

7. コプシア属植物含有生物活性アルカロイドの探索と合成

北島 満里子

千葉大学 大学院薬学研究院 生体機能性分子研究室

Key words : インドールアルカロイド, 構造解析, 不斉全合成, 薬用資源植物

緒言

天然有機化合物は、多様な化学構造と多彩で顕著な生物活性から医薬品開発における重要なシーズとなっている。私たちは、薬用資源植物に含有されるアルカロイドを対象として新しい機能性天然分子の探索とそれをを用いた新規医薬品開発のための先導化合物の創製研究を進めており、その中で、キョウチクトウ科コプシア属植物から特異な骨格の新規アルカロイドや強力な腫瘍細胞毒性作用を有するアルカロイドを見出した。そこで、更なる新規生物活性アルカロイドの発見を目指し、中国雲南省産 *Kopsia arborea* の含有成分の探索と *Kopsia* アルカロイド類の不斉全合成研究を行った。その結果、これまでに例のない特異な構造を有する新規モノテルペノイドインドールアルカロイド kopsiyunnanine K、kopsiyunnanine L、並びにビスインドールアルカロイド kopsiyunnanine M を見出すとともに、kopsiyunnanine K、andranginine の不斉全合成を達成したので報告する。

方法、結果および考察

Kopsiyunnanine K (**1**) は、tetrahydro- β -carboline に含窒素七員環の azepane 環が縮環した、モノテルペノイドインドールアルカロイドとしては初めて見出された特異な骨格を有するアルカロイドであることが各種スペクトルの解析から明らかとなった¹⁾ (Fig. 1)。

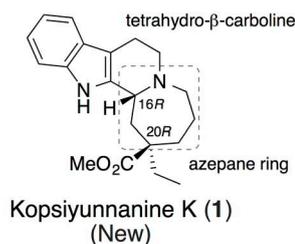


Fig. 1. Structure of kopsiyunnanine K (**1**)

Kopsiyunnanine K (**1**) の C16 位と C20 位の絶対立体配置は、次のように推定した。C16 位については、絶対立体配置既知の decarbomethoxydihydrogambirtannine (**2**) と CD スペクトルを比較することで推定した (Fig. 2)。すなわち、kopsiyunnanine K (**1**) の CD スペクトルが **2** と反対のコットン効果を示し、**1** の C16 位は **2** の C3 位 (S 配置) に相当するため、**2** とは反対の R 配置をとっていることが示唆された。

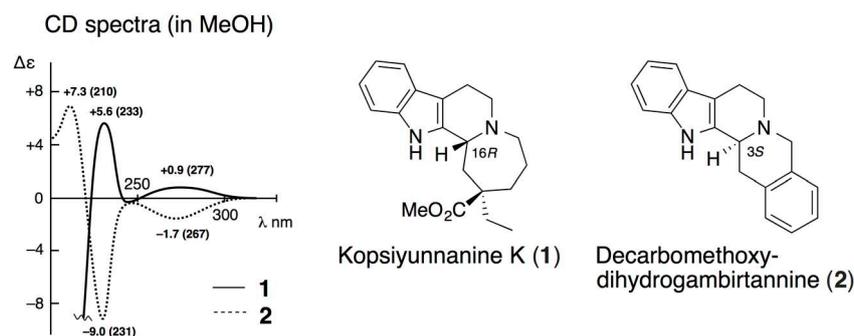


Fig. 2. CD spectra of kopsiyunnanine K (1) and decarbomethoxydihydrogambirtannine (2)

また、C20位の立体配置については生合成の観点から *R* 配置と推定した (Fig. 3)。すなわち、1 は同じ植物に含有されている Eburnan 型の(-) -eburnamine (3) から骨格が再構築されることで生成し、3 の20位の立体化学が保持されると考えた。まず、3 のインドール2位のプロトン化によってC2位-C21位間の結合が開裂し、イミニウム中間体Aが生成する。続いて、イミニウム部位が加水分解されてアルデヒド中間体Bが生じ、さらにアルデヒドの酸化と続くメチルエステル化、C16位のヘミアミナル部位の開裂によるアルデヒド基の遊離により、中間体Cが生成する。最後に酵素による立体選択的のPictet-Spengler反応によって環化し、1 が生合成されると考えた。

