

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03117

研究課題名(和文) 多能性中間体を活用した天然物類似化合物群の骨格多様化合成

研究課題名(英文) Concise Synthesis and Skeletal Diversification of Natural Products and their Variants Employing a Multipotent Intermediate.

研究代表者

大栗 博毅 (OGURI, HIROKI)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80311546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：電子求引性のカルボニル基を3位に共役させる分子設計で、繊細な1,6-DHPを安定化した。シアノメチル化やアリル化を位置・立体選択的に進行させ、高度に官能化されたピペリジン誘導体を合成した。次に、6位に置換基を導入し、DHPの不均化を抑制した基質を設計した。プレンステッド酸触媒で活性化し、ハリシクラミン類とほぼ同一の部分構造を持つ二量体を効率的に構築する生合成模倣型合成法を開発した。亜鉛(II)トリフラートでアルキンを活性化し、インドールとの分子内反応で三系統のアルカロイド骨格を作り分ける方法を開発した。一連の環化反応がt-BuOH中で加速される興味深い溶媒効果を見出した。

研究成果の概要(英文)：Exploiting a carbonyl group installed at the C3 position of the 1,6-dihydropyridine (DHP) system, we devised a strategy for cyanomethylation at C2/C6 and subsequent divergent installation of an allyl group at C3/C5 in a highly regio- and stereo-controlled manner. Installation of the gem-dimethyl groups at C6 positions could inhibit disproportionation and allowed region-controlled dimerization gaining a concise access to a halicyclamine-type skeleton. Intramolecular hydroarylations of N-propargylated tetrahydrocarbolines were efficiently mediated by Zn(OTf)₂. We systematically implemented divergent annulations involving two kinds of ring-expansion reactions and spirocyclizations that efficiently generated three distinct alkaloidal scaffolds. Furthermore, we found intriguing solvent effects of t-BuOH.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アルカロイド 骨格多様化合成 多能性中間体 ジヒドロピリジン 生合成模倣合成

1. 研究開始当初の背景

コンビナトリアル化学は、多種類の化合物群の供給を可能とした。しかし、 sp^2 炭素含有率の高い平板なヘテロ芳香環同士のアミド縮合やクロスカップリングが多用されるので、三次元的な構造のバリエーションは限定的である。一方、複数の sp^3 不斉炭素で構成される天然物や生体高分子は複雑な凹凸を持つ分子表面を提示し、特異的な分子間相互作用により生命現象を司る情報伝達を制御する。精緻な天然物群と従前の化合物ライブラリーとの構造特性のギャップを改善し、三次元構造の多様性に富んだ化合物群を低コストで創製する手法が模索されている。

近年申請者らは、天然物ならではの優れた生体制御機能を合成化学的に拡張するアプローチとして、“骨格多様化合成”を提案・具現化し、体系化に取り組んでいる(*JACS* 2011, *Chem. Commun.* 2010, 2013 等)。生合成経路を模倣して多環性のアルカロイド群を創出する“骨格多様化合成”に成功した(*Nature Chem.* 2014)。短寿命の生合成中間体を安定化した多能性中間体を設計し、5種類のアлкаロイド骨格の作り分けを実現した。植物が産生する3系統のテルペンインドールアルカロイドの全合成も達成し、本手法の効率と柔軟な拡張性を実証した。複雑なアルカロイドの構造を簡略化せずに、分子骨格・立体化学や活性発現に重要な官能基を多様化した化合物群を僅か6-9工程で合成できるようになった。

2. 研究の目的

生合成経路の分岐点に存在する鍵中間体に着目し、骨格の多様化・官能基導入・不斉合成を実現する本合成戦略は、他の天然物群にも適応できる一般性を持つ。本研究では、多能性中間体としてジヒドロピリジン(DHP)に着目している。DHPに潜在する多彩な反応性を合理的に引き出し、ピペリジン型アルカロイド骨格群を系統的に構築する迅速合成プロセスを実現する。

