

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 4 月 6 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26870101

研究課題名(和文)インドレニン環構築を鍵とする天然物strictamineの合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies toward strictamine of natural products via an indolenine as a key intermediate

研究代表者

加川 夏子(Kagawa, Natsuko)

千葉大学・環境健康フィールド科学センター・講師

研究者番号：60467686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、脳神経に対し強い作用があると期待される植物成分ストリクタミンを、如何に効率的に化学合成できるか探求するものである。Strictamineの分子構造は、インドレニンという特徴的な骨格をもち、これは多くの化学反応に対して非常に感受性が高い。そのため、インドレニンを終盤で構築するという戦略を立て、不斉合成ルートの開発を実施した。それに伴い、従来四行程かかる化学分子変換をワンポット二行程で実現する新規反応、MAC-Mitsunobu法によるアルコールから一炭素伸長エステル・アミド・カルボン酸合成法の開発に成功した。本法の適用は、工業的に労力・コストの大幅な削減になると見込まれる。

研究成果の概要(英文)：This research project was a chemical study to explore how to efficiently synthesize strictamine which was a phytochemical expected to have a strong effect on cranial nerves. The molecular structure of strictamine has a characteristic skeleton of an indolenine, which is sensitive to many chemical reactions. Therefore, we made a strategy to build the indolenine at the final stage and developed a synthetic route. In addition, we succeeded in developing a novel method, one-carbon homologation of primary alcohols to carboxylic acids, esters, and amides via MAC-Mitsunobu reaction, that achieved its one-pot conversion of two steps instead of conventional four-steps' conversion. Application of this method to industry might result in considerable reduction of efforts and cost.

研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物 生合成 インドールアルカロイド Mitsunobu反応 インドレニン パラジウム触媒 ニトリル
国際共同研究

1. 研究開始当初の背景

(1) はじめに

天然物 strictamine (1) は、脳神経作用をもつモノテルペンインドールアルカロイドであり、1966年に K. Biemann と A. Chatterjee らによって *Rhazya stricta* の葉より単離され、1977年に Y. Ahmad と P. W. Le Quesne らによって構造決定された (図1)。インドレニンを含む複雑な環状構造を有し、約 70 種類のインドール化合物群で構成される akuammiline ファミリーに属する。

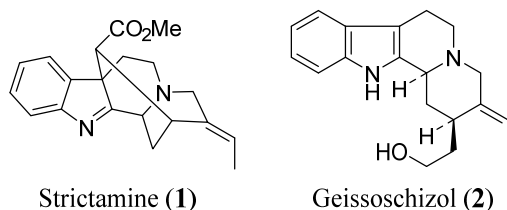


図1. Strictamine (1) と geissoschizol (2) の分子

(2) 国内外の研究動向

研究開始当初、strictamine の全合成例はなかった。同じファミリーに属する他の天然物の合成報告はあったものの、骨格が大きく異なるため、適用できないものであった。

(3) 研究上の難しい点

分子構造上では、複雑なご状構造にきつく縛られた三級窒素とインドレニン構造中の窒素が共に塩基性を示し、非常に極性の高い化合物であると予想された。

2. 研究の目的

(1) 研究の動機

我々は、strictamine (1) を植物代謝の生合成経路上で鍵となる分子であると考え、その合成法の確立を目指した。

(2) 合成上の戦略

合成戦略は、反応性が高いインドレニン部位を、合成の終盤に構築するとした。Geissoschizol (2) を出発原料として必要な官能基をそろえ、温和なパラジウム触媒による環化反応を利用し、鍵反応の分子内インドール-アリル化により、四級炭素を有する環状骨格を構築する (図2)。¹⁾ 合成中間体はいずれも極性が高い分子と予想されたため、必要に応じて新規反応を開発する。

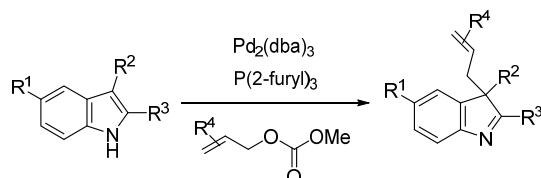


図2. Pd 触媒によるインドール-アリル化

(3) 波及効果

本合成ルートの実現により、生合成で同一線路上にある数十種類の脳神経作用物質の合成に短行程でアプローチできるため、これらを用いた薬物作用研究に大きく貢献する。

3. 研究の方法

(1) 合成計画

Strictamine 骨格の効率的な構築へ向けて、生合成経路を模倣した短行程ルートの開発を行う。まず原料として (±)-geissoschizol を研究協力者からの情報提供に基づき合成する。

