

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02608

研究課題名(和文)セコロガンニン関連天然物の樹形図型集団的全合成

研究課題名(英文)Biogenetically-Inspired Total Synthesis of Secologanin-Related Natural Products

研究代表者

石川 勇人(Ishikawa, Hayato)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：80453827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：植物イリドイド配糖体であるセコロガンニンは3000種以上の天然物へと樹形図的に導かれる生合成重要中間体として知られている。本研究では、合成化学的に供給したセコロガンニンを起点として、独自に提案する生合成フローを参考にセコロガンニン関連天然物の集団的全合成を行った。最終的に、モノテルペノイドインドールアルカロイド24種、イリドイド配糖体6種の全合成を達成した。全ての合成は、市販品から15段階以下での全合成であり、加えて、そのうち25種に関しては、総収率10%以上である。構造の複雑性を鑑みても非常に短工程であり効率的な全合成となっている。また、達成した全合成のうち、16種が世界初の全合成である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品開発において、天然物は魅力的なシーズである。天然物創薬の大きな問題点はその供給にある。すなわち、植物や細菌が大量に生産する天然物であれば医薬へと展開できるが、微量にしか生産しない天然物であれば如何に試験管内で有用な生物活性があったとしても、動物実験に進めることは難しい。故に、天然物全合成による集団的な天然物供給が求められている。本研究では、樹形図のような植物生合成をフラスコ内で再現するバイオインスパイアード戦略により、共通の中間体から多彩な構造を有する天然物を30種合成した。この短期間で集団的に、かつ極めて効率的に天然物を合成できる手法は、今後の創薬シーズ探索研究に大きく貢献する。

研究成果の概要(英文)：Secologanin, an iridoid glycoside, serves as a pivotal biosynthetic intermediate leading to over 3000 natural products. In this study, we conducted a collective total synthesis of secologanin-related natural products, commencing with synthetic secologanin and referring to our proposed biosynthetic pathway. As a result, we successfully synthesized 24 monoterpenoid indole alkaloids and 6 iridoid glycosides (along with 4 other type alkaloids). Each synthesis required fewer than 15 steps from commercially available starting materials, demonstrating remarkable brevity and efficiency despite the structural complexity involved. Notably, 16 of the total syntheses are first total syntheses.

研究分野：有機合成化学

キーワード：集団的全合成 バイオインスパイアード反応 モノテルペノイドインドールアルカロイド イリドイド配糖体 セコロガンニン 不斉合成

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人類史において、抗マalaria薬のキニーネや抗がん剤のビンブラスチンなど、植物由来天然物（二次代謝産物）は医薬品として重要な役割を果たしてきた。自然界で生合成される天然物の中には、一つの化合物から数多くの天然物へと樹形図的に派生する生合成重要中間体が存在する。その最たる例が植物イリドイド配糖体のセコロガニン(1)である (Figure 1)。1はアカネ科をはじめとして、様々な高等植物で生合成されており、コンパクトな構造の中に多彩な反応性を有する官能基が組み込まれている。それ故に、3000種以上の天然物がこの分子を起点として多種多様な植物内で生合成されたと考えられている。これまで、1は自然界より限られた量しか得られなかったため、1を起点とした生合成フローに沿った集団的天然物全合成の重要性は認識されていたものの、その研究は全く進んでいなかった。申請者らも、高等植物由来の天然物を一網打尽に供給できる高い潜在能力を持つ1に魅了され、検討の結果、世界に先駆けて1の実用的な不斉全合成に成功した。その結果、上述した生合成樹形図を模倣するセコロガニン関連天然物の集団的な全合成が現実味を帯びた。

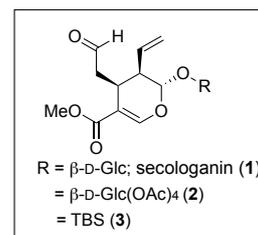


Figure 1. セコロガニン
およびその誘導体

2. 研究の目的

セコロガニン(1)から派生した天然物の中には、キニーネ、ビンブラスチン、カンプトテシンなどすでに医薬品として用いられているものも存在する。一方で、3000種という数を考慮すれば、生物学的な研究が行われているのは全体のほんのわずかな化合物に過ぎない。また、今回合成する化合物を含有する植物には、古来より民間伝承薬として用いられてきたものが数多く存在する。本提案では、化学合成により供給可能となったセコロガニン(1)およびその誘導体を基質として、独自に提案する生合成経路を、酵素非存在下、フラスコ内で再現し、多彩な骨格を有するディプサクスイリドイド配糖体およびモノテルペノイドインドールアルカロイド(MTIAs)の樹形図型集団的全合成を行う。合成した天然物は多面的な生物活性スクリーニングを行い、医薬品シード化合物として世の中に提供する。また、本合成研究により、これまで曖昧であった天然物の生合成経路を化学的に明らかにする(化学的に紐解く)事も重要な目的である。

