

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19474

研究課題名(和文) アルカロイド由来の新規有機不斉触媒と特定配列オリゴヌクレオチド認識分子の創製

研究課題名(英文) Studies on development of novel asymmetric organocatalysts and oligonucleotide-recognition probes based on natural alkaloid

研究代表者

高山 廣光 (Takayama, Hiromitsu)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：90171561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：植物アルカロイドのカリカンチンが、不斉有機触媒として機能することを初めて見出した。すなわち、オキシインドール誘導体とニトロエテンとのマイケル付加反応において、20モル%のカリカンチンあるいはそのベンゼン環上に置換基を導入した誘導体を共存させると、最高41%のエナンチオ過剰率で光学活性体が得られた。核酸塩基類とカリカンチンの分子認識能を高めるためには、カリカンチンのベンゼン環上に第2級アミノ基の導入が不可欠であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物由来の不斉有機触媒として代表的なもの(成功例)は、シンコナルカロイド類とスパルテインのみであった。今回の研究により、大量かつ容易に入手可能であるにもかかわらず有効利用されてこなかった天然植物アルカロイドのカリカンチンが、有機不斉触媒として機能することを明らかにすることができた。さらに、カリカンチンの特定部位の分子修飾により、本アルカロイドの不斉有機触媒および特定分子認識プローブとしての可能性を引き出すことで、今後の研究を展開するための方向性を示した。

研究成果の概要(英文)：We have found for the first time that the plant alkaloid, calycanthine, functions as an asymmetric organocatalyst. Thus, in the Michael addition reaction of the oxindole derivative with nitroethene, when 20 mol% of calycanthine or a derivative having a substituent introduced on its benzene ring was used, an optically active substance was obtained with a maximum enantiomeric excess of 41%. Furthermore, it has been suggested that the introduction of a secondary amino group on the benzene ring of calycanthine is indispensable to enhance the molecular recognition ability of nucleobases and calycanthines.

研究分野：天然物化学

キーワード：アルカロイド 機能性分子 不斉有機触媒 分子認識

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

「新規有機不斉触媒の開発と応用研究」に関して：近年、不斉有機触媒反応は大きな進歩を遂げ、光学活性化合物の合成や複雑な天然物の全合成などにおいて幅広く利用されている。しかし、汎用されている触媒の中に所謂「スーパースター」的なものはなく、反応の種類によっては、既存の不斉有機触媒では満足できる結果（エナンチオ選択性と化学収率）が全く得られなかったり、適用できる反応や基質が限定されているケースも多く、より幅広く適用可能な新型の有機触媒の登場が待ち望まれているのが現状である。また、「DNA 内の特定配列オリゴヌクレオチドのワトソン-クリック塩基を特異的に認識する機能性分子の創製」に関して：役割が明らかとなった特定配列オリゴヌクレオチド内のワトソン-クリック塩基を特異的に認識し、その機能を制御できる分子の開発は生命活動の理解（ケミカルバイオロジー研究）や創薬研究にとって極めて重要なツールとなりうる。

### 2. 研究の目的

本研究では、容易かつ大量に入手可能な植物アルカロイドである(+)-カリカンチンを利用することで、課題1：これまでにないタイプの「新規有機不斉触媒」と課題2：DNA 内の特定配列オリゴヌクレオチドのワトソン-クリック塩基を「特異的に認識する機能性分子」の創製を目指す。

### 3. 研究の方法

ロウバイ（蠟梅）の種子をメタノール抽出し、得られたアルカロイド分画から結晶化操作で純粋なカリカンチンを多量に得る。本天然物を材料に、課題1の「新規不斉有機触媒開発研究」と課題2の「DNA 内の特定配列オリゴヌクレオチドを特異的に認識する機能性分子の創製研究」を並行して実施する。

### 4. 研究成果

まず、ロウバイ（蠟梅）の種子5 kgをメタノール抽出し、得られたアルカロイド分画から一度の結晶化操作で純粋な(+)-カリカンチンを22.95g得た。カリカンチンは、Figure 1に示すように、C2対称型の構造に加え、二つの窒素原子とベンゼン環からなるリジットでキラルな空間を構成している。そこで、この構造的特徴を活かすことで、下記に述べる新しい機能性分子の創製を目指した。

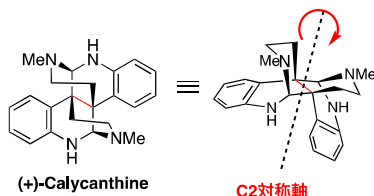
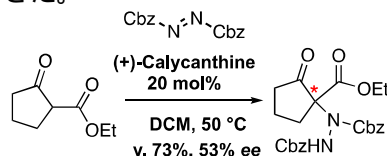


