

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06982

研究課題名(和文) 薬剤耐性克服作用活性ピロロアゾシンインドールアルカロイド類の網羅的不斉全合成

研究課題名(英文) Synthetic study on pyrroloazocin indole alkaloids

研究代表者

横江 弘雅 (Yokoe, Hiromasa)

星薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10613622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗癌剤に対する腫瘍の耐性化は、癌化学療法上の解決すべき喫緊の課題である。そこで、新規薬剤耐性克服作用剤の創出を目指して、ピロロアゾシンインドールアルカロイド類の網羅的不斉全合成を計画した。鍵反応の前駆体となる N-アリールプロピオリアミドは、Strauss らの多成分連結反応により再現性良く合成することができた。次いで、鍵反応である脱芳香族化を伴ったダブルスピロ環化反応により、目的のジスピロ環化合物を収率よく合成することに成功した。さらに、数工程を経て導いたヨウ素体を用いて分子内 8 員環形成反応を行い、アゾカン部を含む天然物の 4 環性骨格を構築することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鍵中間体の合成に用いるジアステレオ選択的なドミノダブルスピロ環化反応は、二つの四級炭素と連続スピロ環骨格を一挙に、且つ立体選択的に構築可能である点が特色である。その有用性にもかかわらず、全世界的にも前例がなく、独創的である。本反応を、網羅的不斉全合成、非天然型誘導体の合成へと応用することは、薬剤耐性克服作用剤の開発につながり、意義深い。また近年、三次元性や新規性に優れているという理由から、創薬現場で二環性スピロ骨格が注目され始めているが、三環性スピロ化合物は、次世代のスピロ骨格として位置付けることができる。新たな創薬シーズ創出の基盤となることから社会的意義が高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：A collective asymmetric total synthesis of pyrroloazocine indole alkaloids was planned to create new agents to overcome drug resistance. N-arylpropionamide, a precursor of the key reaction, was synthesized by Strauss's multicomponent coupling reaction. A dearomative double spirocyclization reaction successfully synthesized the dispirocyclic compound with a high yield. After several steps, iodine-derivative was used for an intramolecular 8-membered ring formation reaction to construct a natural 4-cyclic skeleton containing an azocane moiety.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 脱芳香族化 スピロ環化 薬剤耐性 アルカロイド

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤の長期投与の後、腫瘍は抗がん剤に対して耐性を獲得することが知られている。これは、がん化学療法における大きな障害であり、このような耐性化機構を克服する薬剤の開発が望まれている。その腫瘍耐性化のメカニズムとして、薬剤排出ポンプ P-糖タンパク (P-gp) の過剰発現機構が提唱されている。本機構の阻害作用は、薬剤耐性克服作用として知られており、前述の腫瘍耐性化の問題を解決する糸口として、近年注目を集めている。いくつかの P-gp 阻害化合物が生物試験用に用いられているが、治療薬としての応用された報告はない。ところで、近年報告が相次いでいるように、平面分子を避け立体的な化合物を創薬シードとして選定することが重要である。これは、標的分子の結合サイトの三次元空間にフィットし、副作用の少ない、より選択的な作用が期待できるからである。このような立体的な分子として、Figure 1 に示すような生物活性天然有機化合物ピロロアゾシンインドールアルカロイド類 (1~8) に着目した。これらアルカロイドは、薬剤耐性克服効果を示すことが知られており、これまでに芳香環上の置換基やラクタム環の酸化度の違いに由来する類縁体を含めてシクロプロパン型 (1~4)、ラクトン型 (5~8) の単離報告が知られている¹⁾。これらアルカロイド類は、興味深い骨格構造と魅力的な生物活性を有することから国内外で合成研究が報告されている²⁾。これまで散発的な全合成の報告が多かったが、最近、Echavarren らによって網羅的な全合³⁾が初めて報告された。彼らは、独自に開発した八員環形成反応を用いて天然物の環骨格を一つ一つ段階的に構築し、シクロプロパン型を三種^{3a)}、ラクトン型を二種^{3b)}合成している。