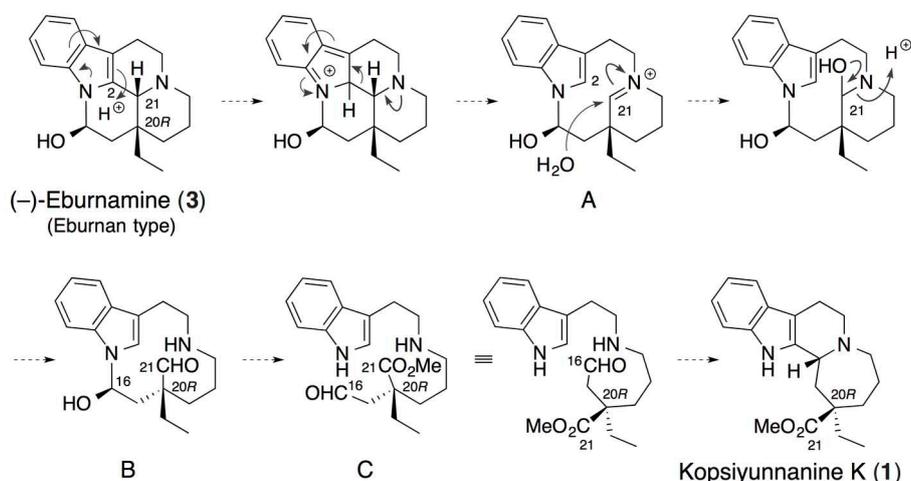


Fig. 3. Possible biogenetic route of kopsiyunnanine K (1)

以上のようにして推定した構造を絶対立体配置を含めて決定するとともに生物活性評価用サンプルの供給のため、不斉全合成を行った¹⁾ (Fig. 4)。1 のC20位の四級不斉中心は、不斉転写型の Ireland - Claisen 転位により構築することとし、まず、 δ -valerolactone (4) より転位反応の基質5を合成した。4のカルボニル α 位へエチル基を導入した後、メタノリシスと生じた一級水酸基のMEM保護によりエステル6に導いた。エステルを加水分解してカルボン酸とし、光学活性なアリルアルコール7を縮合させることで転位反応基質5を得た。これを不斉 Ireland - Claisen 転位反応に付し、生成したカルボン酸8をメチルエステル化することで、目的の四級不斉中心が構築されたエステル9を92% eeで得ることができた。続いてMEM基を脱保護した後、光延反応により窒素官能基を導入してアミド10に導いた。10のアルケンをオゾン分解によりアルデヒドとし、ついでインドール誘導体11と反応させて、アルデヒド12を得た。

最後に脱保護と分子内ジアステロ選択的 Pictet-Spengler 反応を行うことで *C/D* 環を構築し、kopsiyunnanine K (**1**) の不斉全合成を達成した。合成した **1** は X 線結晶構造解析によりその構造と絶対立体配置が *16R, 20R* であることを確認し、各種スペクトルが旋光度を含めて天然物のものと完全に一致したことから、天然物の構造を絶対立体配置を含めて決定することができた。

