

所属	薬学部	氏名	田邊元三
----	-----	----	------

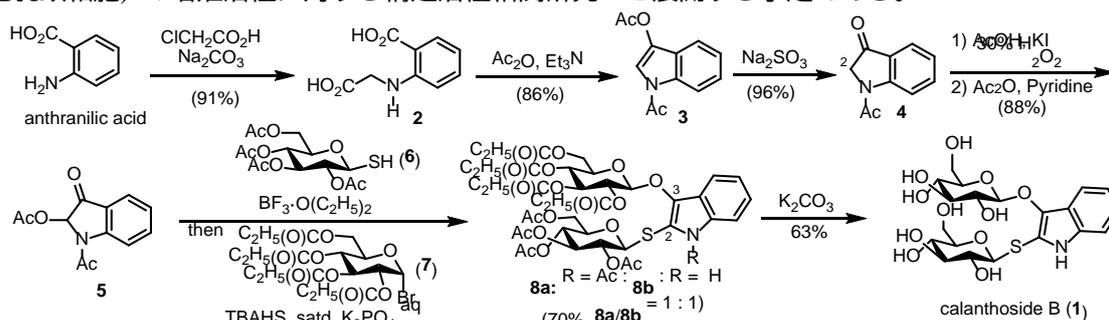
課題名	天然資源由来新規アンチエイジングシズ, calanthoside の全合成および構造活性相関研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	石川文洋	薬学部	講師
	高島克輝	薬学部	助教

## 研究概要

エビネの根茎から単離された 2-スルファニル-3-ヒドロキシインドール *S,O*-配糖体 Calanthoside B (1) は、ヒト毛乳頭細胞増殖促進試験において強力な細胞増殖作用を示し、その活性強度はミノキシジルを凌駕することから、新規 AGA (Androgenetic Alopecia: 男性型脱毛症) 治療薬への応用が期待されている。しかし、天然のエビネから 1 は極微量しか得られないことから、化学合成による供給が必要とされている。そこで今回我々は、2-アセトキシインドリン体 (5) へのワンポット *S,O*-グリコシド結合形成反応を鍵反応として、1 の初の全合成に挑戦した。

## 研究成果

アントラニル酸からジカルボン酸 (2) を経由しインドキシル誘導体 (3) へと導いた。その後、3 の *O*-アシル基を選択的に脱保護し、3-インドリン体 (4) を得た後、4 の 2 位炭素の *C-H* アセトキシ化反応を行い、2-アセトキシインドリン体 (5) を合成した。引き続き、5 のワンポット *S,O*-グリコシド結合形成反応の条件を精査した結果、ルイス酸存在下で 5 を チオグルコースユニット (6) とカップリングさせた後、塩基性条件下でグルコース臭素体 (7) とエノールグリコシル化することで目的のビスデスモシド体 (8a) および (8b) を混合物として得ることに成功した。最後に、8 のアシル基を脱保護し、1 の全合成を達成した。また、本合成の鍵反応であるワンポット *S,O*-グリコシド結合形成反応の基質適用範囲を精査したところ、(6) および (7) に異なる糖を用いても反応が優位に進行することが判明した。今後は本鍵反応を拡張して誘導体合成を行い、HFDPC (Human Follicle Dermal Papilla Cells: 人毛乳頭細胞) の増殖活性に対する構造活性相関研究へと展開する予定である。



## 研究発表

## 【原著論文】

- Takashima K, Okada T, Kato A, Yamasaki Y, Sugouchi T, Akanuma S, Kubo Y, Hosoya K, Morita H, Ito T, Kodama T, Tanabe G, Toyooka N : Divergent Synthesis of Decahydroquinoline-Type Poison-Frog Alkaloids. *ChemistrySelect*, **2022**, 7, e202104533.
- Kim, W. E, Ishikawa F, Re R. N, Suzuki T, Dohmae N, Kakeya H, Tanabe G, Burkart M. D : **Developing crosslinkers specific for epimerization domain in initiation modules to evaluate mechanism.** *RSC Chem. Biol.*, **2022**, 3, 312-319.
- Okada T, Wu N, Takashima K, Ishimura J, Morita H, Ito T, Kodama T, Yamasaki Y, Akanuma S, Kubo Y, Hosoya K, Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T, Shimizu T, Sakai H, Dwoskin L. P, Hussaini S. R, Saporito R. A, Toyooka N : Total Synthesis of Decahydroquinoline Poison Frog Alkaloids *ent-cis*-195A and *cis*-211A. *Molecules*, **2021** 26, 7529-7529.
- Ishikawa F, Konno S, Takashima K, Kakeya H, Tanabe G : **Inhibition of efflux pumps aids small-molecule probe-based fluorescence labeling and imaging in the Gram-negative bacteria *Escherichia coli*.** *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 8906-8911.

