

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23689002

研究課題名(和文) 複核錯体の精密設計を基軸とする分子変換法の革新と医薬リード探索

研究課題名(英文) Innovative Molecular Transformation and Drug Lead Development Based on Fine Design of Multinuclear Catalysis

研究代表者

松永 茂樹 (Matsunaga, Shigeki)

東京大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50334339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 21,200,000円

研究成果の概要(和文)：希土類金属を利用せずに高い触媒活性を有する不斉触媒を新たに開発することに成功した。新たに開発した不斉触媒を活用することで不斉四置換炭素を有する有用な化合物の合成を実践した。希土類を使用する代わりに、豊富に存在するマグネシウム触媒やマンガン触媒に関して、単核ではなく、複数の金属中心をもつ触媒を設計、合成、応用することで、高い触媒活性を獲得した。これにより従来は合成が困難であった各種窒素元素を含む光学活性ビルディングブロックを効率よく合成する手法を確立した。また、確立した手法を応用し、抗がん作用が期待される、阻害剤リード化合物の設計と周辺化合物のライブラリーを構築した。

研究成果の概要(英文)：We have succeeded in the development of novel asymmetric catalysis without using rare earth metals. The newly developed chiral catalysts were, then, applied for the synthesis of compounds bearing chiral tetra-substituted stereocenters. Instead of previously used rare earth metals, abundant magnesium and manganese chiral catalysts were developed. High catalytic activity was achieved by fine design of multinuclear metal catalysts, and the multinuclear catalysts enabled easy access to chiral nitrogen-containing building blocks. With the new catalytic asymmetric reactions, we applied the reactions to the design and library synthesis of promising anti-tumor agents.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒 医薬合成 不斉触媒 不斉合成 キラル化合物 シッフ塩基 複素環

1. 研究開始当初の背景

近年、多くのタンパク質の3次元構造が解明され、医薬設計につながりうる生命現象の分子レベルでの理解が急速に進んでいる。それにもかかわらず、優れた医薬候補品が出にくくなっているのが創薬産業の現状である。容易に合成可能な化合物ばかりに依存した力任せのライブラリー構築&スクリーニングでは限界があり、「分子変換法の革新」により「従来アクセスできなかった分子群」を手に入れる方法論を確立し、その独自の手法を基軸とする「質の高い医薬リードの探索」が必要である。

2. 研究の目的

「希土類(レアアース)依存からの脱却」と「質の高い医薬リードの探索」を目指し、(1)それを可能とする新たな触媒設計戦略の確立と精密分子設計、触媒機能開拓、(2)創薬を指向した「分子変換法の革新」、特に4置換不斉炭素をもつ含窒素化合物群の立体網羅的合成手法の確立と特異な触媒による複雑な化合物合成の終盤における広い官能基耐性の実現、そして(3)独自触媒の力量を活かした真に質の高いドラッグライク化合物群の創製に取り組むことを目標として設定した。

3. 研究の方法

目標達成に向けて、以下の3つのステージに分類される課題に取り組んだ。ステージ(1):「希土類金属依存からの脱却」を可能とする触媒設計戦略の確立&一般化と精密分子設計、触媒機能開拓を行った、次にステージ(2):新たな触媒を基盤とする創薬を指向した「分子変換法の革新」、特に4置換不斉炭素をもつ含窒素化合物群の立体網羅的合成手法の確立と特異な触媒による複雑な化合物合成の終盤における広い官能基耐性の獲得と化学選択的修飾による効率的な分子多様性の確保を目指した。最後にステージ(3):独自触媒の力量を活かした真に質の高いドラッグライク化合物群の創製としてイミダゾリンおよびスピロオキシンドールの化合物ライブラリーを構築した。

4. 研究成果

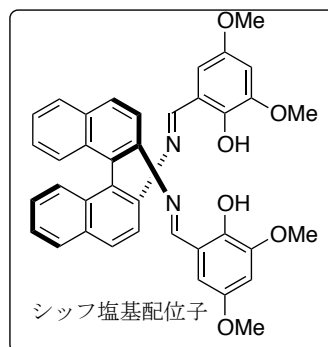
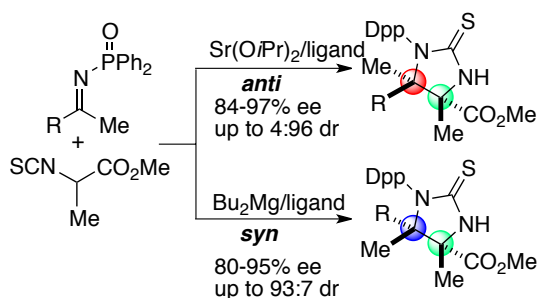
「分子変換法の革新」により、従来アクセスが困難であった含窒素かつ不斉4級炭素をもつ多種多様な分子群を入手可能とする手法の確立を目指し各種検討を行った。

(1)「連続4置換炭素を有する α,β -ジアミノ酸誘導体」の合成:

