

平成21年5月20日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590019

研究課題名（和文） 生理活性アルカロイドの効率的合成に関する研究

研究課題名（英文） Studies on efficient synthesis of bioactive alkaloids

研究代表者

本多 利雄 (HONDA TOSHIO)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70089788

研究成果の概要： 天然物をリード化合物として開発された医薬品には数多くのものが存在し、ゲノム創薬が注目を集める現在でも関連の研究は新規医薬品開発において未だに重要な分野と考えられている。また、医薬品には窒素原子を含むものが多く見られ、古来より含窒素天然物であるアルカロイドは医薬品開発における貴重な宝庫となっている。従って生理活性アルカロイドの効率的な合成法の開発は必須の研究課題であり、本研究はそれを目指して行った結果、多くの有用な知見を得るに到ったものである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：1) アルカロイド 2) 全合成 3) 創薬 4) 天然物 5) 生理活性化合物 6) 金属触媒 7) 還元的脱アミノ化反応 8) 芳香族酸化反応

1. 研究開始当初の背景

金属はそれぞれが独自の特性を有し、従来困難であった様々な反応を触媒することは良く知られた事実である。従って、それらの金属の特性を巧みに活用することが出来れば、医薬品を始めとする有用生理活性化合物の効率的合成法の確立が可能となる。本研究においては、有機合成化学において一般的に使用される金属であるサマリウム、ルテニウ

ム、パラジウムおよびコバルト等に焦点を絞り、それらの特性を活用しつつ全く新規な効率的合成法を開発しようと計画したものである。

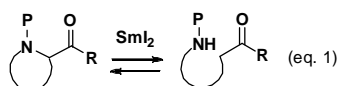
2. 研究の目的

天然物をリード化合物として開発された医薬品にはアスピリンを始めとして数多くのものが知られている。ゲノム創薬が注目

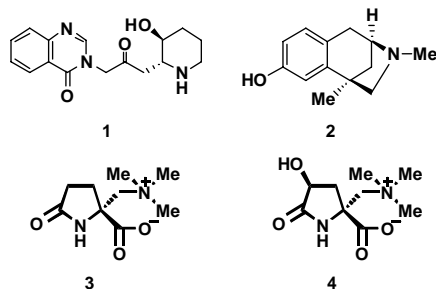
を集める現在でも関連の研究は新規医薬品開発において未だに重要な一分野と考えられている。また、医薬品には窒素原子を含むものが多く、古来より含窒素天然物であるアルカロイドは医薬品開発における貴重な宝庫となっている。一方、自然界に微量しか存在しない化合物は着目すべき薬効が示唆されているにもかかわらず、その活性発現機構の解明や詳細な有効性および毒性に関する研究が欠如しがちであり、その結果として誘導体化を含めた医薬品としての可能性をも閉ざす傾向にあると言えよう。従って、生理活性アルカロイドの効率の良い合成法の確立は微量化合物の作用機序の解明を始めとする薬理活性評価における十分量の供給を可能にするばかりでなく、類縁物質の合成による関連化合物の活性評価をも可能にするものである。本研究は、新しい医薬品のリード化合物ともなりうる多くの興味ある骨格を有するアルカロイドの新規効率的合成法を開発し、さらに体内動態を考察した誘導体化を通しての医薬品の創製を目的とするものである。

3. 研究の方法

サマリウム金属の特性として、酸素原子との配位の容易さ、配位数の多様さ及び適度なルイス酸性や還元性が知られている。我々はサマリウム金属のこのような性質に着目し、二価のヨウ化サマリウムを用いた位置選択的炭素-窒素結合開裂反応（還元的脱アミノ化反応）を開発していくつかの天然物合成に応用してきた (eq. 1)。