3. 研究の方法

本研究においては、最初にセコロガニンの糖鎖水酸基の保護体であるセコロガニンテトラアセタート(2)と糖鎖を持たないセコロガニンアグリコンシリルエーテル3のグラムスケール合成を行う。この2つの化合物を出発原料として、イリドイドの代表格であるログニン(4)の全合成に続いて、ディプサクスイリドイド配糖体であるカントレヨシド(5)、ディプサノシドA(6)へ誘導する。モノテルペノイドインドールアルカロイド合成では、生合成上流に位置する配糖体アルカロイドであるリアロシド(7)、コレアントシンF(8)、オフィオリンA(9)を、生合成を模倣した手法により全合成する。さらに、糖鎖を持たないMTIAsとして、ナウクレアミドE(10)、テトラヒドロアルストニン(11)、ガイソシジン(12)、ミトラガイニン(13)、コプシユンナニンB(14)などを標的として合成を進める。ガイソシジン(12)はさらに広範なアルカロイドへ展開できる生合成重要中間体である。また、不斉中心の導入のためにこれまでに開発した有機触媒反応を使って、MTIAsだけでなく、リコポジウムアルカロイドの全合成を行う。

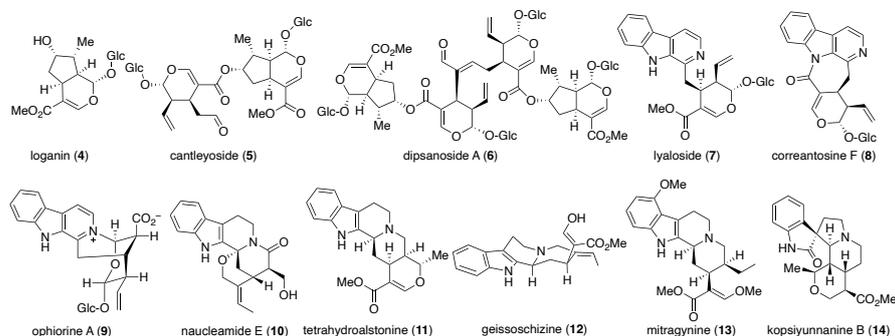


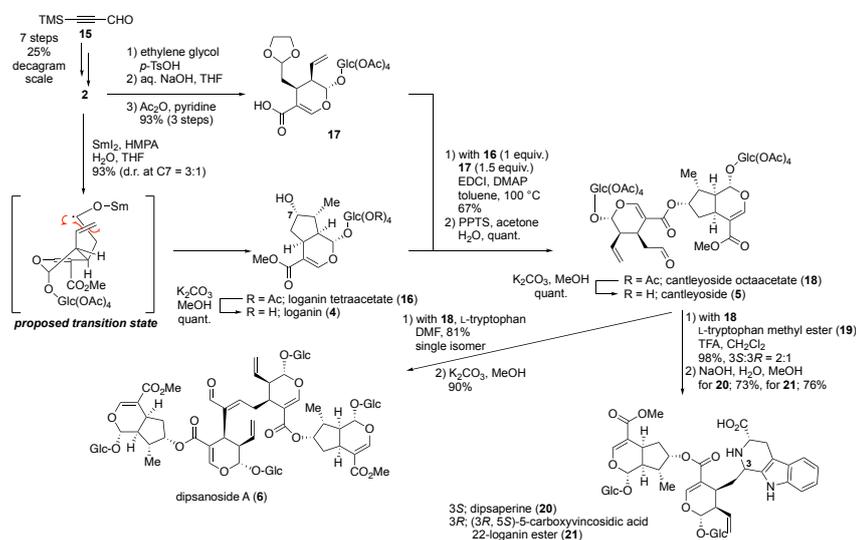
Figure 2. 本研究の合成標的天然物

4. 研究成果

1) ディプサクスイリドイド配糖体の網羅的全合成

スイカズラ科植物 *Dipsacus asper* からイリドイド配糖体がヘテロにオリゴマー化した天然物が多数単離報告されている。オリゴマー化における単量体はセコログニン (1) とログニン (4) である。我々はすでに、セコログニンテトラアセタート (2) を市販のプロパルギルアルデヒド 15 から7段階、総収率25%、10グラム以上のスケールで合成することに成功している (Scheme 1)。そこで、2 から還元的閉環反応を経るログニン (4) の全合成を行った。すなわち、2 を基質として、ヨウ化サマリウムによる閉環反応を行った結果、望む立体を優先して反応が進行し、目的とするログニンテトラアセタート (16) を得た。16 のすべてのアセチル基を除去し、ログニン (4) の8段階全合成を達成した (総収率18%)。次に、1 と4 のヘテロ二量体型イリドイド配糖体であるカントレヨシド (5) の全合成へ移行した。まず、化合物2 からβ-メトキシアクリレート部位を加水分解し、カルボン酸とした化合物17 を3段階で合成した。続いて、得られた17 とログニン誘導体16 を脱水縮合してカントレヨシドオクタアセタート (18) を得た。