

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06548

研究課題名(和文)新規ビスシクロ骨格構築法を基盤とした生物活性アルカロイドの合成と構造活性相関研究

研究課題名(英文) Synthesis of Biologically Active Alkaloids Based on a Novel Method for Constructing Bicyclic Skeletons and their Structure-Activity Relationship

研究代表者

瀧川 紘 (Takikawa, Hiroshi)

京都大学・薬学研究科・講師

研究者番号：70550755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：天然由来の有機化合物には、異なる生合成経路から生じた2つのユニットが複合化することによって複雑な三次元構造が形成され、独特な生物活性を発現するものが数多く存在する。この観点から研究代表者らは、テルペノイドとカルバゾールから構成された独特な複合構造を有する抗腫瘍・抗ウイルス性アルカロイド、ツピンゲンシンBに着目し、その全合成と構造活性相関研究を通じて有用物質の創製を目指した。本研究では、1)ベンザインとジエンとの分子内[4+2]付加環化反応、2)アルキル基選択的な環拡大反応と橋頭位カチオンのヨウ素化、そして3)橋頭位アニオンを利用した炭素-炭素結合形成、を活用し、標的化合物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、創薬に関連する化合物は、平面的なものより立体的なものの方が重要であることが指摘されている。本研究の対象化合物であるツピンゲンシンBもまた、より単純で平面性の高い類縁体より高い生物活性を示すことが知られている。本研究を通じて開発した合成手法を活用することにより、ビスシクロ骨格上の置換基改変に基づく柔軟な構造展開が可能になる。将来的には、より詳細な構造活性相関研究を通じた優れた生物活性を有する新規有用物質の創製につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Tubingensin B is a hexacyclic indole diterpenoid isolated from the marine fungus and reported to be cytotoxic to HeLa cells and herpes simplex virus. From a structural viewpoint, this compound showcases an exquisite molecular architecture, i.e., an indole-fused benzobicyclo[3.2.2]nonene core, a rare scaffold in natural products. We have achieved the total synthesis of tubingensin B by our novel synthetic route, including 1) intramolecular [4+2] cycloaddition between benzyne and cyclohexadiene connected by a Si-O bond, 2) alkyl-selective ring expansion followed by iodination of intermediary bridgehead cation species, and 3) C-C bond formation at the bridgehead position by exploiting bridgehead anion species generated by iodine-lithium exchange.

研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物合成 アルカロイド 橋頭位イオン ベンザイン

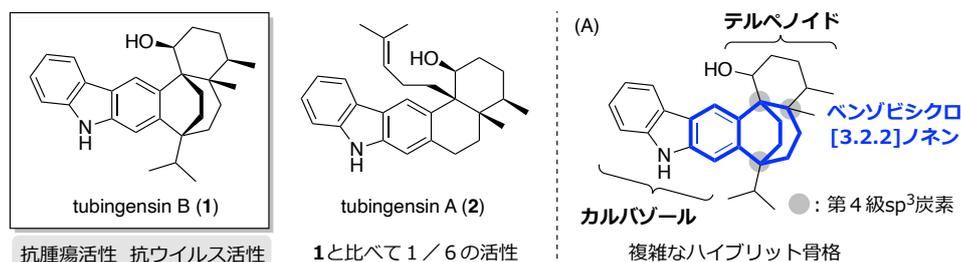
様式

C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

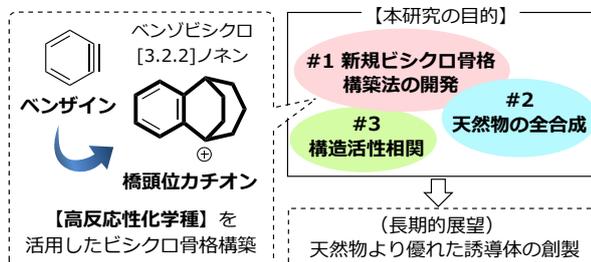
近年、創薬に関連する化合物は、平面的なものより立体的なものの方が重要であることが指摘されている。実際、統計データに基づく調査から、骨格を占める sp^3 炭素が多い立体的な構造を有する化合物は開発可能性が高く、平面性の高い分子は臨床試験でドロップしやすいことも明らかにされている。

このように立体的な分子がより高い生物活性を示す例は、天然由来の生物活性物質にも少なくない。その一例として、1989年に発見されたカルバゾール型アルカロイド、ツビングエンシン B (**1**) がある。この **1** は、害虫 (アメリカタバコガ) に対する強い殺虫活性のほか、単純ヘルペスウイルス I 型に対する増殖阻害活性、そして HeLa 細胞に対する顕著な細胞毒性など、多様な生物活性を示す。興味深いことに、より単純で平面性の高い類縁体 **2** と比較すると、**1** の方が高い生物活性を示す。このことから、**1** の活性発現にはその独特な 3 次元構造が重要であると予想され、その詳細な情報を得るための構造活性相関研究が期待される。



