

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06989

研究課題名(和文) 元素置換戦略が拓くケイ素含有天然物様ライブラリーの構築とケミカルスペースの拡大

研究課題名(英文) Construction of silicon atom-containing meroterpenoid-like compounds and expansion of chemical space.

研究代表者

菅原 章公 (Sugawara, Akihiro)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：50581683

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)：本研究ではケミカルスペースの拡大を指向し、構造的に多様なケイ素原子含有メロテルペノイド様化合物群の合成経路確立と分子構築を目的に研究を行った。その結果、独自に開発した手法を用いてケイ素原子含有デカリン様及びケイ素原子含有メロテルペノイド様化合物群の新規構築法を確立した。また、ケイ素原子上の gem-ジフェニル基を除去しつつ、新たな官能基をジアステレオ選択的に導入した四置換シランを得るための合成手法を初めて確立した。以上のように、本手法によって多様性の高いケイ素原子含有メロテルペノイド様分子群の創出が可能となった。今後、本手法を用いた新たなケミカルスペースの拡大や創薬研究への展開が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物は創薬研究や新規骨格創出において重要な役割を担ってきたが、近年では新規性の高い構造を有した化合物の取得割合が減少傾向にある。そこで、研究代表者らは新たな創薬シーズの獲得のため、生物の生合成によっては得られない構造多様な化合物の創出を目的に研究を行っている。本研究では、ケイ素原子を分子骨格中に組み込むことによって新規骨格を創出することを試みた。その結果、研究代表者らは、ケイ素原子含有メロテルペノイド様化合物群の創出を達成した。これらは現在までに報告例がなく、前例のない骨格であるため学術的価値が高い。さらに、詳細な生物活性評価を行うことで新たな創薬シーズを提供できると期待している。

研究成果の概要(英文)：Natural products have been playing an important role in drug discovery research. In recent years, however, the percentage of natural products with novel structures obtained from nature has been decreasing. To address this issue, we have devised a method to incorporate silicon atoms, which are not incorporated into the biosynthetic pathway, into a molecular framework. In this study, our aim is to construct synthetic routes of silicon atom-containing meroterpenoid-like compounds. As a result, we achieved not only construction of silicon atom-containing meroterpenoid-like compounds, but also a synthetic method for obtaining tetrasubstituted silanes by means of removing the gem-diphenyl group on the silicon atom and a nucleophilic addition reaction. Our study is expected to be applied to the expansion of new chemical space and drug discovery research in the future.

研究分野：天然物化学, 有機合成化学

キーワード：天然物 ケイ素原子 メロテルペノイド デカリン ケミカルスペース 創薬シーズ

1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物(天然物)は、歴史的に医薬品や新規骨格創出の重要なプラットフォームを担ってきた¹。それらの多くは人智を超えた複雑・多様な構造を有し、かつ多彩な生物活性を示す。このように天然物は魅力的な創薬資源にも関わらず、現在では天然資源から構造的に多様な新規化合物の取得は減少傾向の一途を辿っている²。この現状を打破すべく、新規骨格創出の様々なアプローチが天然物探索・有機合成化学・生合成の分野で活発に研究されている。このような背景のもと、研究代表者らは新たな創薬シーズの獲得のため、生物の生合成によっては得られない構造多様な化合物の創出によるケミカルスペースの拡大を目的に研究を行っている。本研究では、この一環としてケイ素原子を用いた新奇骨格群の創出について報告する。