18 の糖鎖アセチル基を加溶媒分解により除去し、カントレヨシド (5) の全合成を達成した。さらに、カントレヨシド保護体18 にトリプトファンメチルエステル (19) を酸性条件下、Pictet-Spengler 反応により縮合し、続いて糖鎖アセチル基とメトキシカルボニル基を加水分解すると、天然物であるディプサペリン (20) および(3*R*, 5*S*)-5-カルボキシビンコシド酸-22-ログニンエステル (21) が得られた。一方、18 を中性条件下、L-トリプトファンで処理すると、アルドール反応による二量化が進行した。続くアセチル基の除去により、分子量1400を超えるヘテロ四量体ディプサノシドA (6) が高収率で得られた。天然物5、6、20、21 の全合成は世界初の全合成である。加えて、セコログニン (1) 二分子がアルドール反応により縮合した二量体型イリドイド配糖体であるアルドセコログニンの初の全合成も達成した。

Dipsacus asper は生薬「続断」の起源植物として知られ、骨継ぎの作用があることが知られている。そこで、破骨細胞に関わる生物活性評価スクリーニングを行った。その結果、今回合成した比較的大きな天然物6、20、21 に破骨細胞の膜融合阻害活性を見出した。この成果から、これら中分子天然物は生薬の活性成分であることが強く示唆された。

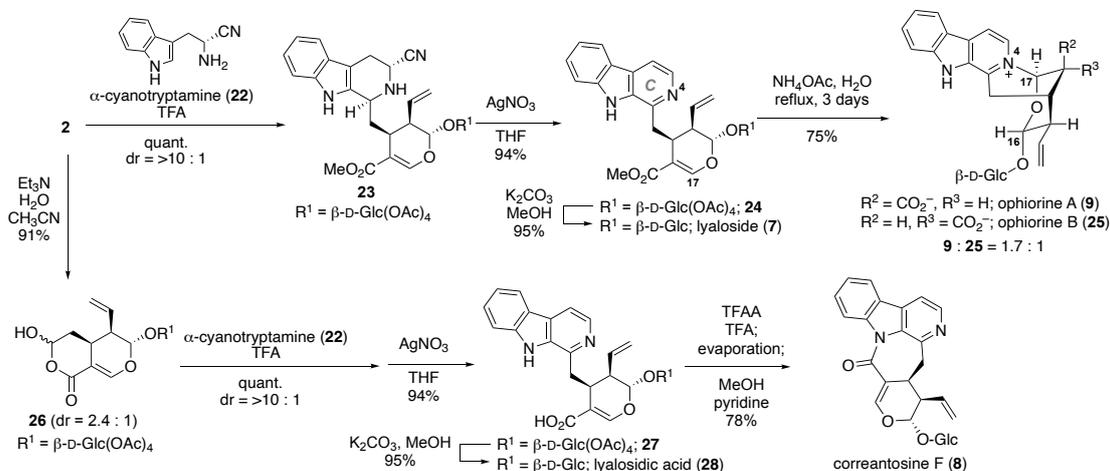


Scheme 1. ディプサクスイリドイド配糖体の全合成

2) β-カルボリン構造を有する配糖体型モノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成

MTIAs の中にはC環部が酸化され、β-カルボリン構造を持つアルカロイドが一群をなしている。その中で糖鎖をもった中分子天然物を合成標的として研究を進めた (Scheme 2)。まず、セコログニンテトラアセタート (2) とα-シアノトリプタミン (22) を基質として Pictet-Spengler 反応を行い 23 とした。続いて、シアノ基の脱離能を硝酸銀により活性化し、反応系内でエナミンを生じさせた。この電子豊富なエナミンは空気酸化により芳香化され、所望のβ-カルボリン構造が構築できた。得られた24の糖鎖アセチル基を除去し、リアロシド(7)の全合成を達成した。天然物である7を酢酸アンモニア水溶液中で加熱すると、我々が想定したバイオインスパイアード反応が進行した。すなわち、7の4位窒素が17位に求核付加し、ビシクロ環が新たに形成され、さらにメトキシカルボニル基が加水分解され、結果として対イオン性をもつ天然物オフィオリンA (9) およびB (25) が収率75%で得られた。