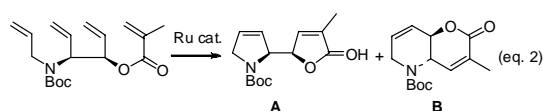


本方法の更なる応用として強力な抗マラリア活性を有する febrifudine (1)、強力な鎮痛活性を有することが知られている aphanorphine (2) 及び中枢神経系作用を有する (R)-deoxydysibetaine (3) と (-)-4-epi-dysibetaine (4) の合成を行った。



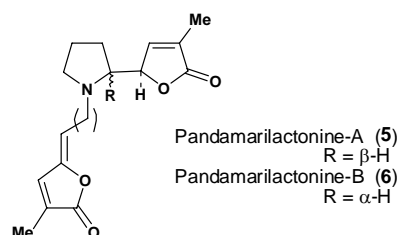
これらの合成においては不斉源として入手容易なプロリン誘導体を用いることが出来た。

また、ルテニウム触媒を活用する合成として不飽和結合間で炭素-炭素結合を形成することが出来るオレフィンメタセシス反応を鍵反応とすることにした。本反応は最低2個の炭素単位を失うという欠点は持っているものの、一挙に2箇所炭素-炭素結合が形成可能であり、また立体化学も制御可能ながら環形成が出来るという極めて魅力的な反応である。そこで、本反応を鍵反応として2つの5員複素環を有する極めて興味ある構造を有するアルカロイドである norpandamarilactonine A (5) 及び B (6) の合成を検討することとした。合成戦略はオレフィンメタセシスにより、目的とする2つの5員複素環を対応するテトラエンから一段階で構築しようとするものである。原料としては、やはり入手容易なアミノ酸であるセリンを選択し、種々条件を検討した後、鍵反応の前駆体である立体異性体である2種類のテトラエンをそれぞれ選択的に合成した。一つの異性体であるテトラエンのオレフィンメタセシスは望む化合物である2つの5員複素環 (A) を生成するが、本反応の収率は反応温度に依存することが判明した。すなわち、高い反応温度においては2つの6員複素環生成物 (B) を与える (eq. 2)。これは望む成績体が速度論支配成績体であることを示している。



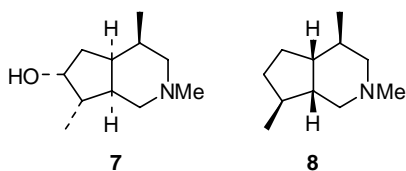
この推定はまた、化合物 (A) を高い温度で再びルテニウム触媒存在下、同様な反応に付すと化合物 (B) に変換されることから支持される。

このような事実を踏まえて、反応条件を検討した結果、望む生成物の収率向上が可能となり、窒素を保護した norpandamarilactonine の光学的に純粋な新規合成法を確立することが出来た。しかしながら、窒素の脱保護において若干のラセミ化及び epimerization が起こることも判明し、その結果対応するブテノリドとのカップリングによる pandamarilactonine の合成においては光学的に純粋な化合物の合成には到らなかった。

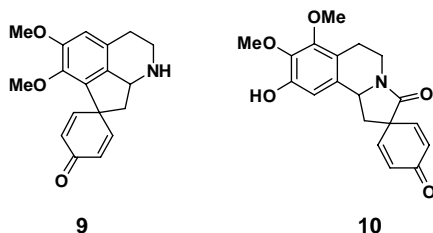


もう一方の立体異性体についても全く同様な結果を得ている。

第3番目の金属触媒としては、コバルト錯体に着目した。すなわち、この触媒は一酸化炭素存在下にエンイン化合物と容易に反応し対応するシクロペンテン誘導体を与える。また、本反応においては基質の適当な位置に不斉中心が存在するとその立体化学に依存して生成物中に新たに生成する不斉中心の立体化学が制御されるという利点が見られる。そこで、本反応を利用して鎮痛活性を有するアルカロイドである (-)-incarvilleine (7) や同属のアルカロイドである (+)- α -skytanthine (8) の合成に成功した。これらの合成においては、基質の不斉中心をアリル位あるいはプロパルギル位に導入して、鍵となる Pauson-Khand 反応を行ったが、いずれの場合も生成物に生じる新たな不斉中心にはその立体化学が反映されていた。