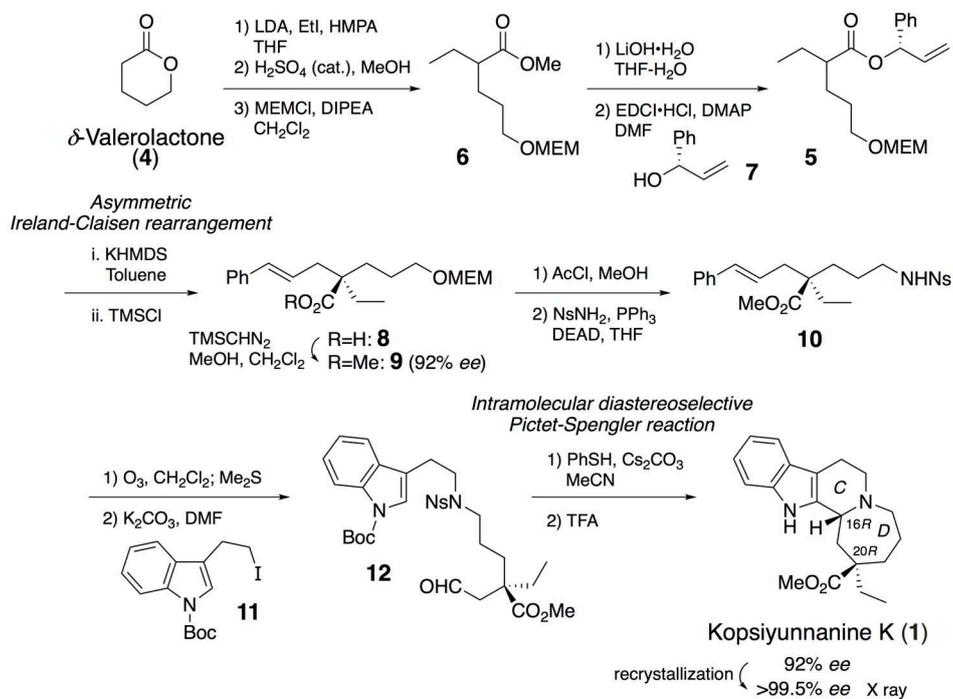


Fig. 4. Asymmetric total synthesis of kopsiyunnanine K (**1**)

Kopsiyunnanine L (**13**) は、特異な 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepine 骨格を含む五環性のアルカロイドであることが各種スペクトルの解析から明らかとなった²⁾ (Fig. 5)。本化合物は、同じ植物から見出した Aspidospermatan 型新規インドールアルカロイドである kopsiyunnanine F2 (**14**) のインドール *B* 環が開環し、生じたアニリン窒素がエポキシ基を攻撃することで特異な骨格が生成し、生合成されると考えられる。

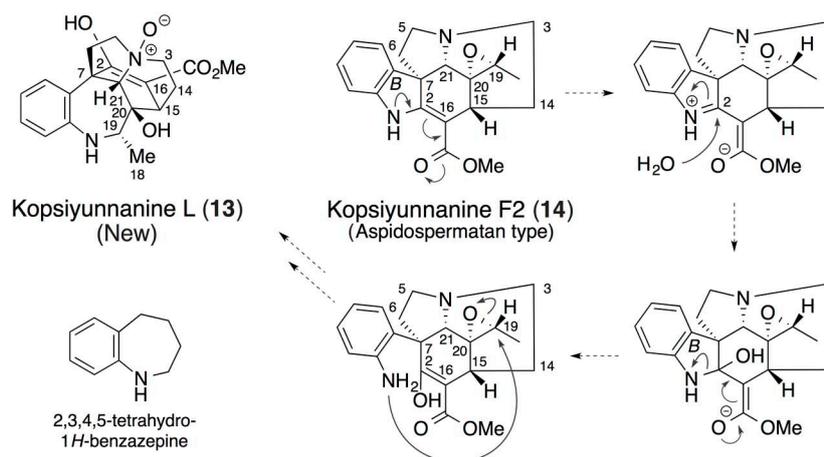


Fig. 5. Structure and possible biogenetic route of kopsiyunnanine L (13)

Kopsiyunnanine M (15) は、Aspidospermatan-*Strychnos* 型のビスインドールアルカロイドで、それぞれのモノマーユニットがシクロヘキセン環で結合した構造を有する²⁾ (Fig. 6)。生合成的には、同じ植物に含有される Aspidospermatan 型の stemmadenine (16) と *Strychnos* 型の melodinine C (17) よりそれぞれ誘導されるアミノジェン 18 とピリドン 19 が Diels-Alder 反応を起こすことによって生成すると考えられる。