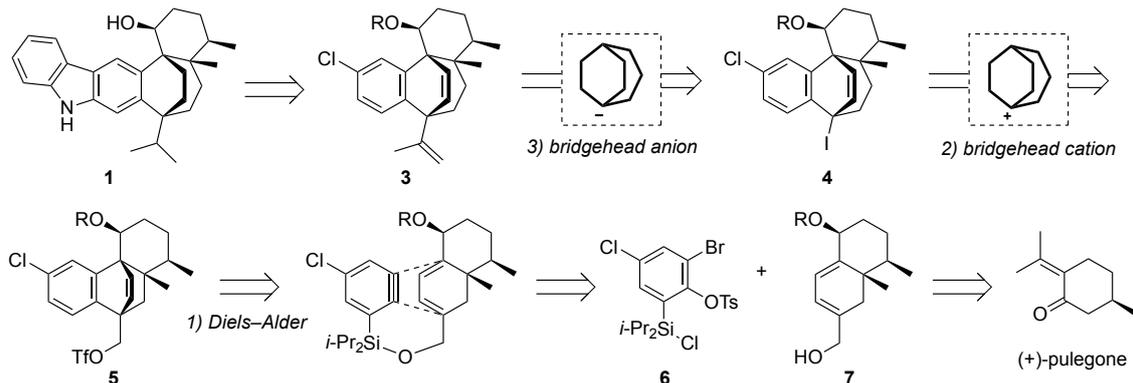
2. 研究の目的

本研究は、**1** の独特な 3 次元構造の効率的構築、および生物活性との関連の精査、を目的とするものである。具体的には、①ベンザインと橋頭位カチオンを鍵とするベンゾビスクロ[3.2.2]ノネン骨格構築法の開発、②効率的な全合成経路の開拓を検討するとともに、ビスクロ骨格上の置換基改変を基盤とした構造活性相関研究に向けた知見を蓄積する。本研究において以下に提案する合成手法により、効率的、かつ柔軟に、鍵となるビスクロ骨格を構築することができる。その結果、合成可能な誘導体数が飛躍的に向上し、将来的に天然物より優れた誘導体の創製に繋がると期待した。



3. 研究の方法

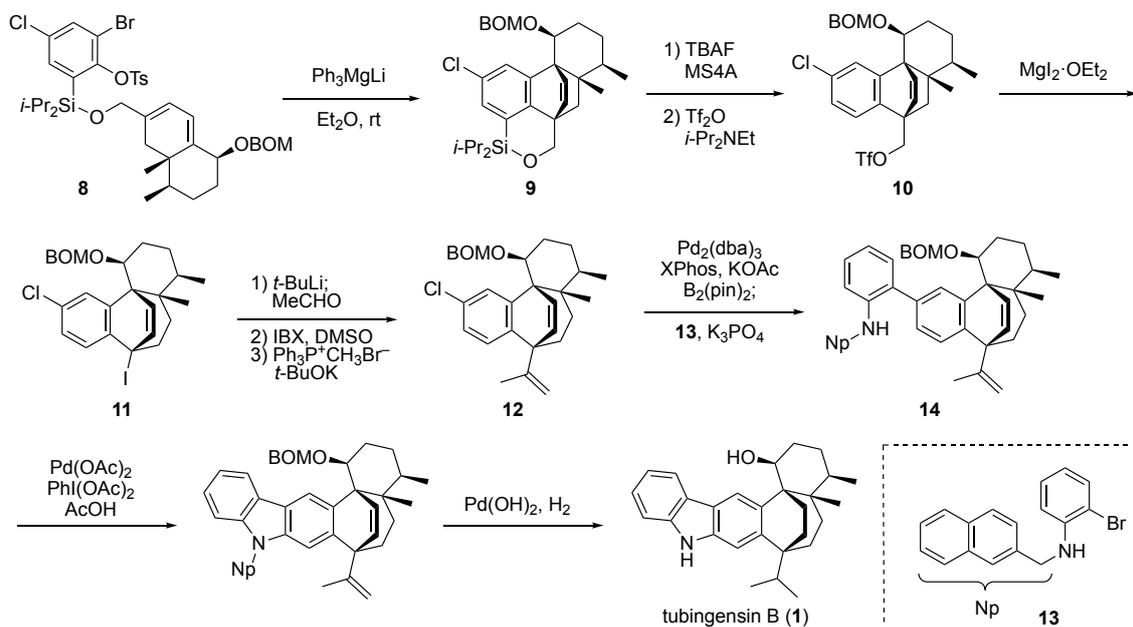
本研究では、(1) ベンザインとシクロヘキサジエンとの分子内 Diels-Alder 反応、(2) 環拡大反応に伴って生じる橋頭位カチオンのヨウ素化、そして(3) 橋頭位アニオンを活用した炭素置換基の導入、を活用した **1** の合成計画を立案した。すなわち、まず、**1** のカルバゾール部位は合成終盤にアリアルクロリド **3** から構築し、**3** のイソプロペニル基はヨージド **4** から発生させたアニオンを活用して導入する。続いて、この **4** はトリフラート **5** の環拡大反応によって生じる橋頭位カチオンをヨウ化物イオンで捕捉することによって合成できると考えた。さらにこの **5** は、