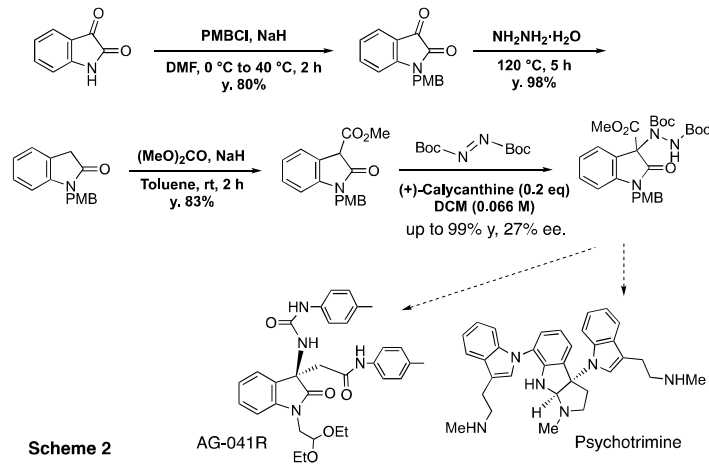
Figure 1

課題1：(+)-カリカンチンを試薬として用い、環状ケトエステルの触媒的不斉アミノ化反応を試みた。反応溶媒、反応温度、反応時間、触媒（カリカンチン）の量に関して様々な組み合わせを精査した結果、化学収率73%、不斉収率53%にて目的物を得る条件を見出すことができた (Scheme 1)。これによりカリカンチンが有機不斉触媒としての潜在性を持っていることを明らかにすることができた。

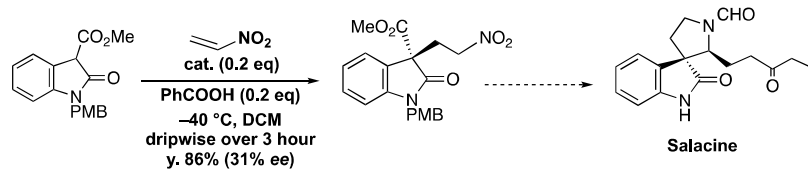


Scheme 1

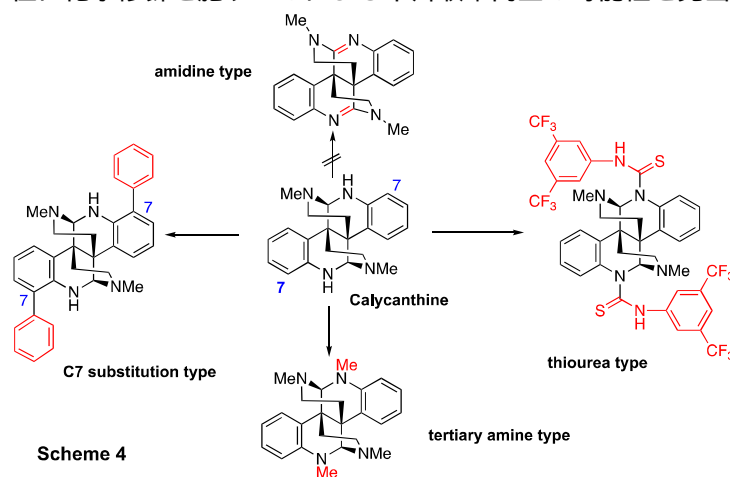
そこで、研究室で発見した生物活性アルカロイドの Psychotrimine および AG-041R (Gastrin/CC-B receptor antagonist) の不斉全合成への展開を視野に入れ、3-カルボメトキシオキシインドールのアミノ化反応を試みた。まず、反応基質となる3-カルボメトキシオキシインドール誘導体をイサチンから3段階で合成した (Scheme 2)。これを用いて、20モル%の(+)-カリカンチン存在下、アゾカルボン酸ジエステル類との反応を、溶媒、反応温度、反応時間に関して様々な組み合わせを精査した。その結果、現在のところ、化学収率は99%まで向上できたが、不斉収率に関しては最高27%に留まっている。



次に、当研究グループが発見したオキシインドールアルカロイド Salacine の不斉合成を目的に、上記のオキシインドール誘導体に対するニトロエチレンを用いた不斉マイケル付加を検討した (Scheme 3)。 $-70$  にて 0.2 等量のカリカンチンと安息香酸の存在下ニトロエチレンを反応させたところ 22% ee ではあるが不斉を発現することがわかった。3 時間かけてニトロエチレンを滴下していく手法に切り替えたところ、31% ee まで不斉収率を向上させることができた。