2. 研究の目的

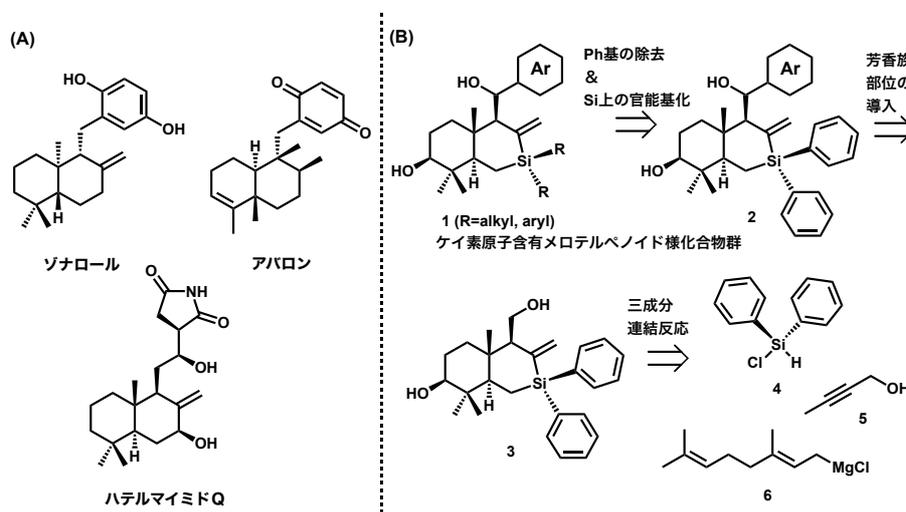
一般的に天然物の母骨格は主に「炭素原子」で構成されている。多くの研究者は、天然物由来の新規化合物取得が減少傾向にある問題点を、「炭素原子」の組み合わせで解決しようと試みている。そこで研究代表者は従来の発想から抜け出し、もし、「炭素原子」を結合様式が類似の「ケイ素原子」に置き換えることができれば、いままでにはない骨格構築や多様性創出が可能になると着想した。すなわち、炭素原子と同様の結合様式をとるケイ素原子を分子内に組み込み、ケイ素原子周辺の官能基を含め炭素原子では構成しにくい分子骨格を創出する戦略を立案した。ケイ素原子を導入する意味は、(1)炭素原子と同様の四面体構造をとる一方、結合長や結合角度が異なるため分子の三次元構造に変化を与えることができる。その結果、炭素原子中心の分子とは異なる標的分子との相互作用が現れる可能性が期待される。(2)炭素原子のみでは実現が困難な官能基化がケイ素原子では容易になり、多様性に富んだ独創的なケミカルスペースを開拓できる。(3)分子中に炭素-ケイ素結合が存在するため、ケイ素原子特有の反応による分子構築が可能である。等があげられる。以上の性質を利用することで、炭素原子では構築が困難な新規骨格及び三次元的構造が得られると考えられる。

本研究では天然物の1つであるメロテルペノイド³に着目した。メロテルペノイドは、多様な構造と多彩な生物活性を有し、環の数や員環数が異なると生物活性の変化することが多数報告されている。したがって、ケイ素原子を含む周辺の官能基を導入することによって、炭素原子では構築しにくいケミカルスペースが創出され、従来とは異なる生物活性の発現が期待できると考えた。以上のことから、本研究ではメロテルペノイドに焦点を当て、ケミカルスペースの拡大を指向してメロテルペノイドの分子骨格にケイ素原子を組み込んだ新規化合物群の合成経路確立と化合物群創出を目指した。

3. 研究の方法

目的のケイ素原子含有メロテルペノイド様化合物群は、天然物メロテルペノイド(ゾナロール、アバロン、ハテルマイミドQ等)を参考に**1**のように設定した(図1A)。次いで、その合成戦略を示す(図1B)。**2**は、ケイ素原子含有環骨格**3**のアルデヒド体に対しポリケチド部位にあたるフラグメントを付加反応によって導入することで構築できると考えた。**3**は、対応する鎖

図1. メロテルペノイド天然物の構造式とケイ素原子含有メロテルペノイドの合成戦略



状化合物の環化反応によって合成できると考えた。また環化前駆体はクロロジフェニルシラン **4**, 2-butyn-1-ol **5**, グリニャール試薬 **6** の三成分から合成可能と計画した。