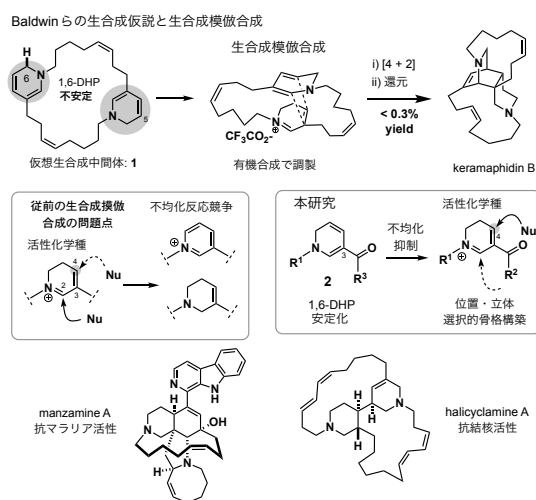
(1) 多置換ジヒドロピリジン(DHP)・ピペリジンの系統的合成

一般に容易に酸化される DHP を確実に取

扱うため、3位に電子吸引性のカルボニル基を共役させた 1,6-DHP を多能性中間体として設計した。C2,C4 位の求電子性と C3,C5 位の求核性を引き出し、環状付加や DHP 二量化を検討する。また、C6 位を二電子/一電子酸化等で活性化し、ピリジニウムイオン、1,3-双極子やラジカル種を活用した新しい骨格形成法を開発する。

(2) 多能性中間体を活用したピペリジンアルカロイド群の骨格多様化合成

マンザミンAに代表される一連の海産アルカロイドは、最も骨格の多様性に富んだ生理活性天然物群の一つである。Baldwin, Marazano らは、単純な構築ブロックから、1,6-DHP 環で構成される中間体を經由する生合成仮説を提唱している。1,6-DHP の5位プロトン化で生成するジヒドロピリジニウムイオン種を共通の活性種として、ジエンとの環状付加やエナミンとの反応で複雑な縮環骨格が形成される。



実際 Baldwin らは、有機合成した仮想生合成中間体 1 の分子内環状付加とイミニウム塩の還元でケラマフィジン型骨格を得ている。但し、DHP 環の不均化を経て還元されたテトラヒドロピリジンが主生成物であり、所望のケラマフィジン型骨格の収率は 0.3%以下となっている。

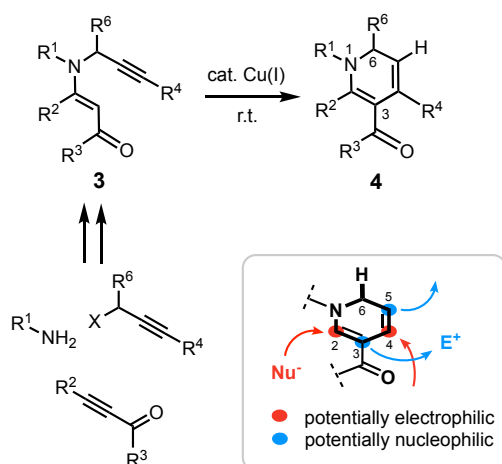
本研究では、DHP 環の 3 位にカルボニル基を共役させた多能性中間体 2 を設計することで、(i) 基質 DHP 環部の安定性向上、(ii) 活性種の C4 位での求電子性向上、(iii) π 電子

密度の合理的改変、(iv) ルイス酸や不斉触媒等の活用による位置・立体・エナンチオ選択性の制御等を目論んだ。DHP 環ならではの反応特性を把握し、ピペリジンの縮環様式が異なる天然・非天然型アルカロイド骨格群を短工程で系統的につくり分ける骨格多様化合成プロセスを開発する。