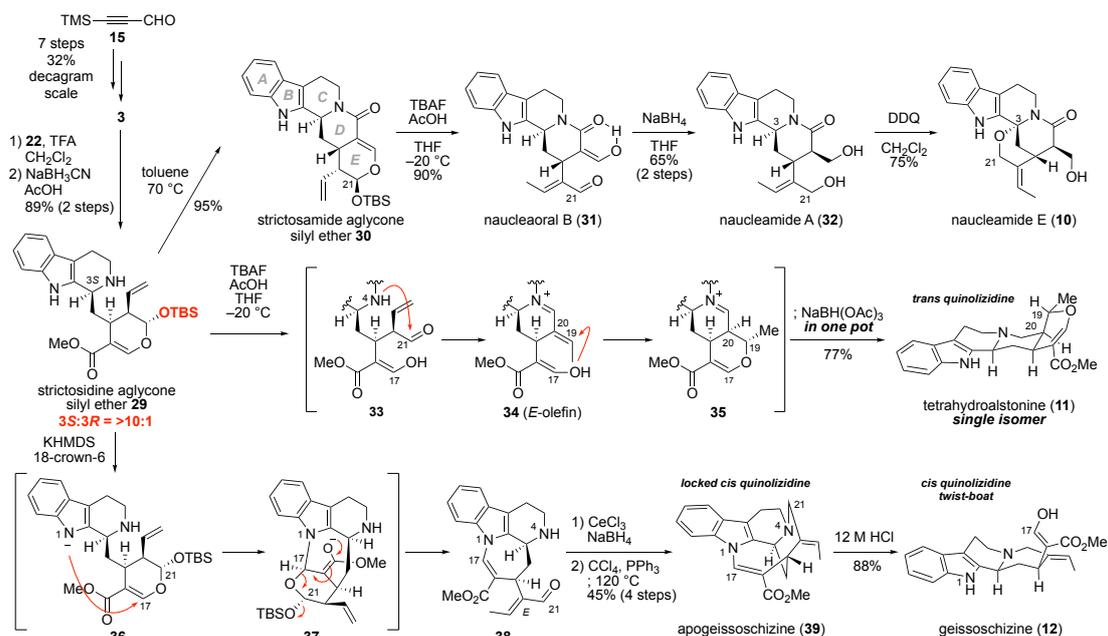
一方、セコログニン保護体 **2** をトリエチルアミン存在下、含水アセトニトリル中撹拌すると、分子内で水和反応に続くラクトン化が進行し、二環性化合物 **26** が得られた。アルデヒドとカルボン酸の等価体である本化合物を、開発した Pictet-Spengler 環化反応に続く脱シアノ化反応を行い、カルボン酸 **27** を得た。すべてのアセチル基を除去し、リアロシジン酸 (**28**) の全合成を達成した。最後にトリフルオロ酢酸無水物を利用したラクタム化に続く、加溶媒分解によりコレアントシン F (**8**) の全合成を達成した。以上、Pictet-Spengler 反応/脱シアノ化反応/自発的空気酸化による β -カルボリン骨格構築を鍵工程とした 5 種の β カルボリン型 MTIAs の全合成を達成した。いずれも世界初の全合成である。



Scheme 2. β -カルボリン構造を有する配糖体型モノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成

3) 糖鎖を持たないモノテルペノイドインドールアルカロイドの集団的全合成

続いて、MTIAs の生合成において、糖鎖が切断されることで生み出される構造多様性をフラスコ内で再現するべく検討を行った (Scheme 3)。まず、セコログニンテトラアセタート (**2**) の合成と同様の手法で、セコログニンアグリコンシリルエーテル **3** を合成した (総収率 32%)。合成した **3** は我々が独自に開発したジアステレオ選択的 Pictet-Spengler 環化反応/脱シアノ化/還元連続反応により、C3 位の立体が完全に制御されたストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **29** に高収率で導いた。まず、アカネ科 *Nauclea* 属植物に含有される多環性アルカロイドの合成へ展開した。シリルエーテル **29** はトルエン中で加熱することにより、ラクタム化反応が進行し、ストリクトスアミドアグリコン **30** へ変換した。次に、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) によりシリル基を除去すると、開環、異性化を伴うバイオインスパイアード反応が進行し、天然物であるナウクレアオーラル B (**31**) が得られた。**31** に存在する 2 つのアルデヒド基 (一つはエノールとして存在) を NaBH_4 で還元し、立体が制御されたジオール **32** へ変換した。本化合物は、ナウクレアミド A として知られる天然物である。最後に DDQ により C3 位を酸化