(2) 鍵反応と立体選択性

次に (±)-geissoschizol の末端にクロチルカーボネートを導入させ、パラジウム触媒によるインドール C() 位での選択的な分子内アリル化反応に賦す。同一分子内の二箇所の反応部位は、望む立体選択性をもって結合するものと予想でき、これにより strictamine 骨格の C7-C16 結合が構築される。成績体が望ましい立体配置を有するとする根拠は、予備実験の結果によって支持されている。

(3) 官能基修飾

鍵反応後、C16 側鎖にはビニル基が残る。このビニル基を官能基変換し、一行程で strictamine およびその誘導体である天然物 strictalamine の合成を達成する。

(4) 国際共同研究

海外研究協力者と継続的に連携することで、的確な情報収集と研究展開を速くする。電子メール、TV 電話、インターネット通話などを利用して月一回程度の研究打合せを行い、研究の進捗状況を共有し、意見交換する。化合物情報など科学データを電子化し、双方からアクセスできるようにする。

4. 研究成果

(1) 原料合成

平成 26 年度から、strictamine 合成計画に従い、鍵中間体の合成実験を推進した。まず原料となる geissoschizol をグラムスケールで供給すべく、研究協力者からの情報を基に化学合成に着手した。実験の詳細な報告書を 3 ヶ月毎に作成し、海外の協力者と情報共有を図った。また TV 電話や国際会議の場を活用し打合せを行った。その間、計画通りに原料を合成した一方で、geissoschizol 環上の塩基性窒素が、鍵となるパラジウム触媒反応の遷移金属に配位して、反応の進行を阻害するおそれがあることを認識した。そこで、問題の窒素官能基をアミドにすることで、孤立電子対の塩基性を減じることが提案された。

(2) 中間体の再検討

窒素上の孤立電子対がアミドで固定された geissoschizol 誘導体を合成すべく、合成経路にアミド化を挿入する方法を合わせて検討した。アミド化においては、カルボリン環骨格を持つ二級アミンに対し、別途合成した 2-ヨードクロトン酸 **3** を脱水縮合させた。**3** の合成法は、従来は重金属のスズを使って位置選択的且つ立体選択的に合成されていたが、今回は、重金属を使わずとも選択性良く合成することに成功した。

(3) フォトクロ分子の創製

本研究で鍵となるインドール C()位アリル化反応を、より基質汎用性の高いものへ展開すべく検討を行った。また本反応でインドールから誘導されるインドレニン成績体は、環内に反応性の高いイミノ基を有することから、これを足場に多様な機能性分子へ変換した。インドレニン成績体から 位二置換インドリンスピロベンゾピランへ三行程で変換し、生体分子標識に利用可能な新規フォトクロミック分子類を創製した。

(4) ヨウ素核磁気共鳴 (NMR) 法の開発

ヨウ素を含む有機化合物の新しい NMR 同定法を開発し、既出のヨウ素化合物 **3** を含む、様々な有機化合物中のヨウ素核 1-127 を NMR で観測する試みを行った。ヨウ素核は、酸化状態によってケミカルシフトが大きく変動し、またシグナルの分解能を反映する S/N 比は、溶媒効果を強く受けることを明らかにした。

(5) 新しい分子変換法の開発

新たな課題と開発経緯

Geissoschizol 誘導体の末端アルコールから一炭素増炭して、鍵反応の基質であるアリルメチルカルボネートへ変換する方法を検討した。しかし、既存の反応を組み合わせ、効率的に、できるだけ短行程で変換する方法を模索したが、良好な結果は得られなかった。この経験から我々は、化学合成において、分子骨格を炭素 1 原子分だけ伸長する工程は、決して容易なことではないと認識した。そこで、新しい増炭反応が必要であると考え、アルコールに炭素求核剤を反応させ、一炭素伸長するというアイデアに基づき、Mitsunobu 反応に着目した。光延反応は、温和な反応条件、広い基質適用性、高い立体特異性を有し、C-O、C-S、C-N 結合の形成において最も汎用される反応の一つである。²⁾しかし酸素、硫黄、窒素求核剤に比べ、一般に炭素求核剤(の水素)は酸性度が低く、光延条件で C-C 結合の形成に利用されることは少ない。様々な候補の中から、Nemoto らによって開発された、umpolung (極性変換)の性質を有するアシル求核剤の保護アルコキシマロノニトリル試薬 masked acetyl cyanide (MAC) (**4**) ならば、光延反応の求核剤として作用するものと期待した。もし適用できれば、C-C 結合の