医薬リード探索に直結する重要な非天然アミノ酸、特に細胞死に関与する p53/Mdm2 タンパク質の相互作用の制御を可能とするための非天然アミノ酸として連続4置換炭素を有する α,β -ジアミノ酸誘導体の合成を行った。イミダゾリンへの誘導を視野にいれ、

イソチオシアネートエステルとケトイミンとのマンニッヒ型反応により従来合成不可能であった、連続4置換炭素を有するユニットをシン体、アンチ体、そして両鏡像異性体を含めて立体網羅的、かつ触媒的につくりわけける手法を検討した。

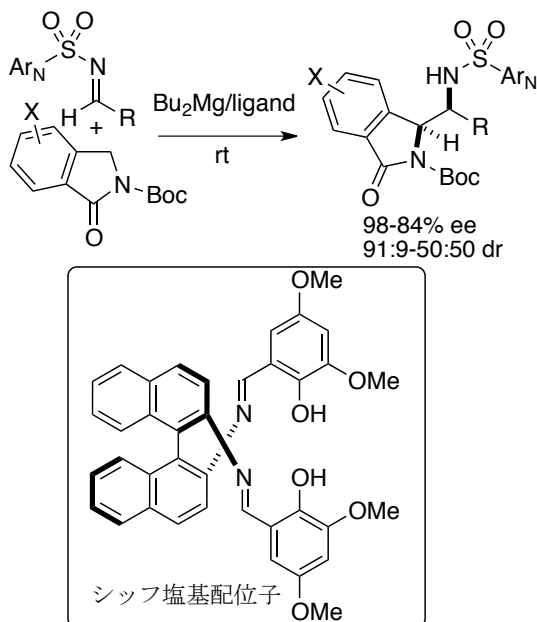
検討にあたり、希土類元素からの脱却を執行し、種々触媒の検討を進めた結果、地球上に豊富に存在する第2族金属であるマグネシウムおよびストロンチウムから調整した触媒が有効であることを見いだした。マグネシウム/シッフ塩基触媒とストロンチウム/シッフ塩基触媒はそれぞれ立体選択性が相補的であり、これによりシン体、アンチ体、そして両鏡像異性体を含めて立体網羅的に合成する手法を確立することができた。得られた生成物は、イミダゾリンへと容易に変換できることから、p53/Mdm2のタンパク質間相互作用の阻害を指向した化合物ライブラリー構築へと適用した。また、更なる発展系として、スピロオキシンドール骨格を有するイミダゾリン系化合物の触媒的不斉合成およびライブラリー構築の実践を行った。



(2) イソインドリノンのイミンへの付加反応:

イソインドリノン骨格を有する生物活性化合物は多数存在し、その骨格を含む化合物の効率的な合成法の確立が求められている。近年、イソインドリノン骨格を求電子剤とする触媒的不斉反応が数例報告されたものの、イソインドリノンのベンジル位炭素-水素結合の触媒的活性化を達成し求核剤として使用した例はなく、触媒的不斉化の例もない。これまでの研究ではイソインドリノンのベンジル位官能基化は化学量論量の強塩基を用いて行う必要があり、このプロセスの触媒化および不斉化の確立は重要性が高い。我々は、メトキシ基を有するシッフ塩基配位子と

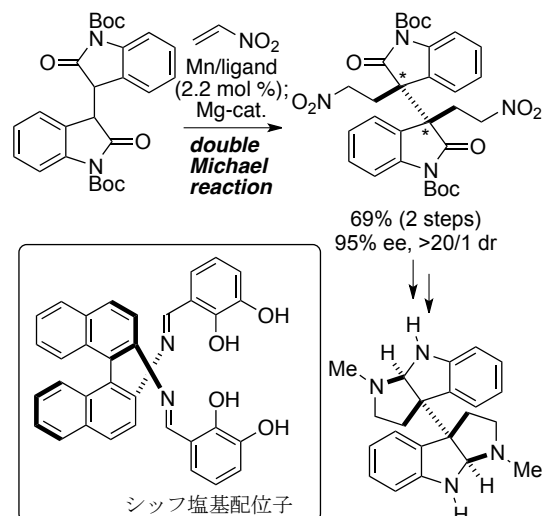
ジブチルマグネシウムから調製した触媒を活用することでイソインドリノンのベンジル位炭素-水素結合の触媒的な活性化が達成され、イミンへの付加反応が高い化学収率とエナンチオ選択性にて進行することを見いだした。



