HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ピロリジノインドリンの触媒的二量化法の開発と天然物立体化学の系統的改変［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	和田, 光弘
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11476号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55731
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Mitsuhiro_Wada_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　氏名　和田　光弘

学 位 論 文 題 名

ピロリジノインドリンの触媒的二量化法の開発と天然物立体化学の系統的改変

多くの生理活性天然物では sp^3 炭素含有率が高く、多環性の骨格に複数の官能基がそれぞれ固有の空間配置で提示されている。天然物のように標的生体高分子と多点相互作用して特異的に結合し、機能制御する化合物群を自在に設計・合成できれば、副作用を低減した医薬品･農薬をより合理的に開発できる可能性がある。本研究では、天然物の立体化学を系統的に改変する合成化学的アプローチにより、生理活性分子の探索資源の創出を検討した。二量体型天然物 WIN 64821 (**1**)をモチーフとして立体化学を改変し、同一分子量を持ちながら三次元構造を多様化した天然物とそのアナログを合成するプロセスを開発した。

第一章では研究背景と研究方針について記載した。第二章ではピロリジノインドリン単量体の触媒的二量化反応の開発と、これを鍵工程とする天然物 **1**、chimonanthine / folicanthine 類の合成を記述した（図１）。第三章では、**1** の立体化学を改変した非天然型アルカロイド群の系統的合成と癌細胞増殖阻害活性試験における構造活性相関についてまとめた。

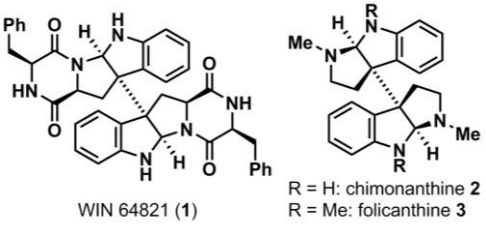

図 1　ビスピロリジノインドリン天然物群

第二章では、ニッケル触媒によるピロリジノインドリンの二量化反応を開発した。ビスピロリジノインドリン骨格を有する天然物群はその特異な構造と顕著な生理活性から注目を集めてきた。特に、2007 年に Movassaghi らが化学量論量の 1 価のコバルト錯体を用いてピロリジノインドリン臭化物の還元的二量化を報告すると、この手法を鍵工程として **1** やその類縁化合物の全合成が相次いで報告された。申請者らは、ピロリジノインドリン単量体を触媒的に二量化する独自の手法の開発に取り組んだ（図２）。二価のニッケル水和物と二座ホスフィン配位子を用いると第三級臭化アルキルとしたピロリジノインドリン単量体 **4** を触媒的に二量化できることを見出し、触媒を最適化した。ヨウ化ニッケル六水和物にジフェニルホスフィノエタン（DPPE）を配位させた触媒を用い、マンガンを還元剤として室温で撹拌する温和な反応条件で、臭化物 **4** から所望の二量体 **5** を 70-75%の収率で得ることができた。ジアステレオマー**6** にも上記最適化条件は適用可能であり、二量体 **7** が主生成物として得られたが、収率は 42%にとどまった。また、同一条件でのトリプタミン誘導体 *rac*-**8** の二量化では、単量体の還元や環開裂が競争し、二量化の効率は大幅に低下した。触媒を塩化ニッケル六水和物／ジフェニルホスフィノベンゼン（DPPBz）に変更し、室温以下で反応させる条件を採用することで、主生成物として C_2/*meso* 二量体　**9 / 10**　を 50-55%の収率で得ることができた。このように、トリプタミン誘導体 *rac*-**8** の二量化にも成功し、本触媒的二量化反応が基質の反応性の違いに柔軟に適応できることを示した。

得られた二量体 **7** にフェニルアラニンを縮合してジケトピペラジンを構築し、WIN 64821 (**1**) を全合成した（L-トリプトファンから 9 工程)。また、トリプタミン誘導体 **9** に対してカルバメートの除去やメチル基への変換を行い、C_2 対称天然物 chimonanthine **2** と folicanthine **3** を全合成した（トリプタミンから 5-6 工程)。同様に *meso*-**10** から *meso* 対称な chimonanthine **11** と folicanthine **12** を全合成した。ニッケル触媒によるピロリジノインドリン臭化物の還元的二量化を鍵工程として、ビスピロリジノインドリン天然物群の全合成を達成することができた。

