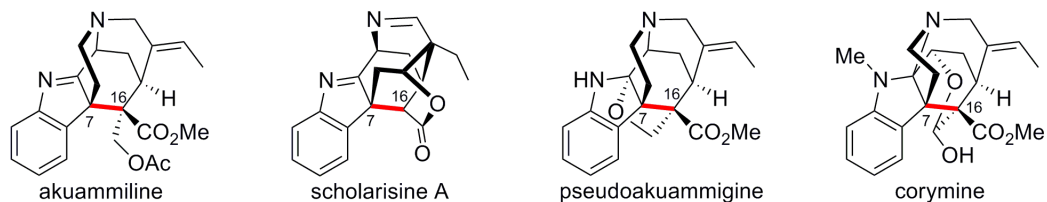
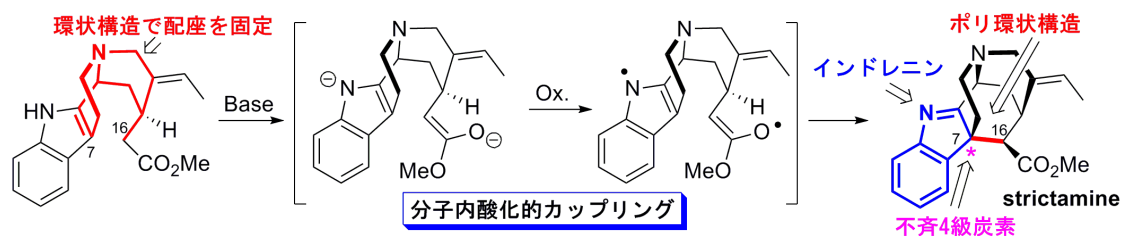


Figure 1. Representative akuammiline alkaloids.

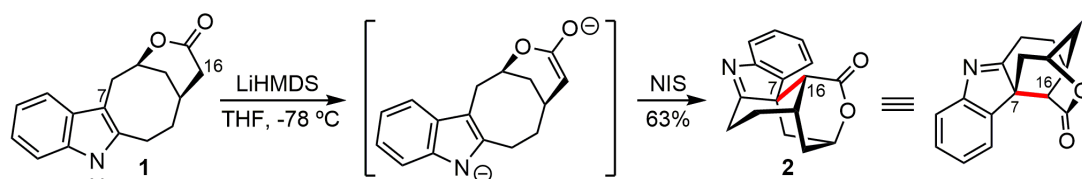
研究を開始するにあたり、申請者は全てのアクアンミリンアルカロイドに見られるインドールの3位に相当するC7位とカルボニルの α 位炭素C16位の結合に注目した (Figure 1: 赤線部分)。この結合をインドールとカルボニル α 位との分子内酸化的カップリングによって構築することができれば、不斉4級炭素と不安定なインドレニン骨格を形成しながら剛直なポリ環状構造を一挙に構築でき、アクアンミリンアルカロイド全てに適用可能な合成法になると考えた (Scheme 1)。しかしながら、このような分子内酸化的カップリングではカルボニルの α 位水素の酸性度を上昇させるための反応補助基が必須である。反応補助基は、導入と除去に数工程を必要とするため効率的ではない。申請者は、アクアンミリンアルカロイドの特徴であるポリ環状構造をあらかじめ構築することで配座を固定し、反応点を接近しやすくすることで反応補助基なしでも分子内酸化的カップリングが進行するようになるのではないかと考えた。



Scheme 1. Intramolecular oxidative coupling.

2. 研究の目的

そこで、環状構造により配座を固定化した scholarisine A モデル化合物 1 を用いて検証したところ、反応補助基を必要とせずとも良好な収率で分子内酸化的カップリングが進行することが明らかとなった (Scheme 2)。



Scheme 2. Intramolecular oxidative coupling by our group.