- 5 Ishikawa F, Konno S, Uchida C, Suzuki T, Takashima K, Dohmae N, Kakeya H, Tanabe G : **Chemoproteomics profiling of surfactin-producing nonribosomal peptide synthetases in living bacterial cells.**  
*Cell Chem Biol.*, **2021**, 29, 145-156.
- 6 Morikawa T, Ninomiya K, Tanabe G, Matsuda H, Yoshikawa M, Muraoka O : **A review of antidiabetic active thiosugar sulfoniums, salacinol and neokotalanol, from plants of the genus Salacia.**  
*J. Nat. Med.*, **2021**, 75, 449-466.

#### 【学会発表】

- 1 石川文洋、今野翔、内田千晴、鈴木健裕、高島克輝、堂前直、掛谷秀昭、田邊元三  
細胞内での非リボソームペプチド合成酵素の選択的ケミカルラベリングおよび分解過程の発見  
日本薬学会第 142 年会 2022 年 3 月
- 2 石川文洋: 非リボソームペプチド合成酵素の選択的ケミカルラベリングと応用  
第 90 回有機化学研究会 (白鷺セミナー)  
大阪府立大学 2021 年 12 月 (招待あり)
- 3 石川文洋  
Activity-based protein profiling of non-ribosomal peptide synthetases Pacificchem 2021 Reactivity and Mechanism in Chemical and Synthetic Biology (#374)  
Mechanism in Activity-based Protein Profiling, Enzyme Engineering and the Development of Imaging. 2021 年 12 月 (招待あり)
- 4 Fumihito Ishikawa, Maya Nohara, Natsuki Miyano, Kana Kinoshita, Hinano Kitayama, Katsuki Takashima, Genzoh Tanabe  
BROAD SUBSTRATE TOLERANCE OF AN ENGINEERED ARYL ACID ADENYLATION DOMAIN WITH AN ENLARGED SUBSTRATE BINDING SITE  
第 58 回ペプチド討論会 2021 年 10 月
- 5 宮野夏妃、石川文洋、木下佳奈、北山陽菜乃、高島克輝、田邊元三  
人工アデニル化酵素を活用したエンテロバクチン誘導体の試験管内生合成研究  
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 6 大西利奈、石川文洋、内田千晴、正林直人、高島克輝、田邊元三  
基質タンパク質ラベル化技術に基づく原核生物タンパク質分解装置 ClpP の動作原理の解明研究  
第 71 回日本薬学会関西支部 (オンライン), 2021 年 10 月
- 7 和田翔、高島克輝、丸本真輔、石川文洋、田邊元三  
キサントン配糖体 Mangiferin の全合成研究  
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 8 高島克輝、林紗也子、山田沙也、石川文洋、丸本真輔、田邊元三  
アーユルバーダ天然薬物 “サラシア” 由来  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 Neokotalanol の第二世代合成研究  
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 9 中塚華蓮、高崎輝恒、濱田耕造、佐藤亮介、高島克輝、田邊元三、鎌田春彦、杉浦麗子  
Acremomannolipin A による細胞死誘導機構における CaMK の関わり  
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 10 高島克輝、林紗也子、山田沙也、石川文洋、丸本真輔、田邊元三  
アーユルバーダ天然薬物 neokotalanol の第二世代合成研究  
第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム 2021 年 10 月
- 11 寺町美優、高島克輝、白戸美希、丸本真輔、石川文洋、森川敏生、田邊元三  
4,5-ジデヒドロアボルフィン型アルカロイドの合成およびメラニン形成阻害活性評価  
第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム 2021 年 10 月
- 12 高島克輝、石川文洋、丸本真輔、田邊元三  
アーユルバーダ天然薬物 “サラシア” 由来  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の全合成  
第 49 回複素環化学討論会 2021 年 10 月
- 13 寺町美優、高島克輝、白戸美希、丸本真輔、石川文洋、森川敏生、田邊元三  
アボルフィン型およびベンジルイソキノリン型アルカロイドのメラニン形成阻害活性評価  
第 49 回複素環化学討論会 2021 年 10 月
- 14 石川文洋、今野翔、内田千晴、鈴木健裕、高島克輝、堂前直、掛谷秀昭、田邊元三  
細胞内での非リボソームペプチド合成酵素の選択的ケミカルラベリング  
第 15 回バイオ関連化学シンポジウム 2021 年 9 月
- 15 浅井しほり、中屋祥大、高西潤、恒松雄太、石川文洋、田邊元三、磯谷智輝、早川一郎、坂倉彰、渡辺賢二  
キノコ由来子実体形成促進分子 coprinoferrin の生合成解明  
日本生薬学会第 67 回年会 2021 年 9 月
- 16 石川文洋  
蛋白質ラベル化に基づくペプチド系天然物生合成のケミカルバイオロジー研究  
第 41 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」2021 年 8 月 (招待あり)