3. 研究の方法

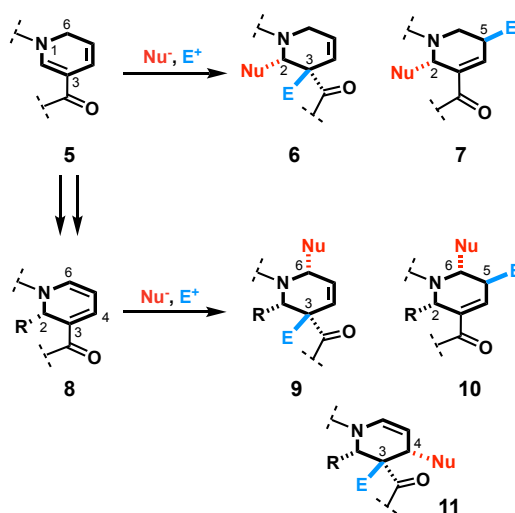
(1) 多置換ジヒドロピリジン(DHP)・ピペリジンの系統的合成

酸化されやすく不安定なジヒドロピリジン(DHP)を確実に取扱うため、電子吸引性のカルボニル基を3位に共役させた1,6-DHP **4**を多能性中間体として設計した。アミンと二種類の構築ブロックを簡便に連結し、様々なR¹-R⁴, R⁶を有する環化前駆体 **3**を合成する。当研究室で開発したカチオン性銅触媒による6-*endo*環化法を発展させ、温和な条件で繊細な1,6-DHP **4**を合成する。環化条件を最適化し、N1, C2, C3, C4, C6位に種々の置換基を導入した基質群での適用範囲を調査する。重水素標識基質での変換により推定反応機構を提案する。更に、2位に置換基/水素を導入しつつ、共役ジエンを異性化させた、1,2-DHP環を確実に合成する手法を開発する。1,2-/1,6-DHPを系統的に構築する一般性の高い合成手法を確立する。C2, C4位の求電子性とC3, C5位の求核性を合理的に引き出し、多置換ジヒドロピリジン・テトラヒドロピリジンを系統的に合成する。



本研究では、1,6-DHP **5**のC3位に共役したカルボニル基をルイス酸等で活性化し、C2

とC3位の反応性を顕在化させるアプローチを採用した。これにより、C2とC3位へそれぞれ求核剤、求電子剤を効率的に導入できるはずである(**5** → **6**)。反応の位置・立体選択性を制御し、官能基を導入したテトラヒドロピリジン **6, 7**を簡便に合成する。次に、置換基をC2位へ予め導入し、共役ジエンの位置が異なる1,2-DHP **8**へもほぼ同様の変換反応を適用する。



求核剤や求電子剤の位置・立体選択性を制御し、複数の置換基を導入した多官能性テトラヒドロピリジン **9-11**を柔軟に作り分けるプロセスを開発する。国内共同研究で抗感染症活性を評価し、医薬品のリード化合物を探索する。

(2) ジヒドロピリジン(DHP)の二量化による骨格多様化合成

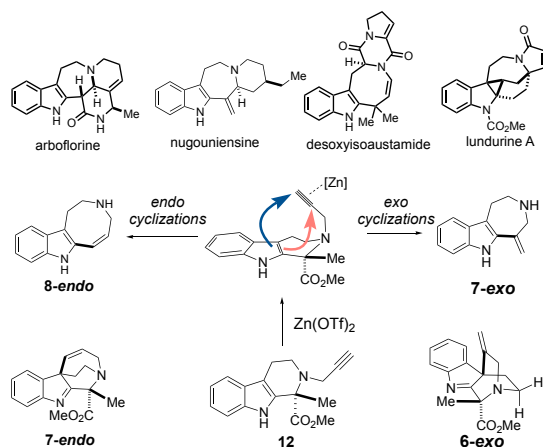
二つの含窒素6員環を有するマンザミンアルカロイド類は、強力な生理活性を発現する。ケラマフィジン **B**の生合成経路として、二つのジヒドロピリジン(DHP)環同士の分子内Diels-Alder型反応で縮環骨格が形成される仮説が提唱されている。ハリシクラミン **A**においても、1,6-DHP環部位が異なる形式で二量化する生合成仮説が提案されている。生合成を模倣した従前の合成研究では、DHP環6位からのヒドリドシフトが競争し、不均化反応が優先する問題点があった。本研究では、1,6-DHPの3位に電子吸引基を共役させ、6位にジメチル基を導入した基質を設計し、ヒドリドシフトを伴うDHPの不均化反応を抑制した。フラスコ内でDHP二量化を進行

させる生合成類似のアプローチで、骨格の異なるアルカロイドの作り分けを検討した。

(3) アルキンの活性化によるインドールアルカロイドの骨格多様化合成

インドールに中員環が縮環した骨格は、強力な多彩な生物活性を示すインドールアルカロイドに共通して見出される構造モチーフである。多環性アルカロイド群を創出する骨格多様化合成プロセスの開発 (*Nature Chem.* 2014) の途上で、亜鉛(II)によりアルキンが活性化され、インドールとの分子内反応で7/8員環が形成される予想外の実験結果を見出していた。

