

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05460

研究課題名(和文) 複素環の発光プローブ誘導化を指向したインドールテルペン類天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Studies of Indole Terpenes Natural Products Toward the Derivatization of the Heterocyclic Ring to Luminescent Probes

研究代表者

谷本 裕樹 (Hiroki, Tanimoto)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授

研究者番号：00581331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：複素環とテルペン部位で構成される天然物の発光プローブ誘導体化に向け、様々なサンプル分子の合成と供給を可能にするテルペン骨格の短工程かつ迅速な合成法を確立した。当初は30時間をかけ数百ミリグラムが限界だった経路を、その1/10である3時間程度かつ数グラムまで合成できるよう改良し、大量供給による応用展開を容易にした。あわせて、複素環部位の典型元素誘導化に向けた生物活性超配位ケイ素化合物の構造解析、ならびに多様なプローブ合成のための自在分子連結クリック法の確立も行った。以上、天然物の構成要素を基に、各骨格部位とそれらの連結に資する他方面での新技術を確立したことから、機能分子の迅速な創出が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物活性分子の生体組織内での作用機構解明につながる分子の迅速な合成と、評価の指標になる発光分子などとの多様な連結による機能化技術を確立した。多くの研究者に分子モチーフを提供できる合成経路の確立、水素結合による連結反応の簡素な分子による高度な制御、ならびに典型元素による炭素原子ではできない構造による生物活性分子の可能性の発見は、広く創薬や高分子材料などの機能化ならびに迅速創出に利用できる基盤技術として大きく貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：We have established a concise and rapid synthesis of terpene skeletons of the natural product toward the derivatization of natural products composed of heterocyclic rings and terpene moieties. For the terpene moiety of the natural product, The initial route was limited to a few hundred milligrams in 30 h but was successfully improved to a few grams in about three hours. This route facilitates the large-scale supply of the molecules. For heterocyclic main group element moiety, synthesis and characterization of biologically active pentacoordinate silicon compound was also carried out. Furthermore, a flexible molecular coupling by the new click strategy was developed. Overall, we established new molecular technologies that contribute to the rapid synthesis of functional molecules possessing bioactivity and probe activity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物合成 誘導体合成 テルペン 化学プローブ

1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物をはじめ、生物活性を示す分子の薬物動態やその作用のしくみの理解は、難病治療や病原菌根絶につながる重要な取り組みである。一方、薬剤分子そのものだけでは分子の追跡は困難なため、活性分子に蛍光発光性部位を連結しラベル化する方法がケミカルバイオロジーなどで利用される。しかし、発光部位などで分子が巨大化し、元の活性を失ってしまうこともある。そのため、発光タグを必要とせずに活性を維持したまま発光ラベル化できる新たな分子デザイン、ならびにそのための分子機能化手法が求められている。

2. 研究の目的

上述の背景から、我々は生物活性部位と複素環部位で構成される生物活性分子に着目した。天然に多く知られるこうした構成の分子の生物活性を示す部位を保持したまま、含窒素複素環部位をホスホール(P)やシロール(Si)などの蛍光発光性複素環とすることで、天然物の構造改変を最小限におさえ、生物活性を維持したコンパクトな蛍光ラベル化ツール分子として、分子の作用機序やその作用たんぱくなどの容易な解明が可能になると考えた。本研究ではその実践にむけた標的分子として、テルペン部位が活性に大きく寄与することが知られ、抗生剤耐性菌活性を示すインドロセスキテルペンのスアベオルインドール類 (J.-F. Hu, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 122; 同 **2010**, 73, 1008) を選択し、その合成およびインドール部位を発光複素環とする誘導体の創出、ならびにそのための技術開発を目指した(図 1)。