Scheme 3. 糖鎖を持たないモノテルペノイドインドールアルカロイドの集団的全合成

して、イミニウムイオン形成を進行させたのち、自発的なエーテル環化反応により、ナウクレアミド **10** の全合成を達成した。

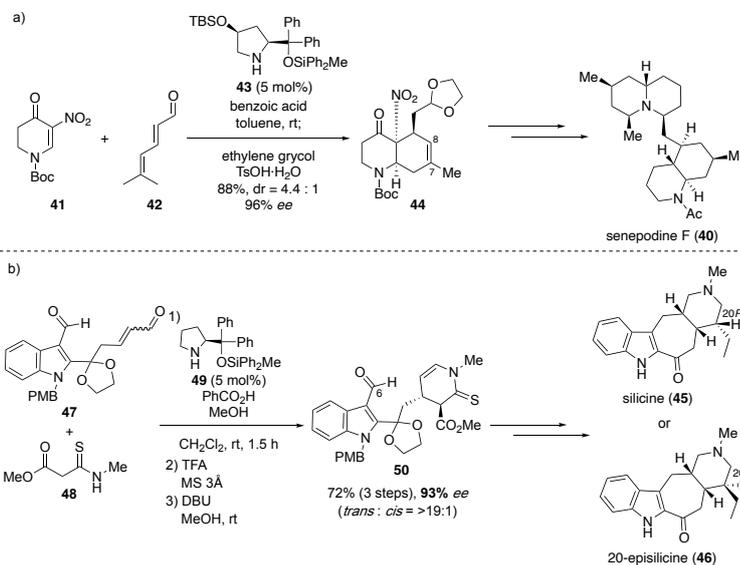
一方、ストリクトシジンアグリコン **29** を直接 TBAF によりシリル基を除去すると、N4 位と C21 のイミニウムイオン形成、18-19 位の末端二重結合の内部への異性化、17 位水酸基のオキサマイケル反応による立体選択的環化が進行した。反応系内で生成する **35** のイミニウムイオンはワンポットで還元した。その結果、ヘテロヨヒンビン型アルカロイドの代表格であるテトラヒドロアルストニン (**11**) が収率 77% で単一の生成物として得られた。生合成を模倣することで、複雑なドミノ反応が一挙に進行し、効率的に天然物を供給することができた。

次に、MTIAs のもう一つの生合成重要中間体として認識されているガイソシジン (**12**) の全合成を行った。まず、**29** を強塩基存在下、反応させると、インドール 1 位のアニオンの炭素 17 位に対するアザマイケル反応が進行し、さらに、シロキシ基の脱離に伴う二重結合とアルデヒドの生成を経て、四環性化合物 **38** を得た。**38** の 21 位のアルデヒドをルーシェ還元により 1 級アルコールとしたのち、アッペル反応により歪んだ 6 員環を不可逆的に構築し、天然から単離報告のあるアポガイソシジン (**39**) の初の全合成に成功した。さらに、高度に歪んだ **39** の 7 員環は塩酸水溶液により容易に開環し、ガイソシジン (**12**) の全合成を達成した。総工程数 13 段階、総収率は 11% である。

同様に、セコログニンアグリコン **3** を利用し、14 種の糖鎖を持たない MTIAs の集団的全合成を達成した。

4) 不斉有機触媒反応を用いたアルカロイドの全合成

バイオインスピラード反応と同様に、有機触媒反応を用いたアルカロイドの全合成を行った (Scheme 4)。最初の標的分子はデカヒドロキノリン環をもつセネポジン F (**40**) である。まず、鍵工程として、ジヒドロピリドン誘導体 **41** と $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和アルデヒド **42** を基質とするジエナミンを經由する不斉 Diels-Alder 反応を行った。すなわ



Scheme 4. 不斉有機触媒反応を鍵工程としたアルカロイド合成

ち、両基質にキラル二級アミン触媒 **43** を 5 モル%、安息香酸存在下、トルエン中室温で攪拌すると、二環性化合物 **44** が高収率、エナンチオ、ジアステレオ選択的に得られた。この官能基化された光学活性オクタヒドロキノリン環を利用し、数段階の化学変換を経てセネポジン F (**40**) の初の全合成を達成した。その際、天然物の立体化学の訂正を行った。

一方、MTIAs の一種であるシリシン (**45**) および 20-エピシリシン (**46**) の全合成を行った。市販品から 10 段階で調製した α, β -不飽和アルデヒド **47** とチオアミド誘導体 **48** を基質とするキラルピペリジン環構築法を開発した。すなわち、有機触媒として二級アミン触媒 **49** をそれぞれの基質に安息香酸とともに作用させると、形式的な [3+3] 付加環化反応が進行し、続く、脱水反応、メトキシカルボニル基の異性化反応を経て、化合物 **50** をグラムスケールで手に入れた。3 段階収率 72%、エナンチオ選択性は 93% ee である。続いて化合物 **50** を共通中間体として、数段階の化学変換を経て、シリシン (**45**) および 20-エピシリシン (**46**) の初の全合成を達成した。