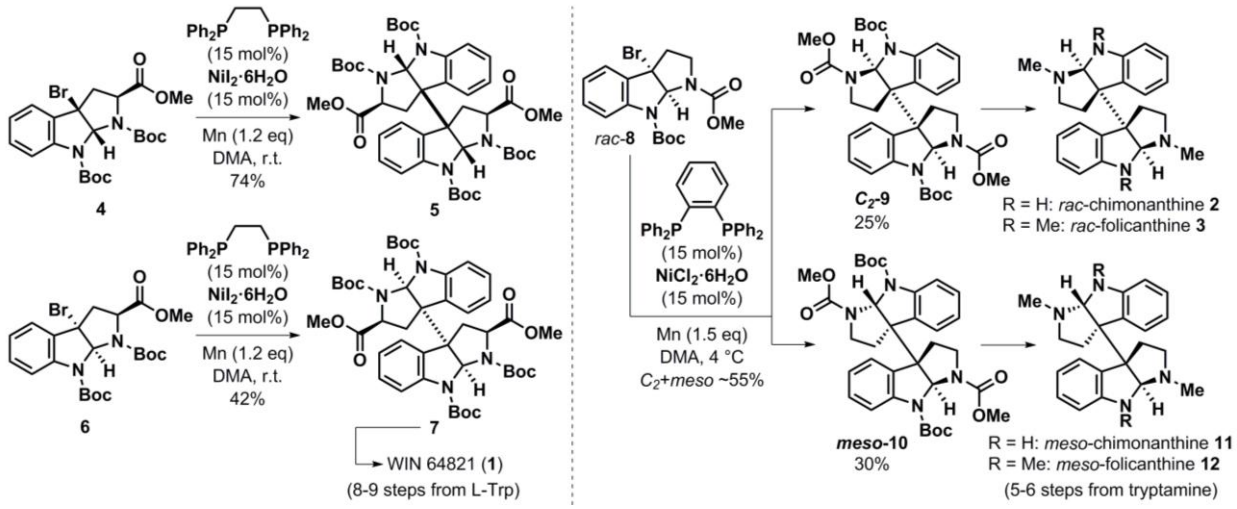

図 2　ニッケル触媒によるピロリジノインドリンの二量化反応と天然物群の全合成

第三章では、WIN 64821 (**1**) の立体化学を系統的に改変したアナログ群を合成し、その生理活性を評価した。二量体 **5** に対してメチルエステルの立体化学の改変と L/D-フェニルアラニンの連結の組み合わせより、四種類の立体異性体 ***ent*-1, 13, 14, 15** を系統的に合成した（図３）。ヒト結腸癌細胞の一つである HCT116 細胞を用い ***ent*-1, 13, 14, 15** の癌細胞増殖阻害活性を評価したところ、4 種の立体異性体のうちで **13** のみが微弱な活性を示した（50%阻害濃度:　IC_{50} = 49.8 μM）。次に **13** と同一の立体化学を有し、ジケトピペラジン環を持たない **16** の活性を評価した。興味深いことに **16** は、**13** を凌ぐ強力な阻害活性 (IC_{50} = 3.03 μM) を発現した。次に、ヒット化合物 **16** における三箇所の立体化学を系統的に改変したアナログ群の構造活性相関から、**16** の立体化学が活性発現に必須であることが強く示唆された。**16** のアミノ酸側鎖やエステル、カルバメートを改変したアナログ群を合成し、**16** の癌細胞増殖阻害活性に重要なファルマコフォアをかなりの精度で絞り込むことに成功した。標識を連結した分子プローブの設計や制癌活性を更に向上させたリード化合物の創製につながる重要な知見を蓄積することができた。

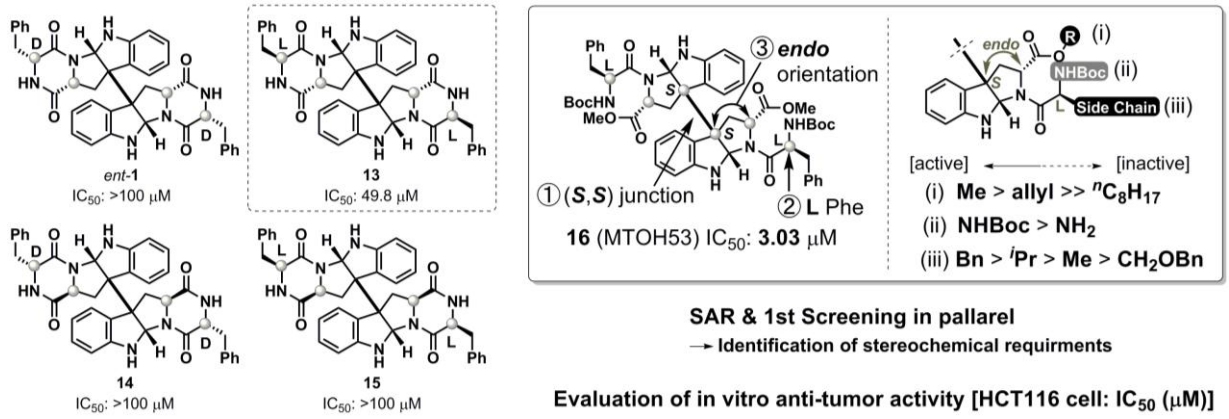

図 3　同一分子量で立体化学が異なる非天然型アルカロイド群の系統的合成と活性発現に必要な構造要因の把握

ニッケル触媒により隣接四級炭素を構築してピロリジノインドリン骨格を二量化する手法を開発し、その適用範囲を調査した。ビスピロリジノインドリン骨格を有する WIN 64821, chimonanthine / folicanthine 類を全合成するとともに、二カ所の立体化学や骨格を改変した四系統の化合物群を合成した。実際に、有望な *In Vitro* 制癌活性を発現するリード化合物 **16** を創製し、活性発現に立体化学が重要な役割を担うことを見出した。このように、天然物の立体化学や骨格を改変するアプローチにより、生理活性物質の探索が可能であり、ファルマコフォアの三次元構造を規定する立体化学を絞り込むことができることを実証した。