本研究では、亜鉛(II)によるアルキン活性化をトリガーとする分子内環化反応で、インドールアルカロイド骨格の作り分けを検討する。本系はインドール C2/C3 とアルキン内部/末端炭素が反応点となるので、基質 **12** から四系統の環化様式が想定される。触媒や反応条件を最適化し、基質の構造を系統的に改変するアプローチで、骨格の作り分けを検討する。関連性の深い研究として最近 Yu らは、*N*-プロパギル基を導入した β-テトラヒドロカルボリンを金(III)触媒で活性化して、8員環を形成させる手法を報告している (*J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 13290.)。

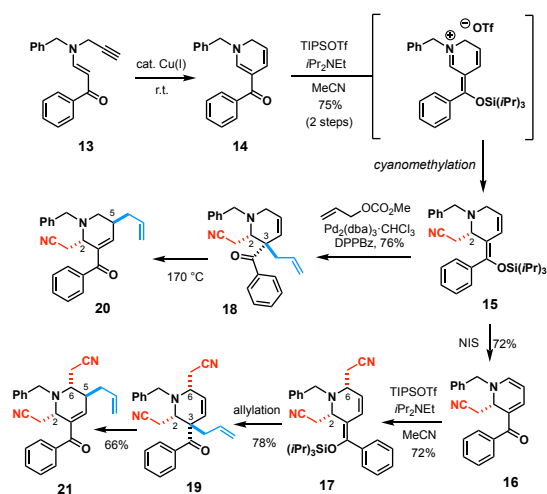


4. 研究成果

(1) 多置換ジヒドロピリジン(DHP)・ピペリジンの系統的合成

銅触媒によるエンイン **13** の 6-endo 環

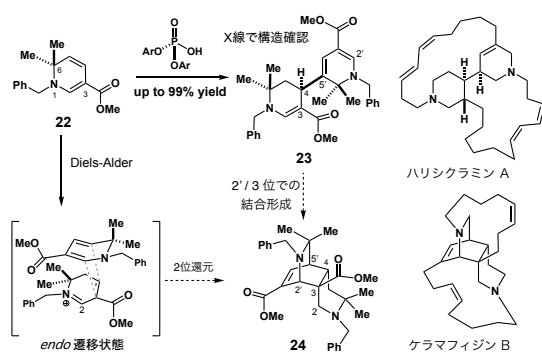
化により **1,6-DHP 14** を合成した。アセトニトリル中で **14** にシリルトリフラートを作用させると、2位がシアノメチル化された **15** が得られることを見出した。 **15** にNISを作用させ **1,2-DHP 16** へ変換した。 **16** に対しても同様にカルボニル基を活性化すると、6位をシアノメチル化した **17** を高ジアステレオ選択的に得ることができた。 Pd 触媒による **15, 17** のアリル化は位置・立体選択的に進行し、四級炭素を構築した **18, 19** がそれぞれ良好な収率で得られた。また、Cope 転位でアリル基を5位へ導入した **20, 21** を合成し、X線結晶構造解析で **21** の構造を決定した。このように、シアノメチル基とアリル基を導入したテトラヒドロピリジン **18-21** を作り分ける手法を開発した (*Bioorg. Med. Chem.* 2017)。更に、国立感染症研究所と共同で C 型肝炎ウイルス増殖阻害活性を評価した。シアノメチル基を有する化合物群の中で、 **16, 18** が阻害活性 [IC₅₀ 値 **16**: 11 μM, **18**: 15 μM] を発現することを見出した。



(2) ジヒドロピリジン(DHP)の二量化による骨格多様化合成

プロパギルアルコールから **3** 工程で DHP の前駆体となるエンインを合成した。銅触媒を用いる 6-endo 環化により **1,6-DHP 22** を効率的に合成した。反応溶液をそのまま銅触媒存在下で加熱するとハリシクラミン類とほぼ同一の部分構造を持つ二量体 **23** が中程度の収率で得られた。 **23** の X 線結晶構造解析から、位置選択的な二量化が 4 位と 5'