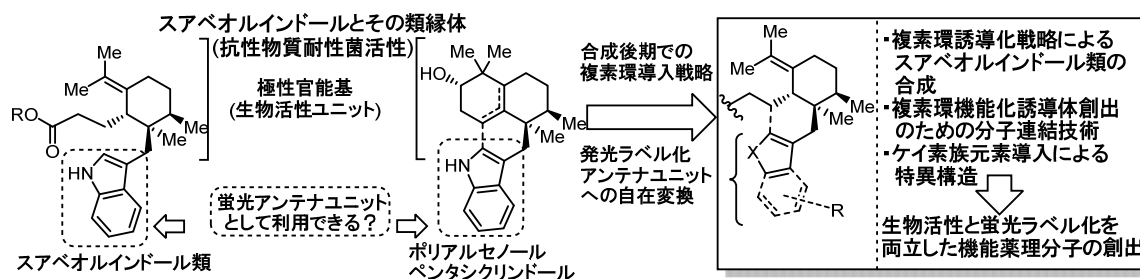


図 1. 研究の目的及び計画

3. 研究の方法

本研究期間中は以下の項目を検討した。

(1) スアベオルインドールおよび類縁天然物の合成に向けた高効率の合成経路の確立

安価な光学活性原料を用い、複素環部とテルペン部で構成されるスアベオルインドール類の合成ならびに複素環部位の誘導体を両立できる合成経路を確立するため、合成の鍵となる中間体分子の、大量合成に資する効率的合成経路を確立する。

(2) 複素環を変換した蛍光発光誘導体の合成に資する自在分子連結法の開発

発光機能性複素環の生物活性骨格への導入に際して必要となる分子連結手法について、生物活性動態に影響しないような最小限単位構造での選択的分子連結を可能にするクリック連結戦略を確立する。

(3) 複素環部位への高周期典型元素導入に向けた生物活性分子様高配位ゲルマニウム化合物の合成

発光機能性複素環へのケイ素族導入に際し、典型元素部位単体で発光性と生物活性を担える新たな高配位構造分子の合成とその解析を、高周期典型元素で生物活性創薬分子が知られているゲルマニウムを用いて行う。

4. 研究成果

(1) スアベオールインドールおよび類縁天然物の合成に向けた高効率の合成経路の確立

まず提案書の通り、安価な光学活性原料であるカルボンを用いて合成研究を開始した。数工程を経て 4 置換オレフィンと第四級炭素中心に挟まれ高度に込み入った不斉中心の構築に必要な鍵中間体である $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルの合成に成功したものの、その合成経路は 1 工程ごとにシリカゲルによる精製を必要とする非効率なものであっただけでなく、反応時間も大幅に長いものとなった。このため、目的とする誘導体合成に向けた大量供給の実現のため、同じく安価なプレゴンに原料を変更して合成経路を検討した。その結果、シリカゲル精製は中間体精製時の 1 回のみとなり、反応時間も 1/10 にまで短縮した、グラムスケールでの迅速供給が可能な改良合成経路を確立した。

得られたエステル体を用いて Claisen 転位による混み入った不斉中心構築を含む数工程にて、複素環や蛍光アンテナユニットとのクロスカップリングの前駆体となるエキソオレフィン化合物の合成を大スケールにて達成した。続いて、得られた分子を用い、複素環や、Fischer インドール合成に向けたアクロレインとのラジカルカップリングを検討したところ、低収率ではあるものの、目的のカップリング体を得ることができた。しかし、必要な試薬の販売自体がどのメーカーからも終了となってしまったことから、分子連結手法そのものの再検討を余儀なくされた。