ベンザインとシクロヘキサジエンとの分子内 Diels-Alder 反応によって合成し、前駆物質としてクロロシリル基を有するベンザイン前駆体 **6**、および(+)-プレゴンから合成可能なジェニールアルコール **7** を設定した。

4. 研究成果

6 および **7** から合成した環化付加前駆体 **8** に対して Ph_3MgLi を作用させたところ、Diels-Alder 反応がジアステレオ選択的に進行し、環化付加体 **9** を得た。続いて、この **9** から 2 工程でトリフラート **10** へと変換した後、**10** に対して $\text{MgI}_2 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させたところ、アルキル架橋基選択的な環拡大反応と橋頭位のヨウ素化が連続的に進行し、目的とするヨーゾド **11** が得られた。さらに、この **11** に対して *t*-BuLi を作用させ、発生したリチオ体をアセトアルデヒドで捕捉した後、生じたアルコールの酸化と続く Wittig 反応によってジェン **17** を合成した。この **17** から宮浦ホウ素化反応とアリールブロミド **13** との鈴木・宮浦カップリング反応とをワンポットで行うことによって、ビアリール化合物 **14** が得られた。最後に、C-H アミノ化反応によってカルバゾール骨格を構築した後、2つのオレフィンの還元と保護基の除去を行い、**1** の全合成を達成した。本合成経路の開拓を通じ、**1** のビスクロ骨格上の置換基変化による構造展開に繋がる有望な知見を得ることができた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takikawa Hiroshi, Nishii Arata, Sakai Takahiro, Suzuki Keisuke	4. 巻 47
2. 論文標題 Aryne-based strategy in the total synthesis of naturally occurring polycyclic compounds	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Society Reviews	6. 最初と最後の頁 8030 ~ 8056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cs00350e	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 Nishii Arata, Takikawa Hiroshi, Suzuki Keisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 2-Bromo-6-(chlorodiisopropylsilyl)phenyl tosylate as an efficient platform for intramolecular benzyne?diene [4 + 2] cycloaddition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 3840 ~ 3845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8sc05518a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takikawa Hiroshi	4. 巻 76
2. 論文標題 Trial and Error in Total Synthesis of Polyketide-derived Polycyclic Natural Products	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 478 ~ 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.478	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 Takikawa Hiroshi, Suzuki Keisuke	4. 巻 77
2. 論文標題 Synthetic Strategy toward Dearomatized Polycyclic Polyketide Natural Products	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 13 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.77.13	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 瀧川 紘	4. 巻 71
2. 論文標題 飛翔する若手研究者「ヘテロ環の特性を利用した天然物の全合成」	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 603 ~ 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hiroshi Takikawa, Taiki Ogawa, Arata Nishii, Yousuke Yamaoka, Keisuke Suzuki, Kiyosei Takasu
2. 発表標題 Synthetic study of tubingensin B, a hexacyclic indole diterpenoid natural product
3. 学会等名 International Chemical Biology Society 8th Annual Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧川 紘
2. 発表標題 特異なかご型構造をモチーフとする多環式天然物の合成戦略
3. 学会等名 第4回有機若手ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Takikawa, Taiki Ogawa, Yousuke Yamaoka, Keisuke Suzuki, Kiyosei Takasu
2. 発表標題 Synthetic study of tubingensin B, a hexacyclic indole diterpenoid
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧川 紘・小川 泰輝・西井 新・鈴木 啓介・高須 清誠
2. 発表標題 抗ウイルス性インドールジテルペノイド(-)-ツピンゲンシンBの全合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀧川紘
2. 発表標題 高反応性化学種を活用した骨格構築反応と天然物合成
3. 学会等名 第53回天然物化学談話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Takikawa
2. 発表標題 Silicon-tether Strategy for Intramolecular [4+2] Cycloaddition of Benzyne with Dienes
3. 学会等名 19MICC & ICPAC Langkawi 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧川紘
2. 発表標題 高反応性化学種を使いこなす：天然物合成が導く新反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 一般シンポジウム「有機合成化学の若い力」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧川紘、Yu-Kai Sun、山岡庸介、高須清誠
2. 発表標題 Synthetic Studies on Herquiline A, A Cage-shaped Dityrosine Natural Product
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧川紘、小川泰輝、西井新、山岡庸介、鈴木啓介、高須清誠
2. 発表標題 抗ウイルス性物質Tubingensin Bの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019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