しかしながら、この方法が他のアクアンミリンアルカロイドにも適用可能であるかは、検証の必要がある。アクアンミリンアルカロイドをC7-16位で切断した分子内酸化的カップリング前駆体は多様なポリ環状構造を持つことから、これらの合成研究は有用な生理活性天然物の供給手段の開発とともに本手法を検証する絶好の場である。また、分子内酸化的カップリングは酸化剤に大きく影響を受ける。そこで分子内酸化的カップリングの新規酸化剤の探索も併せて行う。

本研究は、1) 配座固定を鍵とする非活性型カルボニルの分子内酸化的カップリングを用いたアクアンミリンアルカロイド類の合成、2) 酸化的カップリングの新規酸化剤の探索を目的とする。

3. 研究の方法

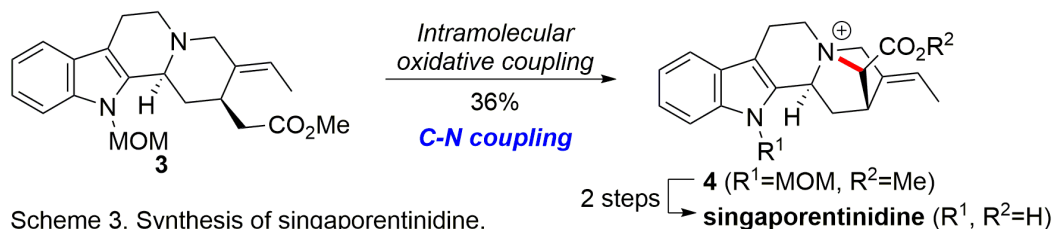
申請者は、環状構造で配座を固定した scholarisine A のモデル化合物 **1** に対して LiHMDS を塩基としてジアニオンを形成した後、NIS を酸化剤とすることで反応補助基を必要とせずとも良好な収率で分子内酸化的カップリングが進行することを明らかにし (Scheme 2)、本合成戦略が剛直なポリ環状構造を持つアクアンミリアルカロイドに対して有効である可能性を示した。

本手法を更に発展させると同時にその有用性を示すべく、他の基質に対しても検証を行う。アクアンミリンアルカロイドの C7-C16 位結合を切断した分子内酸化的カップリング前駆体はポリ環状構造により配座が固定され、かつ多様性に富んでいる本手法を検証するには最適の標的分子群である。非活性型カルボニルとインドールの分子内酸化的カップリングの例は少なく、配座や置換基の影響に関する知見はほとんど得られていない。本研究を進める過程でこれらの効果についても系統的に検証、配座については計算化学的手法もからめて精査し、今後の分子内酸化的カップリングの利用に有益な多くの知見を得る。

4. 研究成果

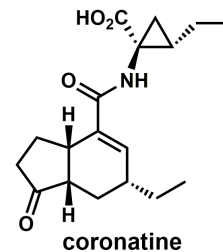
1) Singaporentinidine の合成

同条件をインドールの窒素原子を保護した基質 **3** に対して適用すると C-N カップリング進行して singaporentinidine の骨格を持つ化合物 **4** が得られることを見出した (Scheme 3)。化合物 **4** は、その後 2 段階を経て singaporentinidine を合成した。