5) まとめ

以上、本研究では、合成化学的に供給したセコログニン誘導体を起点として、独自に提案する生合成フローを参考にセコログニン関連天然物の集団的全合成を行った。最終的に、モノテルペノイドインドールアルカロイド 24 種、イリドイド配糖体 6 種の全合成を達成した。全ての合成は、市販品から 15 段階以下での全合成であり、加えて、そのうち 25 種に関しては、総収率 10% 以上である。構造の複雑性を鑑みても非常に短工程であり、効率的な全合成となっている。また、達成した全合成のうち、16 種が世界初の全合成である。加えて、独自に開発した有機分子触媒反応を鍵工程として、3 種の天然物の全合成を達成した。現在、合成品の一部に関して、共同研究による生物活性スクリーニングを実施している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ishikawa Hayato, Sakamoto Jukiya	4. 巻 34
2. 論文標題 Bioinspired Total Syntheses of Secologanin-Related Natural Products: A Demonstration of the Power of Secologanin in the Flask	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2293 ~ 2303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2079-7989	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 Ataka Yoshihiro, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato	4. 巻 25
2. 論文標題 Enantioselective Total Syntheses of (-)-Silicine and (-)-20-Episilicine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7601 ~ 7605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c02590	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 Ito Yuma, Lu Huiyan, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato, Nakata Yoshihiro, Iwatani Yasumasa, Hoshino Tyuji	4. 巻 86
2. 論文標題 Sticklac-Derived Natural Compounds Inhibiting RNase H Activity of HIV-1 Reverse Transcriptase	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2487 ~ 2495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.3c00662	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 Imaoka Sho, Nakashima Yuta, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato	4. 巻 72
2. 論文標題 Bioinspired Total Synthesis of (+)-Kopsiyunnanine B	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 68 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c23-00654	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 Tan Mario A., Ishikawa Hayato	4. 巻 -
2. 論文標題 Constituents of <i>Uncaria lanosa</i> f. <i>philippinensis</i> and their anti-amyloidogenic activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Natural Product Research	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14786419.2023.2294481	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 該当する

1. 著者名 Ishikawa Hayato	4. 巻 -
2. 論文標題 Collective Synthesis of Monoterpenoid Indole Alkaloids Using Bioinspired Strategies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 New Tide of Natural Product Chemistry. Springer, Singapore.	6. 最初と最後の頁 211~234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-99-1714-3_10	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 Yoshimura Go, Sakamoto Jukiya, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato	4. 巻 30
2. 論文標題 Indole C5-Selective Bromination of Indolo[2,3-a]quinolizidine Alkaloids via In Situ-Generated Indoline Intermediate	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 inpress
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202401153	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 Sakamoto Jukiya, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato	4. 巻 70
2. 論文標題 Asymmetric Total Syntheses of Mitragynine, Speciogynine, and 7-Hydroxymitragynine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 662~668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00441	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 Tan Mario A., Ishikawa Hayato, An Seong Soo A.	4. 巻 14
2. 論文標題 Pandanus amaryllifolius Exhibits In Vitro Anti-Amyloidogenic Activity and Promotes Neuroprotective Effects in Amyloid- β -Induced SH-SY5Y Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3962 ~ 3962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14193962	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 該当する

1. 著者名 Oota Morihiro, Toyoda Syuuto, Kotake Toshihisa, Wada Naoki, Hashiguchi Masatsugu, Akashi Ryo, Ishikawa Hayato, Favery Bruno, Tsai Allen Yi-Lun, Sawa Shinichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Rhamnogalacturonan-I as a nematode chemoattractant from Lotus corniculatus L. super-growing root culture	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Plant Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpls.2022.1008725	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 該当する

1. 著者名 Yoshidome Akiho, Sakamoto Jukiya, Kohara Mizuki, Shioni Shinya, Hokaguchi Mako, Hitora Yuki, Kitajima Mariko, Tsukamoto Sachiko, Ishikawa Hayato	4. 巻 25
2. 論文標題 Divergent Total Syntheses of Hetero-Oligomeric Iridoid Glycosides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 347 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c03965	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 Sakamoto Jukiya, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato	4. 巻 29
2. 論文標題 Total Syntheses of (+) Villocarine A, (-) Apogeissoschizine, and (+) Geissoschizine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202300179	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 Nakashima Yuta, Inoshita Taichi, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato	4. 巻 25
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Senepodine F	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1151 ~ 1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c00133	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 Sakamoto Jukiya, Hiruma Daiki, Kitajima Mariko, Ishikawa Hayato	4. 巻 -
2. 論文標題 Collective Total synthesis of -Carboline-type Monoterpenoid Indole Alkaloid Glycosides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2053-1629	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 Yuka Maeyama, Yuta Nakashima, Hikaru Kato, Yuki Hitora, Kazuhiko Maki, Natsumi Inada, Shunya Murakami, Tomoaki Inazumi, Yuji Ise, Yukihiko Sugimoto, Hayato Ishikawa, Sachiko Tsukamoto	4. 巻 84
2. 論文標題 Amakusamine from a Psammocinia sp. Sponge: Isolation, Synthesis, and SAR Study on the Inhibition of RANKL-Induced Formation of Multinuclear Osteoclasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2738-2743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.1c00758	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 Jukiya Sakamoto, Hayato Ishikawa	4. 巻 28
2. 論文標題 Bioinspired Transformations Using Strictosidine Aglycones: Divergent Total Syntheses of Monoterpenoid Indole Alkaloids in the Early Stage of Biosynthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202104052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202104052	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 Shinya Shiomi, Kaewsri Wilailak, Wataru Soutome, Hiromitsu Takayama, Mariko Kitajima, and Hayato Ishikawa	4. 巻 87
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis and Structure Elucidation of Huperzine H	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3730-3735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02672	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 該当する