4. 研究成果

4-1) ケイ素原子含有メロテルペノイド型骨格の合成経路の確立及び化合物群の合成

まず、ケイ素原子含有メロテルペノイド型骨格の合成経路の確立を行った (図 2A)。すなわち、クロロジフェニルシラン **4** に対しゲラニルクロリドによる Grignard 反応によってゲラニルシランを 80% の収率で得た。続いて、触媒量の白金炭素を用いてゲラニルシランと 2-butyn-1-ol **5** とのヒドロシリル化を行い、目的生成物であるビニルシランを 35% の収率で、その異性体を 50% の収率でそれぞれ合成した。次いで、得られたビニルシランに、*N*-bromosuccinimide (NBS) によるプロモヒドロ化と塩基性条件下におけるエポキシ化を行うことで、化学選択的にエポキシ化された環化前駆体 **7** を 2 工程収率 73% で得た。エポキシシラン **7** を触媒量のチタノセンクロリドとマンガンによるラジカル環化反応を行い、ケイ素原子含有デカリン様化合物 **2** を 34% の収率で得た。次いで、目的の化合物群を得るためには、**2** に芳香族を導入する必要がある。すなわち、**2** の第 1 級ヒドロキシ基を酸化したアルデヒドに対し、ポリケチド部位に相当する Grignard 試薬による求核付加反応によって、目的化合物であるケイ素原子含有メロテルペノイド型化合物を得られると考えた。ケイ素原子含有デカリン様化合物 **2** に対し、ジクロロメタン溶液中、TEMPO 及び bis(acetoxy)iodobenzene (PhI(OAc)₂) を加えて室温下で反応を行い第 1 級ヒドロキシ基が酸化されたアルデヒドを合成した。得られたアルデヒドに対し、種々の Grignard 試薬を用いた芳香族部位の導入を行った。その結果、ケイ素原子含有セスキテルペン様二環式骨格を有したメロテルペノイド型化合物 **9** (66% 2 工程収率, ジアステレオマー比 1:1), **10** (85% 2 工程収率, 単一のジアステレオマー), **11** (69%, 2 工程収率, ジアステレオマー比 1:1) を得ることができた。

以上より、報告例のないケイ素原子含有メロテルペノイド型化合物の合成経路を初めて確立した。また本合成経路を適用することでケイ素原子含有メロテルペノイド様化合物群の構築を達成した。

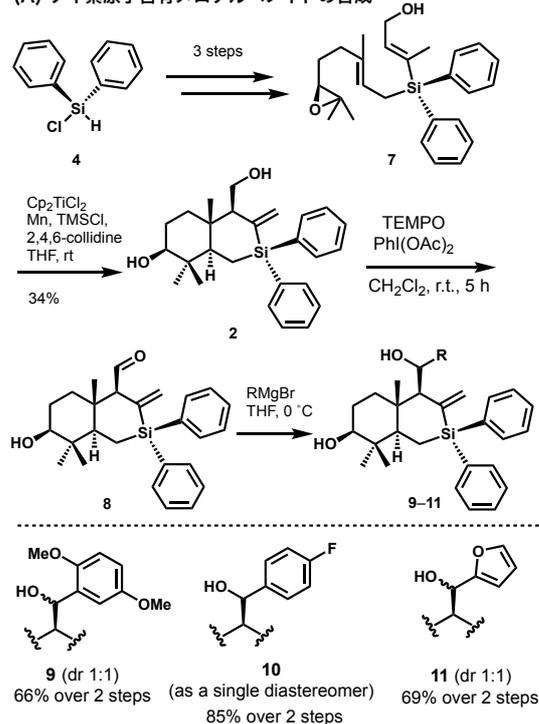
4-2) 異なる官能基を有した四置換ケイ素原子含有化合物群の合成経路の確立

次いで、4-1 で構築した分子群から構造多様性を拡大するために、ケイ素原子上の官能基変換を行うこととした。すなわち、ケイ素原子上の *gem*-ジフェニル基から種々のアルキル基への変換を目指した。