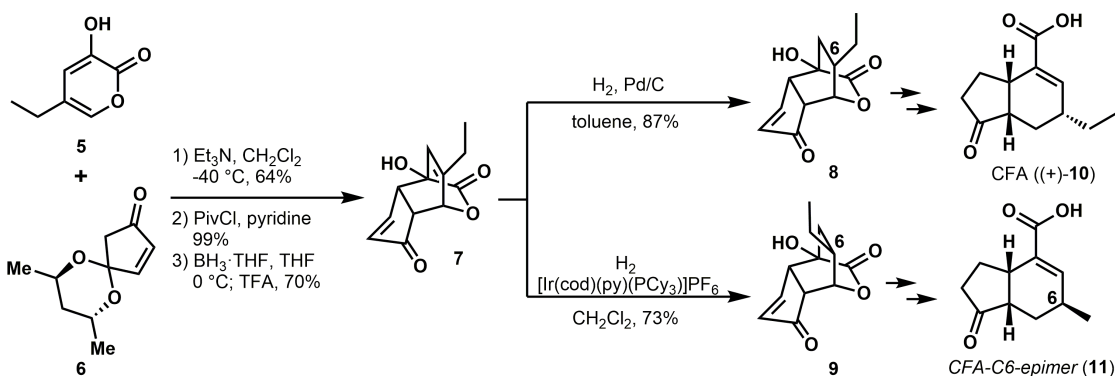


2) Coronatine の全 16 立体異性体ライブラリーの構築

本手法をインドールアルカロイド以外にも適用すべく植物ホルモンである 7-iso-ジャスモン酸イソロイシンのミミックである植物毒素コロナチン (COR) 合成への適用を検討した (Figure 2)。種々検討したが、分子内酸化的カップリングを用いてコロナチン合成することはできなかった。そこで別法を用いてコロナチン立体異性体ライブラリーの構築を行った。COR 立体異性体ライブラリーを構築するにあたり、COR およびその立体異性体の大量供給を必要とした。COR の全合成は既に当研究室で達成しているが、合成上いくつかの問題を残していた。そこでまず、COR の実用的大量合成ルートの確立および異性体の効率的合成法の開発に着手した。



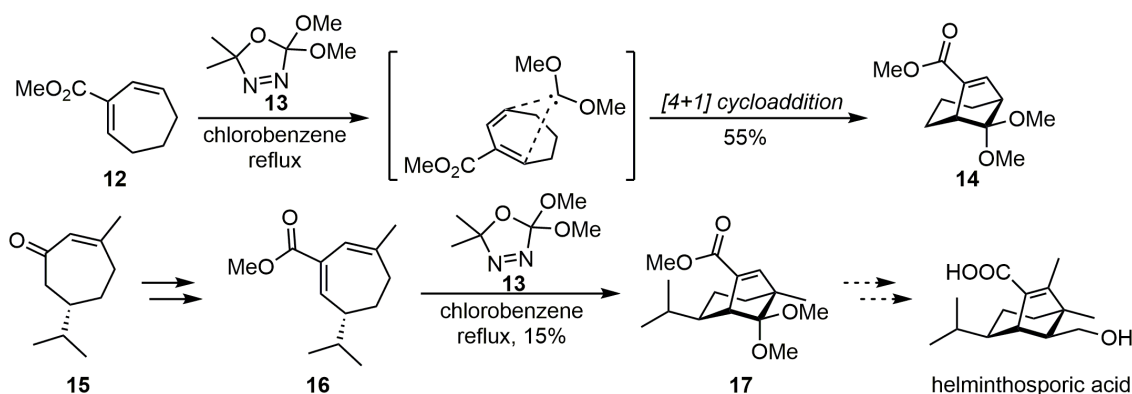
以前の合成では、ラセミ体の coronafacic acid (CFA, **10**) をキラルカラムにより光学分割していたが、キラル補助基を用いたジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応により、**7** の光学活性体を得ることに成功した (Scheme 4)。また、逆のキラル補助基を用いることで **7** の鏡像体も効率的



に合成できた。次に、7の二重結合を還元する際、触媒にPd/Cを用いることで天然型立体配置を持つ8を、Crabtree触媒を用いることで6位異性体9を得た。その後、数段階を経てこれらをコロナファシン酸(+)-10)ならびにその6位エピマー(11)へと誘導した。他の工程についても改善し、10の合成の総収率ならびに再現性を向上させた。10と11およびそれらの鏡像体を既知の方法で合成したアミノ酸部とを各々縮合し、COR全16立体異性体ライブラリーを構築した。現在、本ライブラリーの生物活性を評価しており、いくつかの立体異性体で有用な活性が見出されている。

3) Coronatine の全 16 立体異性体ライブラリーの構築

分子内酸化的カップリングとは別に剛直な骨格を構築する新規手法としてジメトキシカルベンとシクロヘプタジエン誘導体との[4+1]環化付加反応の開発にも着手した (Scheme 5)。種々検討した結果、電子求引基を持つシクロヘプタジエン誘導体12とジメトキシカルベン供与体である2,2-ジメトキシ5,5-ジメチルオキサジアゾリン13を加熱条件に付すことで効率よくピシクロ[3.2.1]オクテン骨格をもつ化合物が得られることを見出した。現在本手法を用いたヘルミントスポラル酸の合成を検討している。



Scheme 5. [4+1] Cycloaddition.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