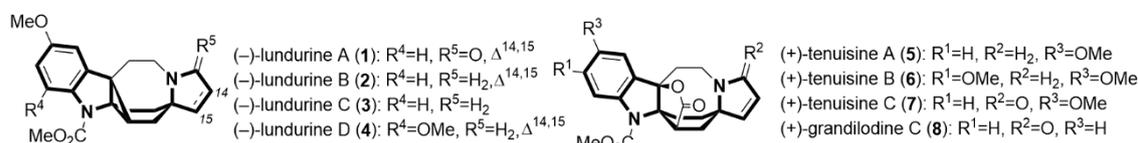


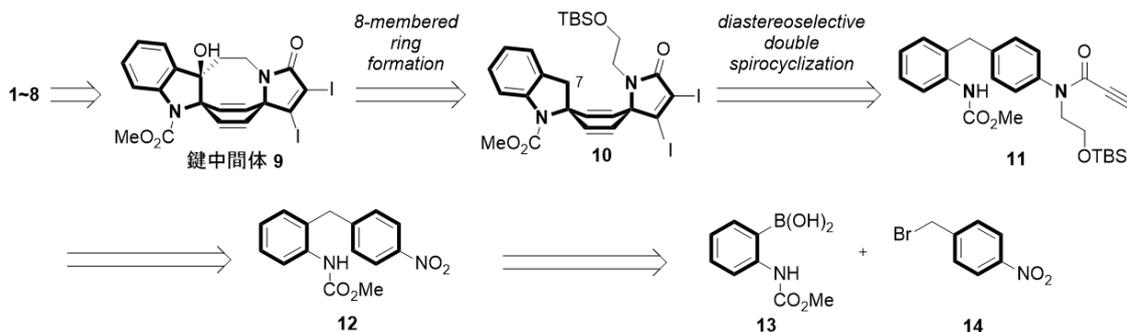
Figure 1: ピロロアゾシンインドールアルカロイド類の構造

2. 研究の目的

本研究では、新規薬剤耐性克服作用剤の創生を目指して、ピロロアゾシンインドールアルカロイド類の不斉全合成研究を行うことを目的とする。また、1~8 の誘導体や類縁体を含む化合物ライブラリーを構築し、薬剤耐性克服作用剤創薬シード創出の基盤とする。

3. 研究の方法

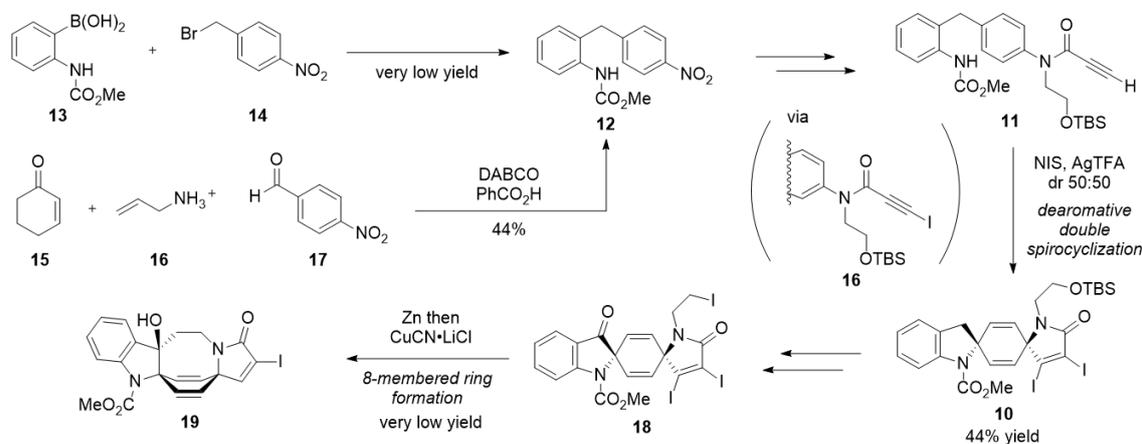
1~8 の網羅的な全合成法を確立するために、鍵中間体 9 を設計し、ラクトン型とシクロプロパン型双方へと至る計画を立てた (Scheme 1)。9 は、ジスピロ環化合物 10 の非対称化を伴った分子内 8 員環形成反応を経て合成できると考えた。10 は、シロキシエチル基を有する N-アリアルプロピオルアミド 11 から、ジアステレオ選択的なダブルスピロ環化反応を行って、一挙に且つジアステレオ選択的に誘導できると期待した。さらに、11 は鈴木宮浦クロスカップリング反応を経て、13 と 14 から合成されるジアリアルメタン 12 から数工程を経て誘導可能であると考えた。