また、超原子価ヨウ素試薬の特性を活用した芳香族酸化反応を基盤とするアルカロイドの簡易合成を試みたところ、従来、例を見ない全く新規なベンゼン環上での炭素-炭素結合形成反応を開発することにも成功した。本反応においては、フェノールの水酸基を塩基存在下にアルコキシドに変換することにより、酸化を位置選択的に起こすことが可能であることも判明した。本反応の応用により、プロアポルフィンアルカロイドである stepharine (9) やスピロイソキノリンアルカロイドである annosqualine (10) の効率的新規合成法が確立した。



最後に、パラジウム触媒は様々な興味ある反応を引き起こすことが知られており、天然物合成においてもこれ迄に活発な活用がなされている。そのうち、芳香族ハロゲン化物あるいはその同族体とアルキンとのカップリングによる炭素-炭素結合形成反応である菌頭反応は3重結合という官能基を導入するための極めて有用な反応のひとつである。また、3重結合にヘテロ原子を位置選択的に

付加する方法も確立されていることから、これらの反応を組み合わせれば望みとする複素環化合物が自在に容易に合成可能になると考えられる。そこで、近年インドネシア産 *Cassia* 属から単離、構造決定された強力な抗マラリア作用を有する cassiarin A (11) の一般的且つ効率的な合成に利用することとした。Methyl 2,4-dihydroxybenzoate に位置選択的にハロゲン原子を導入後、菌頭反応によりアルキンとし、さらに、エステルからアルキンへの酸素原子の攻撃、ついで得られたラクトンへのアミノリシスにより対応するイソキノロンを合成した。イソキノロンのアミドカルボニル基は対応するトリフェートに容易に変換可能であり、ついでアルキンとの2度目の菌頭反応を行い、さらにフェノール製水酸基をアルキンに 6-endo モードで付加すると目的とする cassiarin A の基本骨格構築が完成した。最後に保護基を除去して天然物の全合成を完成した。本合成においては菌頭カップリングとヘテロ原子のアルキンへの 6-endo 付加を2度繰り返すだけで天然物が収率良く合成可能であり、誘導体も含めた新規抗マラリア薬の探索研究に有用な合成と考えている。

4. 研究成果

上述したように金属触媒の特性を引き出し、それを巧みに活用することで目的とする化合物の短工程かつ効率的な合成法の確立が可能となる。特に新規医薬品開発を目指す上では、生体反応を期待するために窒素原子を含む化合物の簡易合成の開発は必須のことである。

一方、アルカロイドはこれまでも医薬品の宝庫として知られており、現在でも興味ある薬理活性を示すものが続々と自然界から単離、構造決定されてきている。しかしながら極微量しか得られないもの、あるいは生理活性は魅力的だが毒性も伴っているもの、さらには不安定なものなども多々あり、これらの問題点を解決するには、やはり効率的な合成法の開発による十分量の供給と誘導体化、あるいは多くの類縁体合成が重要な地位を占めていることは疑いようの無いことである。