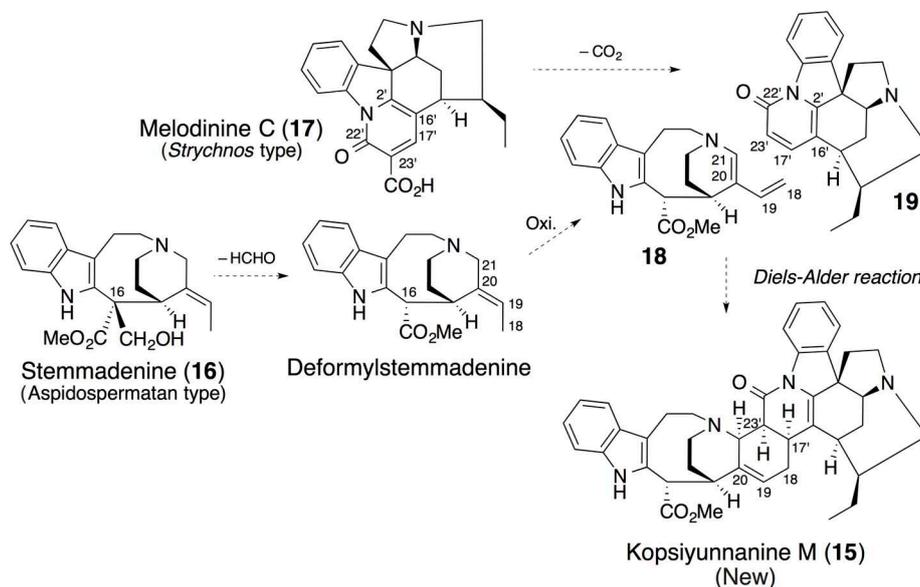


Fig. 6. Structure and possible biogenetic route of kopsiyunnanine M (15)

Andranginine (20) は、hexahydroquinoline 環と tetrahydroazepine 環が縮環した特異な構造を有するアルカロイドであり、これまでにキョウチクトウ科 *Craspidospermum verticillatum* よりラセミ体としての単離が報告されていた³⁾ (Fig. 7)。しかし、今回 *K. arborea* より単離した 20 は旋光性 ($[\alpha]_D^{20} -24.3$ (c 0.1, CHCl₃)) を示し、光学活性体で存在することが明らかとなった。そこで、光学活性な 20 の絶対立体配置を決定するため、不斉全合成を行った⁴⁾。20 の

C16位とC21位の不斉中心はジアステレオ選択的な分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応により構築することとした。アミノジエン **21** より炭素鎖の導入を経てアルデヒド **22** を合成し、続いてこれを不斉 Morita-Baylis-Hillman 反応に付したところ、*R*体のエステル **23** を 98% *ee* で得ることができた。メチルエステルとした後、benzoate **24** へと誘導し、ここで再結晶により光学純度を 99%以上に向上させた。得られた **24** を分子内 Diels-Alder 反応に付し、三環性の *endo* 成績体である **25** (主成績体) と **26** を得た。**25** の *p*-nitrobenzoyl 基を除去し、生じたアルコールを酸化してケトン **27** へと導き、phenylhydrazine との縮合反応により hydrazone amide **28** を得た。続いてアミドの選択的な還元と二級アミンの benzyl 保護により **29** に導いた後、Fischer インドール合成を行い、得られたインドール化合物 **30** の脱保護を行うことで、(+)-**20** の不斉全合成を達成した。合成した (+)-**20** は旋光度を除いて各種スペクトルが天然物のものと一致した。合成した (+)-**20** (97% *ee*) と天然物の旋光度を比較したところ、*K. arborea* より単離した **20** は、(16*R*, 21*S*)-(−)-(+)−体：(16*S*, 21*R*)-(+)−体 = 62 : 38 の鏡像体の混合物であることがわかった。