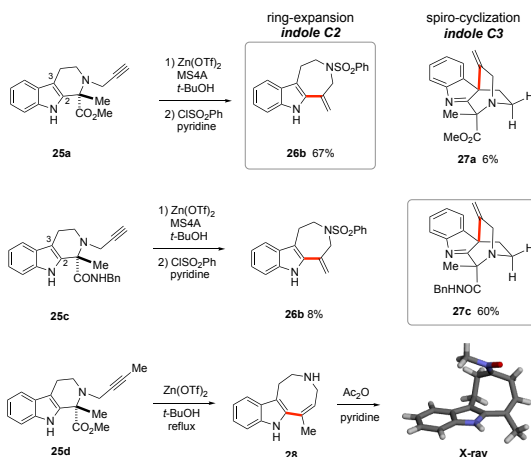
位で進行することを明らかにした。銅触媒の代わりにジフェニルリン酸を Brønsted 酸触媒とすると、収率が大幅に向上し、二量体 **23** を定量的に得ることに成功した。また、**23** の 5'位をプロトン化し、生じるイミニウムカチオンを分子内のエナミンで捕捉した後、更に還元するワンポット反応でケラマフィジン型骨格 **24** への変換を検討した。現時点では、**24** の生成は確認できていないが、酸で **24** を活性化し、加熱すると単量体 **22** が主生成物となった。この結果は、1,6-DHP の二量化 (**22** → **23**) が可逆反応であることを示唆している。



(3) 亜鉛(II)によるアルキン活性化を基盤とした骨格多様化合成

亜鉛(II)によるアルキン活性化をトリガーとする分子内環化反応で、インドールアルカロイド骨格の作り分けを検討した。環化前駆体 **25a** にアセトニトリル中で $Zn(OTf)_2$ を作用させると、金(III)の場合と異なり、7-*exo* 環化が進行し、**26b** が主に生成した(60%)。プロトン性溶媒である *t*-BuOH 中で本反応が加速される興味深い溶媒効果を見出した。また、環化前駆体のエステル置換基をベンジルアミンを連結したアミドに置き換えると (**25a**→**25c**)、インドール 3 位で 6-*exo* 環化が進行したスピロ型の **27c** が主生成物として得られた。更に、末端アルキンを内部アルキンへ改変した基質 **25d** に $Zn(OTf)_2$ を作用させると 8-*endo* 環化が進行した **28** が主生成物として得られた。二級アミンをアセチル化して得た誘導体の X 線結晶構造解析から生成物 **28** の構造を決定した。このように、基質の官能基や置換基の改変して分子内環化様式を制御し、縮環インドールアルカロイ

ド骨格を作りわけることに成功した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- Ryo Watanabe, Haruki Mizoguchi, Hideaki Oikawa, Hirofumi Ohashi, Koichi Watashi, and **Hiroki Oguri***
“Stereo-controlled synthesis of functionalized tetrahydropyridines based on the cyanomethylation of 1,6-dihydropyridines and generation of anti-hepatitis C virus agents”
Bioorg. Med. Chem. **2017**, *25*, 2851-2855.
Doi: 10.1016/j.bmc.2017.03.011.
査読有
- 溝口玄樹, **大栗博毅**
“生合成経路を模倣したインドールアルカロイド群の骨格多様化合成”
有機合成化学協会誌 総合論文 74巻, 9月号, 854-865頁(2016).
査読有
- Ryo Tanifuji, **Hiroki Oguri***, Kento Koketsu, Yuki Yoshinaga, Atsushi Minami, Hideaki Oikawa*
“Catalytic asymmetric synthesis of the common amino acid component in the biosynthesis of tetrahydroisoquinoline alkaloids”
Tetrahedron Lett. **2016** *57*, 623-626.
Doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.110
査読有
- Hiroki Oguri***
“Biomimetic assembly lines producing natural product analogs: Strategies from a versatile manifold to skeletally diverse scaffolds”
Chemical Record. **2016**, *16*, 652-666.
Doi.org/10.1002/tcr.201500213
査読有
- Haruki Mizoguchi, Ryo Watanabe, Shintaro Minami, Hideaki Oikawa, **Hiroki Oguri***
“Synthesis of multiply substituted 1,6-dihydropyridines through Cu(I)-catalyzed 6-*endo* cyclization”