今回の研究費による研究においては上記の目的をある程度は達成できたものと信じている。すなわち、多様な構造を有するアルカロイドの幾つかについて簡易合成を完成し、誘導体合成による医薬品開発の途に着きことが出来た。また、これらの研究過程において幾つかの新規反応を開発することも出来たことは、今後の医薬品化学分野での発展に寄与するものであろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- 1) K. Kaneda and T. Honda: Stereocontrolled synthesis of (+)- α -skytanthine by means of an intramolecular Pauson-Khand reaction, *Tetrahedron*, **64**, 11589 (2008). (査読有)
- 2) T. Honda, M. Katoh, M. Ushiwata, and H. Shigehisa: Diastereoselective synthesis of *N*-Boc-norpandamarilactonine-B and pandamarilactonine-A, *Archiv der Pharmazie*, **341**, 578 (2008). (査読有)
- 3) M. Rudyanto, Y. Tomizawa, H. Morita, and T. Honda: First total synthesis of cassiarins A and B, naturally occurring potent antiplasmodial alkaloids, *Org. Lett.*, **10**, 1921 (2008). (査読有)
- 4) M. Katoh, C. Hisa, and T. Honda: Enantioselective synthesis of (*R*)-deoxydysibetaine and (-)-4-epi-dysibetaine, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4691 (2007). (査読有)
- 5) M. Katoh, H. Inoue, and T. Honda: Further studies on a samarium diiodide-promoted reductive carbon-nitrogen bond cleavage reaction: synthesis of (+)-aphanorphine, *Heterocycles*, **72**, 497 (2007). (査読有)
- 6) T. Honda and K. Kaneda: Diastereoselective formal total synthesis of a monoterpene alkaloid, (-)-incarvilleine, *J. Org. Chem.*, **72**, 6541 (2007). (査読有)

[学会発表] (計13件)

- 1) 金田京介、本多利雄、「Benzindenoazepine アルカロイド bulgaramine の合成研究」、第129年会日本薬学会、2009年3月26-28日、京都
- 2) 比佐知寛、本多利雄、「ヨウ化サマリウムによる還元的炭素-窒素結合開裂反応の探索と Coccinellid alkaloid 合成への応用」、第129年会日本薬学会、2009年3月26-28日、京都
- 3) 金田京介、本多利雄、「Skytanthine タイプアルカロイドの全合成研究」、創薬懇話会2008、2008年12月11日、徳島
- 4) マルセリノ ルディアント、小林耕一、富澤裕一郎、森田博史、本多利雄、「3位にアルキル置換基を有する生理活性イソキノリンアルカロイド及びイソクマリンの合成」、第38回複素環化学討論会、2008年11月21-23日、広島
- 5) 金田京介、本多利雄、「(+)- α -Skytanthine の立体選択的合成研究」、第52回日本薬学会関東支部大会、2008年10月4日(土)、千葉
- 6) 重久浩樹、本多利雄、「スピロヘキサジエ

ノン構造を有するイソキノリンの合成と転位反応」、第52回日本薬学会関東支部大会、2008年10月4日(土)、千葉

- 7) Honda, Toshio, "Total Synthesis of Bioactive Alkaloids Bearing Oxygen Heterocycles", The 20th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, September 7-10, 2008, Bordeaux, France
- 8) Honda, Toshio, "Diastereoselective Synthesis of Pandamarilactonines". 10th International Symposium on Biotechnology, Metal Complexes, and Catalysis, May 13-15, 2008, Zhengzhou, Henan Province, China
- 9) 青野敦、本多利雄、「(+)-Streptazolin の全合成研究」、第128年会日本薬学会、2008年3月26-28日、横浜
- 10) 加藤美杉、牛渡誠、重久浩樹、本多利雄、「熱帯、亜熱帯地方の民間薬 *Pandanus* アルカロイドの全合成」、創薬懇話会2007、2007年12月19-20日 富山
- 11) 金田京介、本多利雄、「Pauson-Khand 反応を用いた Skytanthine タイプアルカロイドの不斉全合成研究」、第33回反応と合成の進歩シンポジウム、2007年11月5-6日 長崎
- 12) 比佐知寛、加藤美穂、本多利雄、「海綿代謝物 dysibetaine のキラル合成研究」、第51回日本薬学会 関東支部大会、2007年10月6日 東京
- 13) Honda, Toshio, "Total synthesis of active compounds in natural products", 67th International Congress of FIP, August 31-September 6, 2007, Beijing, China

[図書] (計1件)

本多利雄 (編集)、じほう、メディシナルケミストリー用語解説260、2007年、260頁

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本多 利雄

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70089788

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者