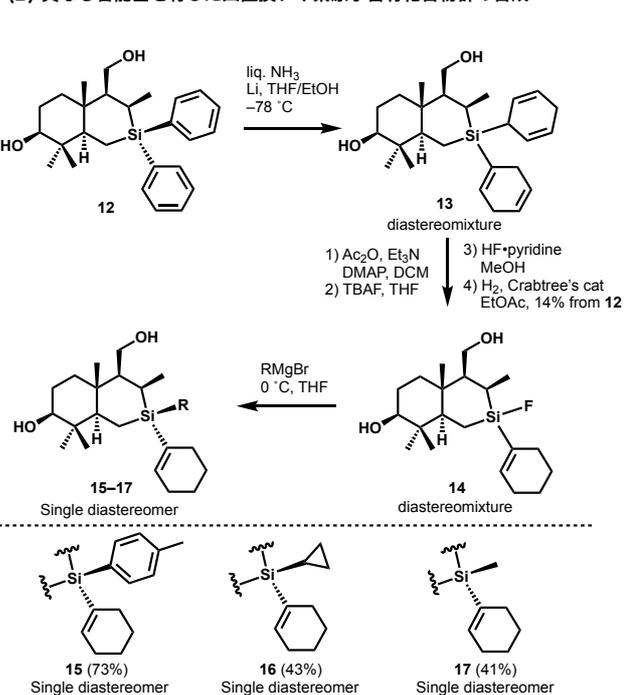
一般的にケイ素原子上のフェニル基の除去は、Lewis 酸を用いた酸性条件や TBAF を用いた塩基性条件が報告されている^{6,7}。そこで **12** 及びその誘導体に対してこれらの条件を種々検討

図2. 合成経路の確立

(A) ケイ素原子含有メロテルペノイドの合成



(B) 異なる官能基を有した四置換ケイ素原子含有化合物群の合成



したが、いずれの場合も *gem*-ジフェニル基が除去された目的化合物は得られなかった。そこで、ケイ素原子上的アリル位の脱離能に着目し、脱芳香族化を試みた⁸。すなわち、ケイ素原子上のフェニル基をビス 2,5-シクロヘキサジエンに変換し、その後フルオリドイオンを用いたフッ素化によりケイ素原子上の官能基を除去できると考えた。しかしながら、**12** を Birch 還元のために付したところ予想に反して、ケイ素原子上の *gem*-ジフェニル基が 2,5-シクロヘキサジエンと 1,4-シクロヘキサジエンに各々脱芳香族化された **13** がジアステレオマー混合物として得られた。**13** の二つのシクロヘキサジエン部位は、フルオリドイオンに対する反応性が異なるので、片方のシクロヘキサジエンのみの除去が可能と考えた。**13** の二つのヒドロキシ基を Ac 化した後、TBAF で処理することで、予想通りに 2,5-シクロヘキサジエンの脱離とともにシラノール体へと導くことができた。その後、HF•pyridine でフッ素化を行い、再芳香環化を防ぐために水素添加によって二重結合を還元したモノフルオロシラン **14** を得ることに成功した⁹。次いで、得られたフルオロシランに対し 種々の Grignard 試薬 (*p*-tolueneMgBr, cyclopropylMgBr, MeMgBr) による求核置換反応により、異なる官能基を有した四置換ケイ素原子含有化合物 **15—17** (単一のジアステレオマー) の合成を達成した。この際、興味深いことに前駆体であるモノフルオロシラン **14** がジアステレオマー混合物であるにも関わらず、**15—17** は単一のジアステレオマーとして得られてきた。以上より、ケイ素原子上の *gem*-ジフェニル基を除去し、異なる官能基を有した四置換ケイ素原子含有化合物の合成経路確立を達成した。これまで *gem*-ジフェニル基の除去は殆どが酸性条件下で行われていた。本手法では中性条件下で *gem*-ジフェニル基を脱芳香族化し、Si-F 結合を経由することで異なる官能基に変換出来るため有用である。

4-3) 結語

本研究ではケイ素原子を用いて炭素原子では構築しにくい天然物様化合物群の創出を目的とし、構造的に多様なケイ素原子含有メロテルペノイド様分子群の合成経路確立と分子構築を行った。その結果、二つの重要な知見を得た。(1) エポキシ体に対して 3 価のチタノセンクロリドとマンガンを用いたラジカル環化反応を行い、ケイ素原子含有デカリン様化合物の新規構築法を確立した。さらに、本手法を応用することでケイ素原子含有メロテルペノイド様化合物群を構築した。(2) ケイ素原子上の *gem*-ジフェニル基を Birch 還元のために用いることで、フェニル基を除去しつつ新たな官能基を導入した四置換シランを得るための合成経路を初めて確立した。本手法によって、穏和な条件下でケイ素原子上の官能基変換を行うことが可能になる。現在までの報告では、ケイ素原子上の *gem*-ジフェニル基の除去は殆どが酸性条件下で行われているため、酸性条件に弱い官能基への適用拡大が期待できる。さらに、本手法によって多様性の高いケイ素原子含有メロテルペノイド様分子群の創出が可能となる¹⁰。今後は、本合成経路を用い、多様な構造を有した化合物群の創出並びに生物活性物質の探索を目指す。