(3) 連続四級不斉炭素構築と天然物の短工程全合成：

ヘキサピロインドール 2 量体構造を有するキモナンチンおよびその類縁体は、立体的に非常に込み入った連続四級不斉炭素を持つ天然物である。これまでの合成では化学量論量のキラル補助基に頼った手法またはキラルプールに基づく手法が適用されてきた。もしビスオキシインドールへの触媒的不斉ダブルマイケル反応が実現できれば合成ルートの短工程化と高効率化が実現できると考え、検討を行った。当初検討を行ったマンガン/シッフ塩基触媒系による反応では、炭素-炭素結合開裂に由来する副生成物とニトロエチレンの過剰付加体の生成が問題となり、目的物は中程度の収率でしか得られなかった。シッフ塩基触媒の嵩高さが 1,4-付加後のプロトン化を阻害することが過剰付加体生成の原因であると考え、立体障害の少ないアキラルな触媒によるジアステレオ選択的な反応を検討した。検討の結果 5 mol % の酢酸マグネシウム 4 水和物存在下、10 mol % の安息香酸を添加することで目的のダブルマイケル付加体を 89% 収率、19/1 ジアステレオ選択性にて得られることがわかった。以上の検討結果を踏まえ、マンガン触媒によるマイケル反応をマグネシウム触媒による 2 回目のマイケル反応と組み合わせることで連続四級炭素中心を 95% ee, >20:1 dr にて一挙に構築することに成功した。得られた化合物をその後、変換することで、短工程での

(+)-キモナンチンの触媒的不斉全合成に成功した。また、さらに化学変換を行うことで、フォリカンチンおよびカリカンチンの触媒的不斉全合成にも成功した。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① S. Kato, M. Kanai, and S. Matsunaga、査読有り、Catalytic Asymmetric Synthesis of Spirooxindoles via Addition of Isothiocyanato Oxindoles to Aldehydes Under Dinuclear Nickel Schiff Base Catalysis、*Chem. Asian J.* **8**, 1768-1771 (2013)
DOI: 10.1002/asia.201300251
- ② S. Kato, T. Yoshino, M. Shibasaki, M. Kanai, and S. Matsunaga、査読有り、Catalytic Asymmetric Synthesis of Spirooxindoles via Mannich-type Reaction of Isothiocyanato Oxindoles、*Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 7007-7010 (2012)
DOI: 10.1002/anie.201203005
- ③ Y. Suzuki, M. Kanai, and S. Matsunaga、査読有り、Mg-catalyzed Enantioselective Benzylic C-H Bond Functionalization of Isoindolinones: Addition to Imines、*Chem. Eur. J.* **18**, 7654-7657 (2012)
DOI: 10.1002/chem.201200821
- ④ H. Mitsunuma, M. Shibasaki, M. Kanai, and S. Matsunaga、査読有り、Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Chimonanthine, Folicanthine, and Calycanthine via Double Michael Reaction of Bisoxindole、*Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 5217-5221 (2012)
DOI: 10.1002/anie.201201132
- ⑤ H. Tanabe, Y. Xu, B. Sun, S. Matsunaga,

- and M. Shibasaki、査読有り、Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Michael Reaction of α,β -unsaturated γ -butyrolactam under dinuclear nickel Schiff base catalysis、*Heterocycles* **86**, 611-622 (2012)
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)58
- ⑥ G. Lu, T. Yoshino, H. Morimoto, S. Matsunaga, and M. Shibasaki、査読有り、Stereodivergent Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of α -Isothiocyanato Ester with Ketimines、*Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 4382-4385 (2011)
DOI: 10.1002/anie.201101034
- ⑦ S. Matsunaga, and T. Yoshino、査読有り、Construction of Contiguous Tetrasubstituted Chiral Carbon Stereocenters via Direct Catalytic Asymmetric Aldol and Mannich-type Reactions、*the Chemical Record*, **11**, 260-268 (2011)
DOI 10.1002/tcr.201100020
- ⑧ Y. Xu, L. Lin, M. Kanai, S. Matsunaga, and M. Shibasaki、査読有り、Catalytic Asymmetric Ring-Opening of *meso*-Aziridines with Malonates Under Heterodinuclear Rare Earth Metal Schiff Base Catalysis、*J. Am. Chem. Soc.* **133**, 5791-5793 (2011)
DOI 10.1021/ja201492x

[学会発表] (計 3件)

- ① S. Matsunaga、Dinuclear Schiff Base Complexes as Bifunctional Asymmetric Catalysts、錯体化学討論会 国際ミニシンポジウム、2013年11月2日琉球大学 (沖縄、那覇)
- ② S. Matsunaga、Dinuclear Schiff Base Complexes as Bifunctional Asymmetric Catalysts、15th Asian Chemical Congress、2013年8月21日 リゾートワールドセンターサ (センターサ島、シンガポール)
- ③ S. Matsunaga、Hetero & Homodinuclear Schiff Base Complexes as Bifunctional Asymmetric Catalysts、Novel Chiral Chemistry Japan 2012、2012年3月16日 東工大蔵前ホール (東京、大岡山)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/publication/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 茂樹 (MATSUNAGA, Shigeki)

東京大学・大学院薬学系研究科・准教授

研究者番号：50334339

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

吉野 達彦 (YOSHINO, Tatsuhiko)

三ツ沼治信 (MITSUNUMA, Harunobu)

加藤 将太 (KATO, Shota)

ル ガン (LU, Gang)

鈴木 雄大 (SUZUKI, Yudai)