1. 著者名 Nanako Nakashima, Jukiya Sakamoto, Kenta Rakumitsu, Mariko Kitajima, Lia Dewi Juliawaty, Hayato Ishikawa	4. 巻 70
2. 論文標題 Secorubenine, a Monoterpenoid Indole Alkaloid Glycoside from <i>Adina rubescens</i> : Isolation, Structure Elucidation, and Enantioselective Total Synthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 187-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00931	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 該当する

〔学会発表〕 計52件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 晝間大樹、坂元寿輝弥、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 -シアノトリプタミンを基質とするPictet-Spengler反応を利用した β -カルボリンアルカロイドの全合成
3. 学会等名 第84回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京農工大シンポジウム)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安高理裕、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 (-)-シリシンと(-)-20-エピシリシンの不斉全合成
3. 学会等名 第122回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋佑太、井下泰地、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 デカヒドロキノリン環を有するリコポジウムアルカロイド類の全合成研究
3. 学会等名 第65回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jukiya Sakamoto, Mariko Kitajima, Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Divergent Total Synthesis of Monoterpenoid Indole Alkaloids via Strictosidine Aglycones
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 晝間大樹、吉留あきは、坂元寿輝弥、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 (-)-Alstrostine Aの全合成研究
3. 学会等名 第67回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芳村昂、坂元寿輝弥、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 インドールの5位選択的プロモ化反応の開発および反応機構解析
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山西恭輔、芦原銀、原田慎吾、北島満里子、高山廣光、石川勇人
2. 発表標題 天然物ライブラリーを用いた新規不斉有機触媒モダリティの探索研究
3. 学会等名 第16回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Collective Total Synthesis of Secologanin-Related Natural Products
3. 学会等名 Mona Symposium 2024 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Divergent Total Synthesis of Hetero-Oligomeric Iridoid Glycosides
3. 学会等名 The 5th Chiba University-Seoul National University Joint Symposium with Chulalongkorn University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Keita Ikeno, Mariko Kitajima, Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Development of modified Bohlmann-Rahtz pyridine synthesis using cyclic ketones
3. 学会等名 The 4th CRI CGI-Chiba Symposium in Chemistry and Biomedical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Divergent Total Synthesis of Hetero-Oligomeric Iridoid Glycosides
3. 学会等名 The 4th CRI CGI-Chiba Symposium in Chemistry and Biomedical Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 芳村昂、坂元寿輝弥、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 5位選択的なインドールプロモ化反応の開発および反応機構解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中嶋佑太、今岡聖、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 kopsiyunnanine Bの不斉全合成
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松宮諭史、和田凌太、宮路和則、高山廣光、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 Iboga型インドールアルカロイドのCatharanthineおよびVoacangineの不斉全合成
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 池野敬太、中嶋佑太、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 環状ケトンを基質とする改良型Bohlmann-Rahtzピリジン合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉岡鈴夏、御子柴陽人、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 オピオイド作動性ミトラガイナルカロイド誘導體MGM-9の効率的合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石川勇人
2. 発表標題 バイオインスピラード反応と有機触媒反応を基軸とした多環性天然物の高効率的全合成
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石川勇人
2. 発表標題 伝統と革新が融合するインドールの化学
3. 学会等名 第33回万有仙台シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂元寿輝弥、隅本倫徳、石川勇人
2. 発表標題 ストリクトシジンを起点としたモノテルペノイドインドールアルカロイド類の樹形図型全合成
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石川勇人
2. 発表標題 有機分子触媒を利用する目的志向型天然物全合成
3. 学会等名 第34回万有札幌シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松宮諭史、高野隼輔、多田隈太輝、高山廣光、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 TRPチャネルアンタゴニスト活性を有するIboga型インドールアルカロイド類の不斉全合成研究
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂元寿輝弥、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 ガイソシジン、アポガイソシジン、ピロカリンAの全合成と生合成経路の考察
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥春菜、井下泰地、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 ジヒドロリコルシンの全合成研究
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 晝間大樹、吉留あきほ、坂元寿輝弥、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 -シアノトリプタミンを用いたピロリジノインドリン骨格構築法の開発と天然物全合成への応用
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西恭輔、塩見慎也、北島満里子、高山廣光、石川勇人
