

令和3年5月17日	発表者 水谷 秀輝
【Journal】 <i>ACS Agric. Sci. Technol.</i> 2021 , XXX, XXX-XXX	
【Title】 Design, synthesis, antiviral activity, and SARs of phenanthroquinolizidine alkaloid derivatives	
【Affiliation & Authors】 Nankai University Bo Su, Chunlong Cai, Yongqiang Li, Qingmin Wang.	
【Abstract】 タバコモザイクウイルス (TMV) は、トマトやタバコなど主にナス科の植物に感染する RNA ウィルスであり、感染した植物に成長の鈍化、枯死を誘発する。抗 TMV 剤として用いられている ribavirin (IC ₅₀ = 200 μM, <i>in vivo</i>) および ningnanmycin (IC ₅₀ = 42.2 μM, <i>in vivo</i>) は、いずれも TMV 阻害活性が弱く、大量使用による環境への負荷が課題となっている。そのため、より強力な抗 TMV 剤が求められている。(R)-Antofine は、キョウチクトウ科の <i>cynanchum komarovii</i> から単離されたフェナントロインドリジジン骨格を有するアルカロイドであり、TMV に対する優れた阻害効果 (100 μg/mL で 55% 阻害, <i>in vivo</i>) を示す。一方で、フェナントロキノリジジン骨格を持つ (R)-cryptopleurine は、詳しい SAR 研究がされておらず、新たな抗 TMV 剤となる可能性がある。先行研究において、(R)-antofine は 5 員環性構造および 14a 置換基のコンフォメーションが活性に影響することが知られている。そのため本研究では、(R)-cryptopleurine の開環誘導体 2-7 および 14a- <i>H</i> 置換体 8-13 を合成した。開環体 2 は、既知の方法で合成した臭化フェナントリルを、Boc 保護されたピリミジン-2-カルボン酸エステルでアルキル化して合成した。さらに、化合物 2 の脱保護により化合物 3 を得た後、ピペリジン部位の NH に種々の置換基を導入し、化合物 4-6 を得た。また、化合物 2 のエステルの還元により化合物 7 を得た。14a- <i>H</i> 置換体 8 は、化合物 2 から Pictet-Spengler 環化により合成した。さらに、化合物 8 のエステルの還元により化合物 9 を得た後、化合物 9 のアルコールをエステル化し化合物 10 および 11 を得た。また、化合物 9 の Swern 酸化によりアルデヒド体 12 を得た。さらに化合物 12 から、オキシム体 13 および 14 、ヒドラゾン体 15 を得た。得られた化合物 2-15 と、(R)-cryptopleurine の抗 TMV 活性は、TMV に感染したタバコに対する抗ウイルス活性 (<i>in vitro</i>) で評価した。また、 <i>in vivo</i> では、タバコに対し、化合物による TMV 感染からの保護効果、TMV の不活化効果および TMV 感染したタバコの治療効果を評価した。評価結果より、すべての化合物で ribavirin よりも優れた効果がみられた。さらに、化合物 9 、 12 、 13 は、ningnanmycin 以上の抗 TMV 活性を示した。開環誘導体 2-7 は、14a- <i>H</i> 置換体 8-13 と比較して活性が減弱した。また、14a- <i>H</i> 置換体では、構造中に sp ² 炭素もしくは水素結合供与性置換基が存在する化合物 9 、 12 、 13 、 15 が強活性を示した。そのため、(R)-cryptopleurine 誘導体についても、(R)-antofine と同様に 5 員環構造および 14a-置換基が抗 TMV 活性に影響すること示された。以上より、フェナントロキノリジジンアルカロイドは、今後さらなる構造最適化により、強力な抗 TMV 剤となることが期待される。	