現在、更なるアルカロイドの探索と他の *Kopsia* アルカロイド類の不斉全合成、得られたアルカロイド類の生物活性評価を検討中である。

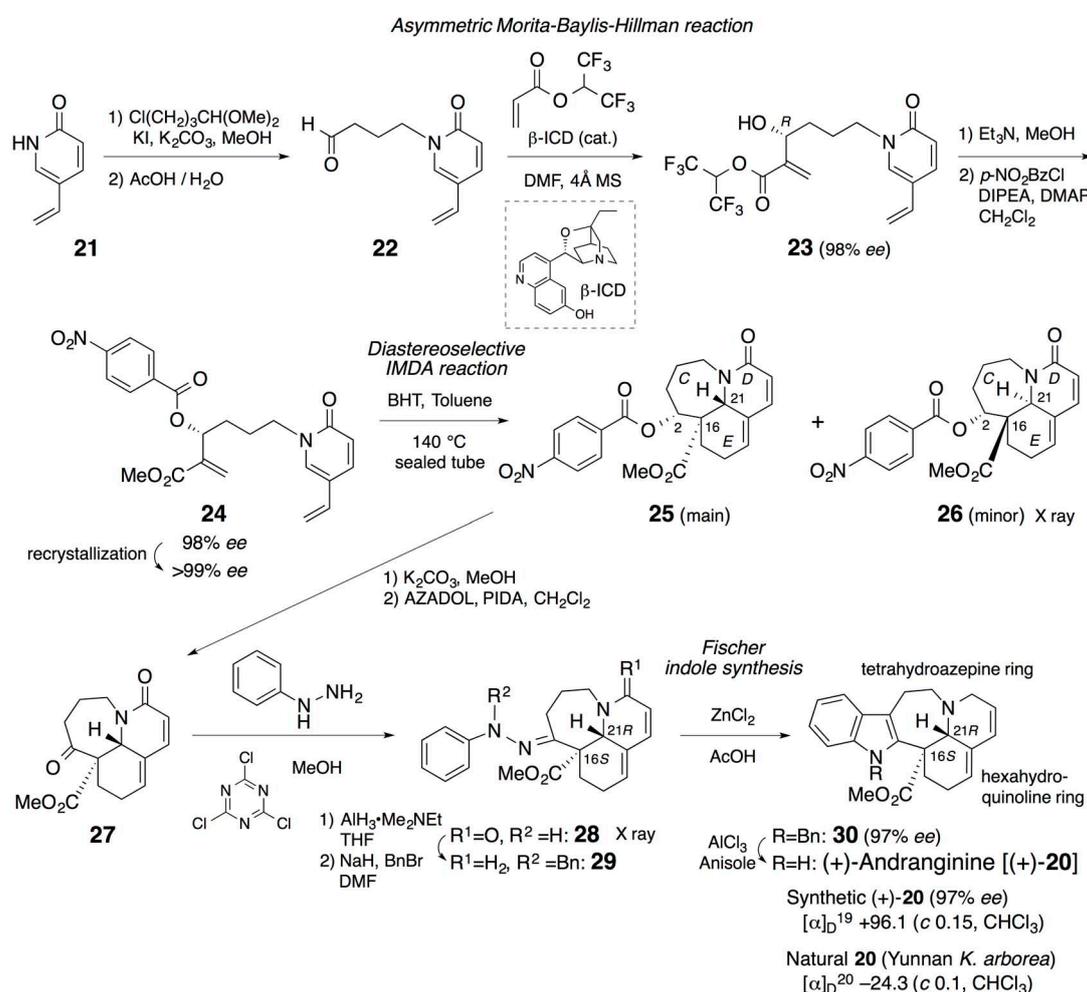


Fig. 7. Asymmetric total synthesis of (+)-andranginine (**20**)

本稿を終えるにあたり、本研究を御支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Tokuda R, Okamoto Y, Koyama T, Kogure N, Kitajima M, Takayama H. Asymmetric total synthesis of kopsiyunnanine K, a monoterpenoid indole alkaloid with a rearranged skeleton. *Org. Lett.* 2016;18(14): 3490-3. doi: 10.1021/acs.orglett.6b01704.
- 2) Kitajima M, Nakazawa M, Wu Y, Kogure N, Zhang R, Takayama H. Kopsiyunnanines L and M, Strychnos-related monoterpenoid indole alkaloids from Yunnan *Kopsia arborea*. *Tetrahedron* 2016;72(42):6692-6. doi: 10.1016/j.tet.2016.08.082.
- 3) Kan-Fan C, Massiot G, Ahond A, Das B C, Husson H-P, Potier P, Scott A I, Wei C-C. Structure and biogenetic-type synthesis of andranginine. Indole alkaloid of a new type. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1974;(5):164-5. doi: 10.1039/c39740000164.
- 4) Tooriyama S, Mimori Y, Wu Y, Kogure N, Kitajima M, Takayama H. Asymmetric total synthesis of pentacyclic indole alkaloid andranginine and absolute configuration of natural product isolated from *Kopsia arborea*. *Org. Lett.* 2017;19(10):2722-5. doi: 10.1021/acs.orglett.7b01076.