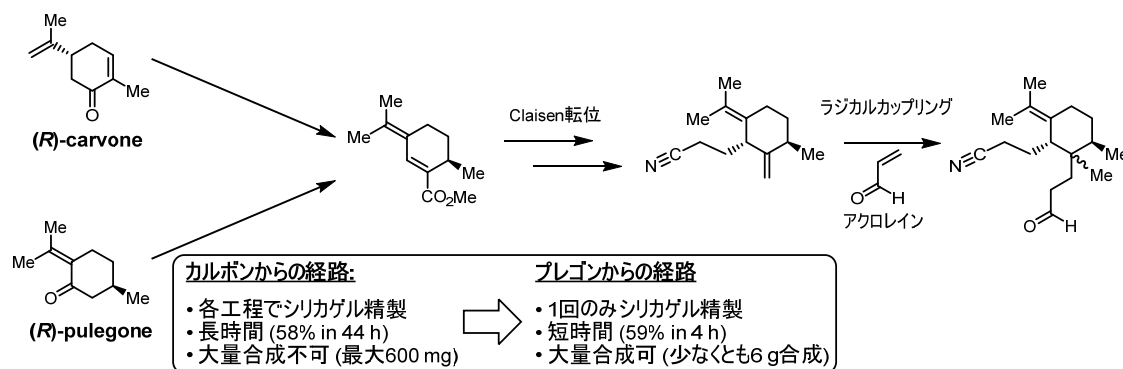


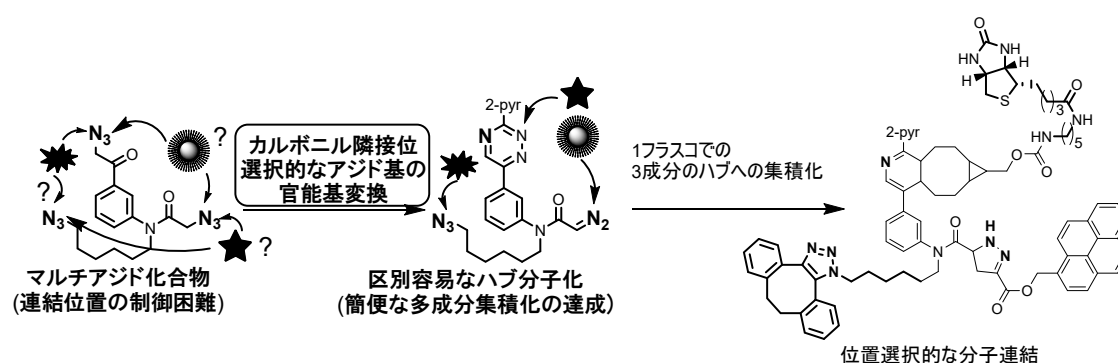
図 2. スアベオールインドール類のテルペン部位の合成

(2) 複素環を変換した蛍光発光誘導体の合成に資する自在分子連結法の開発

生物活性部位と蛍光部位との連結を行うための手法として、立体的にも小さいアジド基を複数活用し、多成分をクリック反応で連結できる手法の開発に着手した。そこで我々は、合成が容易なカルボニル α 位アジド骨格に着目した。まず、カルボニル α 位水素の酸性度の高さを利用し、アジド基の分解に続く交換縮合反応によって、カルボニル隣接アジドのみを選択的にジアゾやオキシムへと変換する手法を開発した(図 3a)。この手法を利用し、従来位置選択的な分子連結が困難であった 3 つのアジド基を持つ分子を、選択的利用が可能な三重クリックハブ分子へと変換することで、1 フラスコでの 3 成分の位置選択的な集積化による分子プローブのモデル分子の合成を達成した。

さらに続いて、アジド基からの官能基変換ならびに嵩高い置換基が不要となる選択的分子連結法の実現のため、水素結合に着目した。検討の結果、分子内でアジドとアミド水素との間の水素結合がみられる α -アジド第二級アミド構造(α -AzSA)をもちいることで、極めて高い選択性にて分子連結できることが明らかとなった。また、この選択性における水素結合の影響は、計算化学による解析結果からも支持された。その結果、全く立体障害のない2種類の第一級アルキルアジドが存在する基質であっても、その高位置選択的な分子連結を実現することができた。さらに、分子連結に対する反応性の切り替えをも完全に制御する形で2成分のジアジドハブ分子に対する集積化を達成した(図3b)。本手法の開拓は、連結戦略が当初の想定方法では出来なくなった(1)の誘導體合成の解決に資する重要な分子機能化手法として期待できるものである。

(a)



(b)