2. 発表標題 対称型二量体インドリンアルカロイドを用いた新規有機不斉触媒の開発研究
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋佑太、井下泰地、塩見慎也、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 (-)-セネボジンFの全合成研究
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石川 勇人
2. 発表標題 民間伝承に基づく天然物創薬研究
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sohsuke Moriue, Honami Nishioka, Mariko Kitajima, Hayato Ishikawa
2. 発表標題 A New Entry to the Synthesis of Indoles via Allene Intermediate
3. 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kiyosuke Yamanishi, Shinya Shiomi, Mariko Kitajima, Hiromitsu Takayama, Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Organocatalytic Michael Reaction Using Chimonunthus Alkaloid
3. 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuta Nakashima, Mariko Kitajima, Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Asymmetric Total Synthesis of Senepodine F
3. 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Synthesis, Exploration, and Utilization of Indoles
3. 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋佑太、奥春菜、塩見慎也、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 単純ケトンを基質とした改良型Bohlmann-Rahtzピリジン合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 晝間大樹、坂元寿輝弥、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 -カルボリン型モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体類の全合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森上隼介、西岡秀奈美、塩見慎也、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 アレンカルボキシラートを經由する新規インドール合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 植木理奈、中嶋なな子、北島満理子、石川勇人
2. 発表標題 Gardneria multifloraの成分探索研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石川勇人
2. 発表標題 生合成から高度な骨格変換を学ぶ；植物アルカロイドの樹形図型全合成
3. 学会等名 令和3年度 有機合成化学講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂元寿輝弥、梅田悠平、楽満憲太、隅本倫徳、石川勇人
2. 発表標題 ストリクトシジン関連配糖体型アルカロイド類の生合成フローに沿った集団的全合成
3. 学会等名 第19回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井下泰地、松本真、和田浩平、浦川一樹、石川勇人
2. 発表標題 N-ヒドロキシアミドホウ素錯体を用いた新規炭素-窒素結合形成反応の反応機構解析
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋なな子、北島満里子、Lia D. Juliawaty、石川勇人
2. 発表標題 Adina rubescens含有アルカロイドの探索研究
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩見慎也、Kaewsri WILAILAK、早乙女航、Thongsornkleeb CHARNSAK、高山廣光、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 転位型新規LycopodiumアルカロイドHuperzine Hの不斉全合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安高理裕、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 (+)-20-エピ-シリシンの不斉全合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉留あきは、北島満里子、石川勇人
2. 発表標題 ヘテロオリゴマー構造を持つイリドイド配糖体の合成研究
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川勇人
2. 発表標題 天然物の存在意義を探究したい
3. 学会等名 天然物化学談話会2021年オンライン特別企画（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川勇人
2. 発表標題 種子圏をモデルとした動物-植物間化学コミュニケーション機構の解明
3. 学会等名 CSRS-千葉大学植物分子科学研究センター植物科学ジョイントセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂元寿輝弥、隅本倫徳、石川勇人
2. 発表標題 不斉有機触媒反応を利用するストリクトシジン関連配糖体型アルカロイド類の全合成
3. 学会等名 第14回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hayato Ishikawa
2. 発表標題 Enantioselective Total Synthesis of (-)-Strictosidine and Related Indole Alkaloid Glycosides
3. 学会等名 The 2nd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 勇人
2. 発表標題 生合成を模倣する天然物ライブラリーの創製
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石川 勇人
2. 発表標題 植物 線虫化学コミュニケーション：線虫誘引物質の探索研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂元 寿輝弥、中嶋 なな子、北島 満里子、Lia D. Juliawaty、石川 勇人
2. 発表標題 Adina rubescens含有新規アルカロイドsecorubenineの単離、構造決定および不斉全合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西 恭輔、塩見 慎也、北島 満里子、高山 廣光、石川 勇人
2. 発表標題 Calycanthine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142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩見 慎也、平田 一真、森田 暁洋、富永 翔太、小暮 紀行、高山 廣光、北島 満里子、石川 勇人
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
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋 佑太、井下 泰地、塩見 慎也、北島 満里子、石川 勇人
2. 発表標題 (-)-セネボジンFの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hayato Ishikawa, Hiromitsu Takayama	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Springer, Singapore	5. 総ページ数 377
3. 書名 New Tide of Natural Product Chemistry	

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院薬学研究院 中分子化学研究室ホームページ https://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
研究 分 担 者	塚本 佐知子 (Tsukamoto Sachiko) (40192190)	熊本大学・大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学 研究センター・教授 (17401)	

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			
カメルーン	ヤウンデI大学			
インドネシア	バンドン工科大学			
フィリピン	サント・トーマス大学			
カメルーン	ヤウンデI大学			