そこで、カリカンチンに分子修飾を施すことで、不斉触媒として機能改変を試みた。まず、カリカンチンのアミナル部位を酸化することで、アミジン型の塩基の調製を検討した。様々な酸化剤を試したが、現在のところ目的のアミジン型カリカンチンを得るには至っていない。次に、チオウレアをアニリン窒素に導入した化合物、アニリン窒素を 3 級アミンとしたもの、C7 位に置換基を導入した各種誘導体を合成した。合成した誘導体を用いて、再度不斉マイケル付加反応を検討したが、チオウレア誘導体と 3 級アミン誘導体で不斉収率が下がる結果となった。この結果から、アニリン窒素の水素が不斉収率を向上させるうえで必要であることが示唆された。一方、C7 位を化学修飾した誘導体は不斉収率が 41% ee まで向上したことから、ベンゼン環上の C7 位に化学修飾を施すことによる不斉収率向上の可能性を見出した。



今回合成したマイケル付加体の主エナンチオマーの絶対立体を決定すべく、ラクタム体への誘導化を行った。まず、付加体のニトロ基を鉄を用いてアミノ基に還元したところ、分子内ラクタム化が進行した。窒素原子上の保護基を除去することによりスピロ体を合成した。続いて合成品の CD スペクトルを、DFT 計算によって算出した (*R*) 体の CD スペクトルと比較したところ、スピロ位の絶対立体配置を *R* と推定できた。これにより、不斉誘導の反応機構を考察した。

今後 7 位に第二級アミノ基をもつ側鎖を導入し、水素結合ドナーを増やすことでさらなる不

収率向上を検討したい。

課題2：「DNA 内の特定配列オリゴヌクレオチドのワトソン-クリック塩基を特異的に認識する機能性分子の創製」のため、上記で抽出・分離したカリカンチンそのものが、チミンあるいはアデニン及びこれら核酸塩基の N-ベンジル誘導体と水素結合を形成する (Figure 2) 能力を有しているか否かを NMR 実験にて検証した。具体的には、NMR の測定溶媒、基質濃度、カリカンチンと基質との混合比を変化させて、カリカンチンあるいは基質の窒素原子に結合しているプロトンのケミカルシフトの変化を観察したが、両者が水素結合を有している明確な証拠を得るに至っていない。

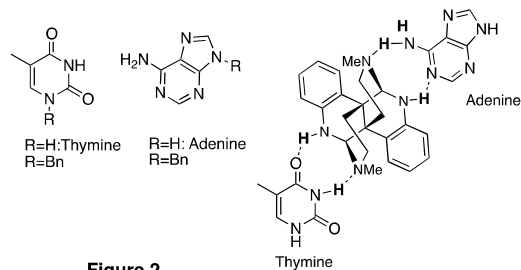


Figure 2

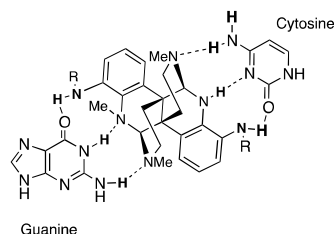
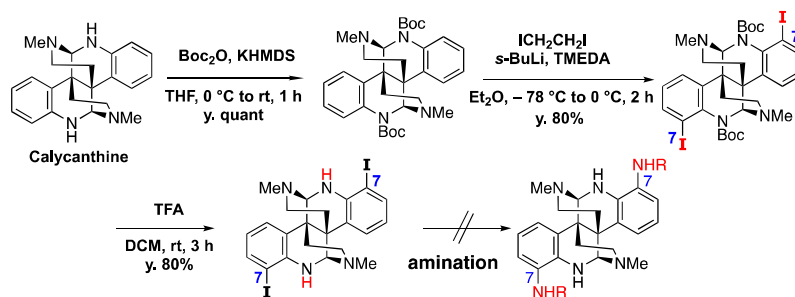


Figure 3

そこで、カリカンチンのベンゼン環上に、水素結合に関与すると考えられるアミノ基を導入することでシトシンなどの認識能を評価することとした (Figure 3)。カリカンチンの窒素を Boc 化し、ついでオルトリチオ化を経るヨウ素反応により目的の位置にヨウ素を導入することができた (Scheme 5)。この基質を用いてアミノ基導入を試みたが、現在のところ目的化合物を得ることに成功していない。今後は、本アミノ誘導体が合成出来次第、分子認識能を検証したいと考えている。



Scheme 5

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山西恭輔、小暮紀行、北島満里子、高山廣光
2. 発表標題 (+)-カリカンチンを用いた新規有機不斉触媒の開発研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富永翔太、森田暁洋、小暮紀行、北島満里子、高山廣光
2. 発表標題 3,3-二置換ピペリジン骨格をもつLeucomidine Aの不斉全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田暁洋、片山健、小暮紀行、北島満里子、高山廣光
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた立体選択的 3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田暁洋、片山健、小暮紀行、北島満里子、高山廣光
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた光学活性 3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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

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
--	---------------------------	-----------------------	----