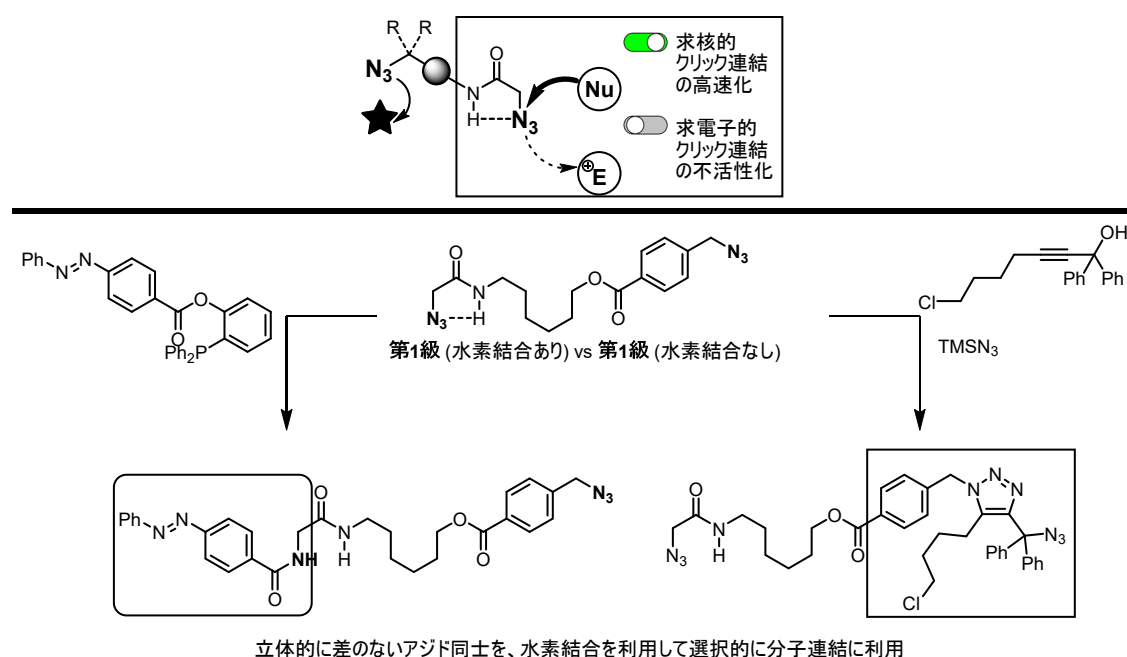


図3. 生物活性部位、発行部位の自在集積を可能にするアジドクリック法の開発

(3) 複素環部位への高周期典型元素導入に向けた生物活性分子様高配位ゲルマニウム化合物の合成

ヘテロ原子の蛍光発光部位への導入だけでなく、生物活性を有した高周期元素化合物への展開を視野に、上市されている創薬分子プロパゲルマニウム(セロシオン)の構造を基にした有機ゲルマニウムの開発を行った。その結果、炭素原子中心では不可能な高配

位状態である 5 配位ゲルマニウム化合物の合成に成功し、その構造を X 線結晶構造解析によって明らかにした(図 4)。これは、今後ゲルモールといった高周期典型元素複素環を蛍光発光ユニットとして導入する際、一つの分子構造ユニットに対して発光性と生物活性の両方を付与できる新しい分子モチーフとなることが期待できる。