参考文献

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
2. Pye, C. R.; Bertin, M. J.; Lokey, R. S.; Gerwick, W. H.; Linington, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114*, 5601–5606.
3. Matsuda, Y.; Abe, I. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 26–53.
4. Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8865–8869.
5. Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, V. M.; Ali Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788.
6. Kim, J.; Sieburth, S. McN. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3008–3014.
7. Knölker, H.-J.; Jones, P. G.; Wanzl, G. *Synlett* **1995**, *3*, 378–382.
8. Taber, D. F.; Yet, L.; Bhamidipati, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 351–354.
9. フルオロ化反応では、ジフルオロ体は単離されなかった。
10. 本研究の遂行中に、グリシジルシランを用いた位置選択的ヒドロシリル化反応を開発した。ページの都合上、割愛させていただくが、当該研究の結果も本研究の成果の一部である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Akihiro Sugawara, Soya Koremura, Yusuke Sasano, Haruhisa Kikuchi	4. 巻 NA
2. 論文標題 Glycidyl Silanes Enable Regioselective Hydrosilylation of Internal Propargyl Alcohols and Direct Transformation into Activated Silanes for Further Chemical Transformation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemRxiv	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26434/chemrxiv-2022-3dsm2-v2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Soya Koremura, Akihiro Sugawara, Yusuke Sasano, Haruhisa Kikuchi
2. 発表標題 Regioselective Hydrosilylation and Rapid Derivatization of Alkynes using Epoxide-Bearing Silanes
3. 学会等名 AIMECS2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 惟村壮哉, 菅原章公, 笹野裕介, 菊地晴久
2. 発表標題 エポキシド含有シランを用いた アルキンの位置選択的ヒドロシリル化 と効率的誘導化
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 惟村壮哉, 菅原章公, 笹野裕介, 菊地晴久
2. 発表標題 Regioselective Hydrosilylation and Rapid Derivatization of Alkynes using Epoxide-bearing silanes
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅原章公
2. 発表標題 構造多様性を指向した ケイ素原子含有天然物様化合物群の創出
3. 学会等名 京都大学 第5回有機若手ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 惟村壮哉, 菅原章公, 菊地晴久
2. 発表標題 官能基化ヒドロシランを用いた非対称内部アルキンに対する -E 選択的ヒドロシリル化反応
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 惟村壮哉, 菅原章公, 菊地晴久
2. 発表標題 官能基化ヒドロシランを用いた非対称内部アルキンに対する -E 選択的ヒドロシリル化反応
3. 学会等名 第24回ケイ素化学協会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 惟村壮哉, 菅原章公, 菊地晴久
2. 発表標題 官能基化ヒドロシランを用いた非対称内部アルキンに対する -E 選択的ヒドロシリル化反応
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅原章公, 前野勝光, 宮有希, 大島吉輝, 菊地晴久
2. 発表標題 ケミカルスペースの拡大を指向したケイ素原子含有天然物様ライブラリーの構築
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihiro Sugawara
2. 発表標題 Construction of Silicon Containing Natural Product-like Libraries toward Expanding Chemical Space
3. 学会等名 2nd Tohoku University Sichuan University Pharmaceutical Sciences Collaboration Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原章公, 前野勝光, 宮有希, 大島吉輝, 菊地晴久
2. 発表標題 ケミカルスペースの拡大を指向したケイ素原子含有天然物様ライブラリーの構築
3. 学会等名 第45回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原章公, 前野勝光, 宮有希, 大島吉輝, 菊地晴久
2. 発表標題 ケミカルスペースの拡大を指向したケイ素原子含有天然物様ライブラリーの構築
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮有希, 菅原章公, 前野勝光, 大島吉輝, 菊地晴久
2. 発表標題 ケミカルスペースの拡大を志向した ケイ素含有メロテルペノイド型骨格群の創出
3. 学会等名 日本薬学会 第139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
---------	---------