Scheme 1 合成計画

4. 研究成果

まず、鈴木宮浦クロスカップリング反応により、**13** と **14** から **12** を合成する検討を行ったが、収率よく目的の **12** を得ることはできなかった。そこで、Strauss らのシクロヘキサノン、アミン及び芳香族アルデヒドを用いる多成分反応⁴⁾により合成する別法を検討した。その結果、44% の収率で **12** を合成することができた。また、本反応は数十グラムスケールでの実施が可能であった。続いて、**12** から、ニトロ基の還元、アルキル側鎖の導入、並びにアミド化という数工程を経て、プロピオールアミド **11** へと導いた後、鍵反応のひとつである脱芳香族化を伴ったジアステレオ選択的なダブルスピロ環化反応を行った。当研究室にて開発した方法に従って、**11** を HFIP (hexafluoropropanol) を溶媒として、NIS (*N*-iodosuccinimide) と AgTFA を用いて処理すると、目的のジスピロ環化体 **10** が 44% の収率で得られた。本反応では、まずアルキンのヨウ素化が進行し、**16** が生成し、さらに系中でアルキンがヨウ素カチオン等価体により活性化されるを経由して本反応のジアステレオ選択性は、粗生成物の ¹H NMR から決定し、**10** とジアステレオマーが 50:50 という比率で生成していることが明らかになった。ジアステレオ選択性に改善の余地を残すものの、本反応がグラムスケールでも実施可能であったことから、本条件を採用し、後の工程へと駒を進めることにした。第二の鍵反応である 8 員環形成反応のために、**10** からインドリンのメチレン部の酸化と、シロキシエチル基部分のヨウ素への変換に係る数工程を経て、**18** を合成した。**18** を用いて、8 員環形成反応の検討を行ったところ、アルキル亜鉛に導いた後に CuCN・LiCl を作用させることで、目的の開環体 **19** が合成できることが分かった。しかしながら、**19** は得られるものの、その反応は非常に低収率であり、本反応の収率改善が今後の検討課題である (Scheme 2)。



Scheme 2: **19** の合成

参考文献

- 1) Kam, T.-S. *et al. Tetrahedron* **2004**, *60*, 10739. Kam, T. -S. *et al. J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1309; 2) a) Pearson W. H., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6724; b) Pearson W. H. *et al. J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9109; c) Nishida A. *et al. Org. Lett.* **2014**, *16*, 768; d) Nishida A. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5569; e) Qin Y. *et al. Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13284; f) Qin Y. *et al., Angew. Chem. Int. Ed.* **2015** *54*, 2228; g) Nishida A. *et al. Chem. - Asian J.* **2015**, *10*, 1065; h) Zhai H. *et al. Org. Lett.* **2018**, *20*, 1509; i) Ma D. *et al. Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6547; 3) a) Echavarren A. M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3671; b) Echavarren A. M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5393; 4) Strauss, C. R. *et al. Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1525.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Yokoe Hiromasa, Mizumura Yuka, Sugiyama Kana, Yan Kejia, Hashizume Yuna, Endo Yuto, Yoshida Sae, Kiriya Akiko, Tsubuki Masayoshi, Kanoh Naoki	4. 巻 15
2. 論文標題 Rapid Access to Dispirocyclic Scaffolds Enabled by Diastereoselective Intramolecular Double Functionalization of Benzene Rings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 4271-4274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/asia.202001179	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 ○横江 弘雅
2. 発表標題 脱芳香族化を伴うジアステレオ選択的な連続スピロ環化反応の開発（依頼講演）
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部 2021年度 若手研究者のためのセミナー オンライン開催、8月21日）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ○桐山 明子, 横江 弘雅, 下田 実穂, 中島 諒, 橋爪 優奈, 遠藤 雄斗, 岩本 涼子, 津吹 政可, 叶 直樹
2. 発表標題 脱芳香族化を伴う cis-選択的ジアザスピロ環骨格合成法の開発（口頭発表）
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（オンライン開催、3月25-28日）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○横江弘雅, 水村優香, 杉山佳菜, 顔 可嘉, 橋爪優奈, 遠藤雄斗, 吉田佐恵, 桐山明子, 津吹政可, 叶 直樹
2. 発表標題 ジアステレオ選択的なジアザスピロ環化合物の迅速合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ○横江弘雅, 水村優香, 杉山佳菜, 顔 可嘉, 橋爪優奈, 遠藤雄斗, 吉田佐恵, 桐山明子, 津吹政可, 叶 直樹
2. 発表標題 脱芳香化を伴ったジアステレオ選択的分子内二重官能基化反応の開発
3. 学会等名 反応と合成の進歩 2020 特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ○横江弘雅, 水村優香, 吉田佐恵, 桐山明子, 津吹政可, 叶 直樹
2. 発表標題 立体選択的な (5r,8r)-diazadispiro[4.2.48.25]tetradecatriene 合成法の開発
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横江弘雅、津吹政可、叶直樹、
2. 発表標題 ダブルスピロ環化反応を活用したグランジロジンCの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

星薬科大学 医薬品化学研究所 生体分子有機化学研究室 ホームページ
<https://polaris.hoshi.ac.jp/kyoshitsu/seitaiyuki/>

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