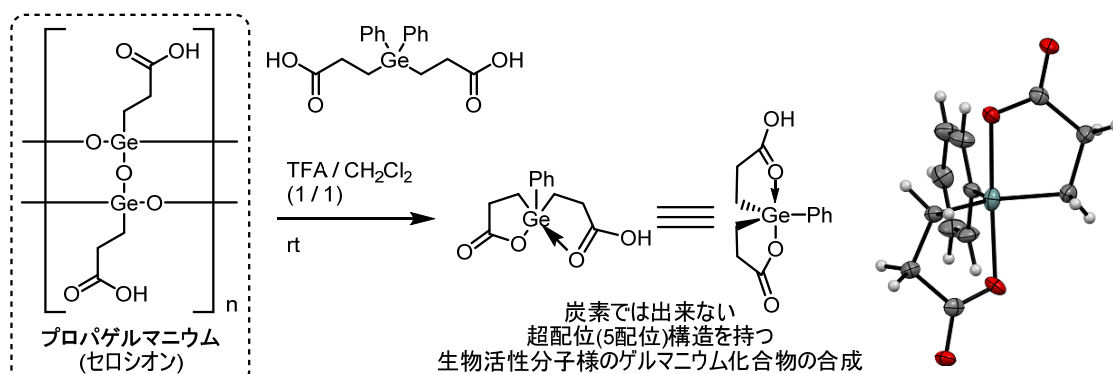


図 4. 生物活性創薬分子をモチーフとした高配位ゲルマニウム化合物の合成

現段階において、我々は天然物のテルペン部骨格の迅速合成を達成し、複素環蛍光部との連結誘導体の効率合成に向けた状態を確立している。しかし、物質入手の面での問題と合わせて、その全合成に向けた構築法を再考する必要がある。しかしこれまで述べてきた通り、我々が開発した立体的な要素に頼ることのない効率的なクリック法は、こうした生物活性骨格と蛍光ラベル部位だけでなく、タンパク質に対する標識化を可能にする部位などの精密な集積化を可能にし、より多機能にまたがる生物活性分子プローブの開発に有用となる。また、超配位構造の分子の利用は新たな生物活性創薬や機能材料のモチーフとなりうる。以上の通り、本課題での成果は、基礎科学的見地のみならずケミカルバイオロジーを通じた創薬開発の点からも新たな学術研究分野を拓くものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tanimoto Hiroki, Tojo Kazuki, Morimoto Tsumoru, Kakiuchi Kiyomi	4. 巻 33
2. 論文標題 Concise Synthesis of the Terpene Core Structure of Suaveolindole through a Time-Economic Route	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 273 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1707-6593	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maegawa Koshiro, Tanimoto Hiroki, Onishi Seiji, Tomohiro Takenori, Morimoto Tsumoru, Kakiuchi Kiyomi	4. 巻 8
2. 論文標題 Taming the reactivity of alkyl azides by intramolecular hydrogen bonding: site-selective conjugation of unhindered diazides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 5793 ~ 5803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1qo01088c	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiroki Tanimoto, Daiki Toumori, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi	4. 巻 -
2. 論文標題 Synthesis of a Pentacoordinate Germanium Compound Possessing a γ -Lactone and a Dative-Bonding Carboxylic Acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yokoi Taiki, Ueda Tomomi, Tanimoto Hiroki, Morimoto Tsumoru, Kakiuchi Kiyomi	4. 巻 55
2. 論文標題 Site-selective conversion of azido groups at carbonyl α -positions into oxime groups leading triazide to a triple click conjugation scaffold	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1891 ~ 1894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC09415B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 谷本裕樹, 前川幸志朗, 谷澤宏大, 足立遼, 友廣岳則
2. 発表標題 元素ブロックの高分子化にむけた有機アジドの自在利用法
3. 学会等名 第70回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷本裕樹, 前川幸四朗, Bayu Ardiansah, 垣内喜代三
2. 発表標題 有機アジドを利用した分子の集積化法と結合切断法
3. 学会等名 第69回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷本裕樹
2. 発表標題 高活性含窒素化学種の反応制御に基づく合成法 - に至るまでに当たった壁の話 -
3. 学会等名 第6回関西薬学シンポジウム：化学系の若い力（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川幸志朗, 大西誠二, 谷本裕樹, 垣内喜代三
2. 発表標題 位にアジド基を有するアミド構造の特異的反応性による選択的分子連結
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川幸志朗, 大西誠二, 谷本裕樹, 垣内喜代三
2. 発表標題 -アジドアミド類の特異的反応性による選択的分子連結
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Tanimoto, Daiki Tomori, Kiyomi Kakiuchi
2. 発表標題 Toward Bioactive Organogermanium Compounds: Synthesis of Germanium Dicarboxylic Acid and Hypercoordinate Dilactone
3. 学会等名 The 16th International Conference on the Coordination and Organometallic Chemistry of Germanium, Tin and Lead (ICCOG-GTL-16) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuki Tojo, Hiroki Tanimoto, Kiyomi Kakiuchi
2. 発表標題 Synthetic study of suaveolindole and related indolosesquiterpenes
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC) Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuki Tojo, Hiroki Tanimoto, Kiyomi Kakiuchi
2. 発表標題 Synthetic study of suaveolindole and related indolosesquiterpenes
3. 学会等名 International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry [ISONIS-12, ISMMS-5, ICAMS-2, and ICSFC] (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷本裕樹, 横井大貴, 大西誠二, 前川幸四朗, 垣内喜代三
2. 発表標題 元素ブロック材料の合成に向けたマルチアジドHub分子による多成分自在集積化法
3. 学会等名 第68回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Tanimoto, Taiki Yokoi, Tomomi Ueda, Kiyomi Kakiuchi
2. 発表標題 Site-selective Conversion of Azido Groups at Carbonyl α -Positions to Other Clickable Functional Groups in Di- and Triazido Compounds
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry(IKCOC-14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷本裕樹
2. 発表標題 多成分の自在集積化を目指したマルチアジド分子の反応制御
3. 学会等名 第4回NAIST-SUNBOR最先端融合セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷本裕樹, 横井大貴, 森淳太, 垣内喜代三
2. 発表標題 元素ブロックの合成とその自在集積化法について: 芳香環挿入型拡張ゲルマペリサイクリンとマルチアジドプラットフォーム
3. 学会等名 第67回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Tanimoto, Taiki Yokoi, Tomomi Ueda, Kiyomi Kakiuchi
2. 発表標題 Site-selective Conversion of Azido Groups to α -Diazo/Hydroxyimino (Oxime) Groups in Multiple Azido Compounds
3. 学会等名 22nd International Conference on Organic Synthesis (ICOS-22) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横井大貴, 谷本裕樹, 上田知美, 垣内喜代三
2. 発表標題 マルチアジド化合物におけるアジド基の位置選択的変換法
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西誠二, 谷本裕樹, 垣内喜代三
2. 発表標題 プロバルギルカチオンを利用したトリアゾール合成法におけるアミド含有有機アジドの反応性
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------