1. Yousuke Takaoka, Mana Iwahashi, Andrea Chini, Hiroaki Saito, Yasuhiro Ishimaru, Syusuke Egoshi, Nobuki Kato, Maho Tanaka, Khurram Bashir, Motoaki Seki, Roberto Solano, Minoru Ueda, A rationally designed JAZ subtype-selective agonist of jasmonate perception, *Nature Commun.* **2018**, 9, 1-13. 査読有
2. Yasuhiro Ishimaru, Kengo Hayashi, Takeshi Suzuki, Hidehiro Fukaki, Justyna Prusinska, Christian Meester, Mussa Quareshy, Syusuke Egoshi, Hideyuki Matsuura, Kosaku Takahashi, Nobuki Kato, Erich Kombrink, Richard M. Napier, Ken-ichiro Hayashi, Minoru Ueda, Jasmonic acid inhibits auxin-induced lateral rooting independently of the CORONATINE INSENSITIVE1 Receptor, *Plant Physiology* **2018**, 177, 1704-1716. 査読有
3. Yousuke Takaoka, Keina Nagumo, Ika Nurul Azizah, Saki Oura, Mana Iwahashi, Nobuki Kato, Minoru Ueda, A comprehensive in vitro fluorescence anisotropy assay system for screening ligands of the jasmonate COI1-JAZ co-receptor in plants, *J. Biol. Chem.* **2019**, 294, 5074-5081. 査読有
4. Naomi Tsuburaya, Kengo Homma, Tsunehiko Higuchi, Andrii Balia, Hiroyuki Yamakoshi, Norio Shibata, Seiichi Nakamura, Hidehiko Nakagawa, Shin-ichi Ikeda, Naoki Umezawa, Nobuki Kato, Satoshi Yokoshima, Masatoshi Shibuya, Manabu Shimonishi, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, Isao Naguro, Keiko Imamura, Haruhisa Inoue, Takao Fujisawa, Hidenori Ichijo, A small-molecule inhibitor of SOD1-Derlin-1 interaction ameliorates pathology in an ALS mouse model, *Nature Commun.* **2018**, 9, 1-12. 査読有
5. Hiroshi Suzuki, Kanako Inabe, Yoshinori Shirakawa, Naoki Umezawa, Nobuki Kato, Tsunehiko Higuchi, Role of Thiolate Ligand in Spin State and Redox Switching in the Cytochrome P450 Catalytic Cycle, *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 4245-4248. 査読有

6. Yosuke Sakata, Kosuke Yabunaka, Yuko Kobayashi, Hirohisa Omiya, Naoki Umezawa, Hye-Sook Kim, Yusuke Wataya, Yoshimi Tomita, Yosuke Hisamatsu, Nobuki Kato, Hirokazu Yagi, Tadashi Satoh, Koichi Kato, Haruto Ishikawa, Tsunehiko Higuchi, Potent Antimalarial Activity of Two Arenes Linked with Triamine Designed To Have Multiple Interactions with Heme, *ACS Med.Chem. Lett.* **2018**, 9, 980-985. 査読有
7. Yosuke Hisamatsu, Takehiro Fukiage, Kojiro Honma, Andrii G. Balia, Naoki Umezawa, Nobuki Kato, Tsunehiko Higuchi, Effect of the o-Acetamido Group on pH-Dependent Light Emission of a 3-Hydroxyphenyl-Substituted Dioxetane Luminophore, *Org. Lett.* **2019**, 21, 1258-1262. 査読有
8. Yoshinori Shirakawa, Yuuki Yano, Yuki Niwa, Kanako Inabe, Naoki Umezawa, Nobuki Kato, Yosuke Hisamatsu, Tsunehiko Higuchi, Stable Iron Porphyrin Intramolecularly Coordinated by Alcoholate Anion: Synthesis and Evaluation of Axial Ligand Effect of Alcoholate on Spectroscopy and Catalytic Activity, *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 4268-4274. 査読有

[学会発表](計 13 件)