新規構築法になる。

MAC-Mitsunobu 反応 (C-C 形成)

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) とトリフェニルホスフィン (PPh₃) を混合させた Mitsunobu 条件下に、基質の一級アルコールを加え、最後に MAC 試薬を加えるという順序にすることで、副反応の進行を抑え、望む求核置換反応を達成させた(図 3)。MAC 試薬は、メトキシメチル (MOM) 基で保護したものが最も基質汎用性が良く、且つ反応収率が高い傾向になった。官能基寛容性は極めて高く、シクロプロピル基、ヨウ化ビニル基、ヘテロスピロ環等の官能基が分子内に共存しても、これらに悪影響はなかった。また、tryptophol はインドール上窒素 N(1)の保護なしで 66% の収率だった。TBS-MAC は Mitsunobu 反応が進行しなかった。通常の一級アルコールは反応性が低かったが、それでも 3-butyn-2-ol からは 68% で MAC 付加体 **5** が得られた。

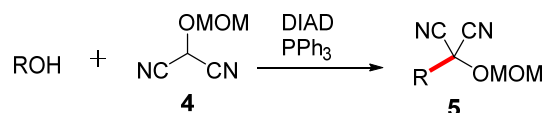
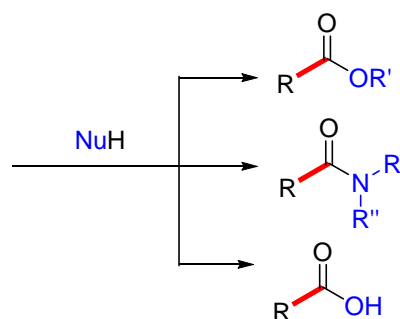
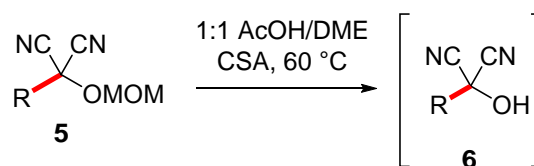


図 3 . MAC-Mitsunobu 反応

MAC 付加体の脱保護 (誘導体合成)

次のアイデアは、MAC 付加体 **5** に脱保護条件下でアルコール・アミン・水を共存させ、それぞれ一炭素伸長エステル・アミド・カルボン酸へ誘導するものであった。まず酸条件下で保護基を外し、活性なジシアノヒドリン **6** を生成させ、低温でアルコールとトリエチルアミンを加えてエステルを合成した(図 4)。ジシアノヒドリン **6** に一級・二級アミンを加えればアミド、水であればカルボン酸が合成できた。



NuH = R'OH, R''₂NH, H₂O

図 4 . MAC 付加体の脱保護

ワンポット法の適用

上述の二行程の変換反応を使って、アルコールから一炭素伸長二級アミドへのワンポット合成を行った。ベンジルアルコールを MAC-Mitsunobu 反応に付し、続けて MAC 付加体を単離精製せず脱保護条件に付し、ベンジルアミンを求核剤として加え、目的の二級アミドをほぼ定量で得ることができた。光延反応後に DIAD 由来で生じるヒドラジンジカルボキシレート副産物と、主産物の二級アミドとの分離が困難であったことから、精製を容易にするため DIAD に代えて DMEAD (bis(2-methoxyethyl) azodicarboxylate) を用いた。DMEAD 由来の副産物は水に可溶であるので、液液分配抽出で、生成物から除くことができ、続くカラム精製を容易にした。

(6) 新規反応の応用

Strictamine 合成研究の過程において、分子変換のニーズに端を発する形で、多くの着想を得る機会に恵まれ、その中のいくつかは新しい技術の開発へつなげた。これらの新規手法や合成法を活用し、strictamine 合成研究を継続している。

(7) 国際共同研究の基盤構築

本研究課題の実施を通じて、海外共同研究者と、いかに円滑に経時的かつ継続的に研究進捗状況の共有を図るべきか学んだ。そのことで、海外の研究動向に関する情報をより早く入手し、多様な発想転換に生かしていくことができ、研究遂行上のスピード感を体験した。今後も本課題で構築した研究協力体制を発展させると共に、新たな国際共同研究を展開させていく。