Org. Biomol. Chem. **2015**, *13*, 5955–5963.
Doi: 10.1039/C5OB00356C
査読有

6. Takahiro Ugai, Atsushi Minami, Ryuya Fujii, Mizuki Tanaka, **Hiroki Oguri**, Katsuya Gomi, Hideaki Oikawa*
“Heterologous expression of highly reducing polyketide synthase involved in betaenone biosynthesis”
Chem. Commun. **2015**, *51*, 1878-1881.
Doi: 10.1039/C4CC09512J
査読有

[学会発表] (主な招待講演 計 11 件)

1. 多環式アルカロイド群のアセンブリーライン合成を目指して”
大栗博毅 (招待講演)
日本化学会 98 回春季年会 特別企画: 有機合成化学を起点とするものづくり戦略
2018.3.20. 日本大学理工学部 船橋キャンパス (船橋市 千葉)
2. Development of artificial assembly lines for natural products and their variants”
Hiroki Oguri (Invited)
The Second A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub
17.11.24. JINXI HOTEL Hangzhou, China
3. “Development of Chemical Assembly Lines for Skeletally Diverse Natural Products and Their Variants”
Hiroki Oguri (invited)
2017.3.18. “7th CCS-CSJ Young Chemists Forum 2017 - Frontier in Organic Synthesis toward Middle Molecular Strategy -” Keio University Hiyoshi Campus, Kanagawa, Japan
4. “Design and *de novo* synthesis of Natural Products and Their Variants”
Hiroki Oguri (invited)
Asian Chemical Biology Initiative 2017 Ho Chi Ming Meeting
2017.1.21. Rex Hotel Saigon, Ho Chi Minh, Vietnam
5. “Development of Artificial Assembly Lines of Natural Products and its Variants”
Hiroki Oguri (invited)
Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids and Chemical Probe Research Hab Fukuoka 2016 2016. 9. 22-24. Hotel LEOPLACE Hakata, Fukuoka, JAPAN
6. “天然物の骨格を多様化するアセンブリーライン合成を目指して”
大栗博毅 (依頼講演)
日本化学会第96春季年会 特別企画講演: 反応集積化による生体機能中分子の効率合成
2016. 3. 27 同志社大学 京田辺キャンパス (京田辺市, 京都)
7. “Development of Chemical Assembly Lines for Skeletally Diverse Indole Alkaloids and its Variants”
Hiroki Oguri (invited)
Japan-Germany Workshop on “Molecular Technology”
2016. 3. 18. Wallstreet Hotel, Berlin, Germany
8. “Development of Artificial Assembly Line for Skeletally Diverse Natural Products and its Variants”
Hiroki Oguri (invited)
Pacifichem2015 Molecular Function of Natural Products: Advances towards Chemical Biology
2015.12.16. Hilton Hawaiian Village Honolulu, Hawaii, USA
9. “Development of Chemical Assembly Lines for Skeletally Diverse Natural Products and its Variants”
Hiroki Oguri (invited)
The 15th Tateshina Conference of Organic Chemistry
2015.11.6 Tateshina Forum Chino, Nagano, JAPAN
10. “骨格を多様化する迅速合成プロセスの開発: 天然物に学ぶ 10 年の歩み”
大栗博毅 (招待講演)
日本薬学会東北支部主催 第 14 回化学系若手研究者セミナー
東北大学薬学部セミナー室
2015.9.5 仙台, 宮城
11. “Chemical Assembly Lines for Skeletally Diverse Natural Product Analogs”
Hiroki Oguri (invited)
IUPAC-2015 Busan 48th General Assembly, 45th World Chemistry Congress, Chemistry of Life: Advances in Molecular Diversity
2015.8. 11. BEXCO Busan, Korea

ホームページ等

http://web.tuat.ac.jp/~h_oguri/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大栗博毅 (OGURI, Hiroki) 東京農工大学・
大学院工学研究院・教授
研究者番号: 80311546