1. 加藤信樹・林 謙吾・小倉由資・江越脩祐・桑原重文・上田 実 植物毒素コロナチンの実用的合成法と立体異性体ライブラリーの構築 日本化学会第 97 回春季年会 2017 年 3 月 18 日 慶應義塾大学 日吉キャンパス(神奈川県横浜市港北区)(口頭 A 講演)
2. 加藤信樹、高岡洋輔、戸澤 聖、林 謙吾、南雲恵奈、渡部 楽、上田 実 コロナチン立体異性体ライブラリーと蛍光異方性による受容体結合評価 第 59 回天然有機化合物討論会 2017 年 9 月 20 日 わくわくホリデーホール(札幌市民ホール)(北海道札幌市中央区)(ポスター発表)
3. 加藤信樹、上田 実 [4+1]環化付加反応を鍵反応とするジベレリンミミック天然物ヘルミントスポル酸の合成研究 日本化学会第 99 回春季年会 2019 年 3 月 18 日 甲南大学理工学部 岡本キャンパス(兵庫県神戸市東灘区岡本)(口頭 A 講演)
4. 加藤信樹、林 謙吾、小倉由資、石丸泰寛、江越脩祐、桑原重文、高岡洋輔、上田 実 コロナチンの改良合成法と気孔孔辺細胞における結合タンパク質の探索 日本薬学会第 137 年会 2017 年 3 月 26 日 東北大学 川内キャンパス(宮城県仙台市青葉区)(口頭発表)
5. 高岡洋輔、岩橋万奈、齋藤大明、林 謙吾、江越脩祐、加藤信樹、石丸泰寛、CHINI Andrea、SOLANO Roberto、上田 実 植物ホルモン受容体サブタイプ選択的アゴニストの合理的設計とシロイヌナズナにおける機能解析 2017 年 3 月 16 日 慶應義塾大学 日吉キャンパス(神奈川県横浜市港北区)(口頭 A 講演)
6. 今井真輝・加藤信樹・上田 実 宿主特異的毒素の作用機構解明に向けたエポキシデカトリエン酸プロープの設計と合成 日本化学会第 97 回春季年会 2017 年 3 月 18 日 慶應義塾大学 日吉キャンパス(神奈川県横浜市港北区)(口頭 A 講演)
7. 戸澤 聖、加藤信樹、渡部 楽、林 謙吾、上田 実 Focused stereochemical library of a plant hormone mimicking natural product, (+)-Coronatine 平成 29 年度化学系学協会東北大会 2017 年 9 月 16-17 日 岩手大学理工学部(岩手県盛岡市)(ポスター発表)
8. 渡部楽、加藤信樹、戸澤聖、上田実 植物ホルモン様天然物コロナチン立体異性体ライブラリーの拡張 日本化学会第 98 春季年会 2018 年 3 月 20-23 日 日本大学理工学部 船橋キャンパス(千葉県船橋市習志野台)(口頭 A 講演)
9. 戸澤 聖、石丸泰寛、渡部 楽、南雲恵奈、岩橋万奈、加藤信樹、高岡洋輔、上田 実 コロナチン全立体異性体の植物ホルモン共受容体親和性評価と新規活性物質の創製 日本化学会第 98 春季年会 2018 年 3 月 20-23 日 日本大学理工学部 船橋キャンパス(千葉県船橋市習志野台)(口頭 A 講演)
10. 林 謙吾、渡部 楽、戸澤 聖、加藤信樹、石丸泰寛、高岡洋輔、上田 実 Ligand point mutation: 植物ホルモン様天然物コロナチンの立体異性体を用いた標的選択性チューニング 第 29 回万有仙台シンポジウム 2018 年 6 月 9 日 仙台国際センター(宮城県仙台市青葉区)(ポスター発表)
11. 高岡洋輔、南雲恵奈、Ika Nurul Azizah、岩橋万奈、加藤信樹、上田実 ジャスモン酸共受容体リガンドの *in vitro* スクリーニング系の開発 日本ケミカルバイオロジー学会 第 13 回

年会 2018年6月11-13日 東京医科歯科大学 M&D タワー 鈴木章夫記念講堂(東京都文京区)(ポスター発表)

12. 渡部 楽、林謙吾、加藤信樹、上田 実 コロナチン全立体異性体ライブラリーの実用的合成法の開発 日本化学会第99回春季年会 2019年3月16-19日 甲南大学理工学部 岡本キャンパス(兵庫県神戸市東灘区岡本)(口頭A講演)

13. 齊藤里菜、山神壮平、宮川咲季、加藤信樹、石丸泰寛、高岡洋輔、上田 実 環状化植物ホルモンJA-Ile-lactone類の合成とモデル植物における活性評価 日本化学会第99回春季年会 2019年3月16-19日 甲南大学理工学部 岡本キャンパス(兵庫県神戸市東灘区岡本)(口頭A講演)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.orgchem1.chem.tohoku.ac.jp/orgchem1/Home.html>

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。