<引用文献>

加川 夏子、Jeremiah P. Malerich、Viresh H. Rawal、Palladium-catalyzed α -allylation of 2,3-disubstituted indoles、*Organic Letters*、10 巻、2008、2381-2384

加川 夏子、Antoinette E. Nibbs、Viresh H. Rawal、アルコールからの 1 炭素伸長エステル・アミド・カルボン酸の合成法の開発、第 42 回反応と開発の進歩シンポジウム 要旨集、2016、49

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 1 1 件)

Natsuko Kagawa、Kimiko Nishimura、Shinya Abe、Takashi Masuko、Masahiro Toyota、Concise approach to mono- and disubstituted luotonin A analogs and their cytotoxicity test、*Heterocycles*、査読有、2018、in press

DOI: 10.3987/COM-17-S(T)6

加川 夏子、高度環境制御下の薬効成分の応答 (Response of medicinal ingredients under advanced environmental control)、*Agricultural Biotechnology*、査読無、Vol. 2、No. 1、2018、13-16

魯 娜、加川 夏子、人工光の波長でみる植物の代謝変化 (Metabolic changes of plants examined at the wavelength of artificial light)、*Agricultural Biotechnology*、査読無、Vol. 2、No. 1、2018、37-38

Jarinee Khwankaew、Duyen T.P. Nguyen、Natsuko Kagawa、Michiko Takagaki、Gauri Maharjan、Na Lu、Growth and nutrient level in water spinach (*Ipomoea aquatica* Forsk.) in response to LED light quality in plant factory、*Acta Horticulturae*、査読無、2018、in press.

Na Lu、Emmanuel L. Bernardo、Chayanit Tippayadarapanich、Michiko Takagaki、Natsuko Kagawa、Wataru Yamori、Growth and accumulation of secondary metabolites in perilla as affected by photosynthetic photon flux density and electrical conductivity of the nutrient solution、*Frontiers in Plant Science*、査読有、Vol. 8、2017、708

DOI: 10.3389/fpls.2017.00708

Natsuko Kagawa、Yutaka Yamamoto、Shuichiro Ono、Masahiro Toyota、Synthesis of functionalized morphan scaffold via a palladium-catalyzed cycloalkenylation and Beckmann rearrangement、*Heterocycles*、査読有、Vol. 95、No. 2、2017、1230-1244

DOI: 10.3987/COM-16-S(S)74

Natsuko Kagawa、Antoinette E. Nibbs、Viresh H. Rawal、One-carbon homologation of primary alcohols to carboxylic acids, esters, and amides via Mitsunobu reactions with MAC reagents、*Organic Letters*、査読有、Vol. 18、No. 10、2016、2363-2366

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00790

Natsuko Kagawa、Masaaki Suzuki、Noriyuki Kogure、Kazufumi Toume、Characterization of organic iodides with iodine-127 nuclear magnetic resonance spectroscopy、*Tetrahedron Letters*、査読有、Vol. 56、No. 42、2015、5795-5798

DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.016

Mizuna Hamano、Mayuko Akimoto、Keiko Funada、Natsuko Kagawa、Noriyuki Suzuki、Tutomu Ishikawa、Construction of a bicyclo[3.2.1]octane system carrying the (*R*)-carvone core under oxidative

radical conditions: Synthetic access to (+)-miroestrols, Synlett、査読有、Vol. 26、2015、547-551

DOI:10.1055/s-0034-1379700

Natsuko Kagawa, Hiroki Takabatake, Yoshitake Masuda、Synthesis of 3'-allylindoline spirobenzopyrans derived from 3-allyl-3*H*-indoles、Tetrahedron Letters、査読有、Vol. 55、No. 47、6427-6431

DOI:10.1016/j.tetlet.2014.09.121

Natsuko Kagawa, Yoshiko Sasaki, Shoko Sakaguchi, Ayumi Nagatomo, Hideo Kojima, Masahiro Toyota、Rare earth triflates/chlorotrimethylsilane-promoted one-pot synthesis of enals、Heterocycles、査読有、Vol. 88、No. 2、2014、1581-1585

DOI:10.3987/COM-13-S(S)98

〔学会発表〕(計16件)

Natsuko Kagawa, Effects of cutting and drying leaves of culinary herbs on contents of bioactive phytochemicals in *Perilla frutescens*, 255th ACS National Meeting, 2018年3月21日、ニューオリンズ(アメリカ)

華岡 光正、ストレスに应答した青シソ二次代謝関連遺伝子の発現制御、日本農芸化学会2018年度大会、2018年3月17日、名城大学(愛知県・名古屋市)

Natsuko Kagawa, Changes in phytochemical contents of *Perilla frutescens* grown in a plant factory under controlled environmental conditions, 31st EFFoST International Conference (The European Federation of Food Science and Technology), 2017年11月15日、シッチェス(スペイン)

加川 夏子、植物工場技術によるシソ生理活性物質の制御について、日本生薬学会第64回年会、2017年9月10日、東邦大学(千葉県・船橋市)

華岡 光正、青シソの二次代謝関連遺伝子発現のストレス应答、日本植物学会第81回大会、2017年9月8日、東京理科大学(千葉県・野田市)

Na Lu, Growth and nutrient level in water spinach (*Ipomoea aquatica* Forsk.) in response to LED light quality in plant factory, GREENSYS2017, 2017年8月22日、北京(中国)

加川 夏子、アルコールからの1炭素伸長エステル・アミド・カルボン酸の合成法の開発、第42回反応と合成の進歩シンポジウム、2016年11月7日、静岡市清水文化会館(静岡県・清水市)

Natsuko Kagawa, Quantitative chemical analysis of bioactive extracts from

leaves of *Perilla frutescens* grown in a plant factory with different light intensities and nutrient levels, The First Food Chemistry Conference, 2016年11月1日、アムステルダム(オランダ)

加川 夏子、植物工場で環境ストレスを与えて生育したシソに蓄積する二次代謝産物の定量解析(Quantitative analysis of secondary metabolite accumulation in *Perilla frutescens* grown in a plant factory with environmental stresses)、第21回天然薬物の開発と応用シンポジウム、2016年10月28日、千葉大学(千葉県・千葉市)

加川 夏子、植物工場でストレスを与えたシソの生育および薬用成分の変化、日本生薬学会第63回年会、2016年9月24日、富山国際会議場(富山県・富山市)

佐竹 尚子、吃逆治療薬シテイ煎じ液の院内製剤における安定性評価、第26回日本医療薬学会年会、2016年9月17日、国立京都国際会館(京都府・京都市)

加川 夏子、有機化合物のためのヨウ素127-NMR同定法、日本生薬学会第136回年会、2016年3月28日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

加川 夏子、有機ヨウ素化合物のためのヨウ素127-NMR同定法(Iodine NMR Spectrometric Identification of Organic Compounds)、第18回ヨウ素学会シンポジウム、2015年9月16日、千葉大学(千葉県・千葉市)

魯 娜、異なる光強度と培養液濃度がアカジソの生育およびペリラルデヒド含有量に及ぼす影響、日本生薬学会第62回年会、2015年9月12日、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)

加川 夏子、シテイ煎じ法の違いによるトリテルペン含量の変化、日本生薬学会第62回年会、2015年9月12日、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)

加川 夏子、新規3'-アリルインドリンスピロベンゾピラン類の合成とUVA応答性の調査、第40回反応と合成の進歩シンポジウム、2014年11月11日、東北大学(宮城県・仙台市)

加川 夏子、シテイ煎じ液中のトリテルペン酸量の分析、日本生薬学会第61回年会、2014年9月14日、福岡大学(福岡県・福岡市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

Organic Chemistry Portal

<http://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit5/421.shtm>

千葉大学・ファイトケミカル植物分子科学

<http://www.p.chiba-u.jp/phytochemical/index.html>

加川 夏子、ヨウ素を含む有機化学を利用した学生実習を担う若手研究者の支援、第17回ヨウ素学会シンポジウム特集号、2014、第17号、113頁

加川 夏子、有機化合物同定のためのヨウ素 NMR 法の開発、第19回ヨウ素学会シンポジウム特集号、2016、第19号、118頁

Natsuko Kagawa、Iodine utilization methods for NMR spectroscopic analysis of organic molecules、The 15th Chiba University Tenure Track Seminar、2015年9月30日、千葉大学

加川 夏子、環境変化に対する薬用植物の代謝応答について、2017年度千葉大学グローバルプロミネント研究基幹シンポジウム、2017年11月7日、千葉大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加川 夏子 (KAGAWA, Natsuko)

千葉大学・環境健康フィールド科学センター・講師

研究者番号：60467686

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

Viresh H. Rawal ()

The University of Chicago, Professor