

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2016

課題番号：24689001

研究課題名(和文) 結合の連続活性化を基軸とする革新的分子変換法の開発と創薬リードの創出

研究課題名(英文) Innovative Molecular Transformations Based on Consecutive *pai*-Activation and Their Medicinal Applications

研究代表者

大野 浩章 (Hiroaki, Ohno)

京都大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：30322192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,600,000円

研究成果の概要(和文)：天然物型骨格を有する創薬リードを創出するための基礎的知見を得ることを目的として、連続反応によるドラッグライク複素環骨格構築法の開発と、独自の連続反応を基盤とした天然物の全合成研究を実施した。その結果、新規スピロインドール合成法、[4+2]型インドール合成法、縮環インドレニン合成法、およびピロロカルバゾール合成法の開発に成功した。全合成研究においては、キノカルシンの不斉全合成、ローレンデクマレンB前駆体の合成、ストリクタミンの不斉形式全合成を達成した。これまでに得られた成果の創薬展開を実施し、高い細胞増殖抑制活性を有するCK2阻害剤と、アイソフォーム選択的なSphK阻害剤の取得に成功した。

研究成果の概要(英文)：As a fundamental study for discovery of lead compounds derived from natural products, development of cascade reactions for construction of drug-like heterocyclic scaffolds and total syntheses of bioactive natural products were carried out. The following remarkable results have been obtained: (1) several novel cascade reactions such as spiroindole synthesis, [4+2]-type indole synthesis, fused indolenine synthesis, and pyrrolocarbazole synthesis, have been developed; (2) asymmetric total synthesis of quinocarcin, asymmetric synthesis of a possible precursor of laurendecumallene B, asymmetric formal synthesis of strictamine have been achieved; and (3) potent CK2 inhibitors and isoform selective SphKs inhibitors have been identified.

研究分野：有機合成化学

キーワード：多重結合 連続反応 全合成 化合物ライブラリー アルカロイド 薬らしさ 天然物 金触媒

## 1. 研究開始当初の背景

近年、コンビナトリアルケミストリーとハイスループットスクリーニングの発展により、大量の化合物を一挙に合成しアッセイすることが可能になった。一方、ヒット化合物を見出す上で、薬らしさのみを指標にして単純な組成の化合物を網羅的に合成することが必ずしも効率的でないことが明らかになりつつある。このような背景の下、ドラッグライクな天然物型複素環化合物の重要性が再認識されている。複雑な環構造を有する天然物型化合物は、骨格の構築に通常多段階を要するため、構造活性相関や構造最適化研究の効率的な推進が一般に困難である。従って、ドラッグライクな天然物型複素環化合物を多連続反応により一挙に構築し、多様性指向型合成に展開することが可能となれば、ヒット率の高い化合物ライブラリーを構築する上で極めて有用な方法論となる。さらに、環境調和型・省資源型の合成化学が求められる現代においては、廃棄物の少ない反応系を構築することが強く求められるため、多連続反応に用いる素反応は可能な限り原子を無駄にしないことが望ましい。

## 2. 研究の目的

本研究は、独自の研究基盤を有する結合の多連続活性化を基軸として、生物活性アルカロイドの基本骨格を短工程で構築する方法論の開発と全合成研究を実施し、天然物型ドラッグライク化合物をリードとする創薬シードを創出するための基礎的知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 新規複素環骨格構築法の開発

独自の金属触媒反応を駆使したドラッグライク複素環骨格構築法として、プロパルギルパラジウムの反応性を活用したスピロンドール合成法、金触媒による連続反応を用いた [4 + 2] 型環化反応、縮環インドレニン合成法、並びにピロロカルバゾール合成法の開発を行った。

### (2) キノカルシンの合成研究

独自に開発したプロモアレンの分子内アミノ化反応によるピロリジンユニットのシス選択的合成と、金触媒を用いた分子内ヒドロアミノ化を鍵とする全合成を検討した。分子内ヒドロアミノ化反応における位置選択性の制御には困難が予想されたため、基質構造と反応条件の最適化を行い、キノカルシンの不斉全合成を目指した。

### (3) ローレンデクマレン B の合成研究

プロパルギルパラジウムに対する求核反応を利用したローレンシア属環状エーテル骨格の構築と全合成について検討を加えた。

### (4) ストリクタミンの合成研究

トリイン型、エンイン型、およびテトラ

ヒドロカルボリン型環化前駆体を用いた金触媒反応について検討を加え、アクアミリンアルカロイド骨格一挙構築法の開発とストリクタミンの全合成を目指した。

### (5) 創薬リードの創出

独自に開発した合成法を基盤として、プロテインキナーゼ CK2 およびスフィンゴシンキナーゼ (SphK) に対する阻害剤リード化合物の開発を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 新規複素環骨格構築法の開発

(1-1) スピロンドール合成法の開発: パラジウム触媒によるプロパルギルクロリドの連続環化反応について検討を行った。リガンドとして dppb を用いると、トシルアミドによる求核付加を経由したスピロ環化反応が首尾良く進行することを見出した。求核剤としてマロネートやアセチルアセトンを用いると、環化様式の異なるスピロ環化反応が進行することが明らかとなった。

(1-2) [4 + 2] 型環化反応の開発: 金触媒存在下、種々の共役ジインに対してピロールを作用させると、目的の連続ヒドロアリアル化反応が進行し、対応する二置換インドールが良好な収率で得られることを明らかにした。

(1-3) 縮環インドレニン合成法の開発: 窒素原子上にメチル基とプロパルギル基を有する 2-アルキニルアニリン誘導体に対して金触媒を作用させると、プロパルギル基の転位とアレニルインドールに対する求核的環化反応が期待通りに進行し、目的のインドリンが高収率で得られた。転位するプロパルギル基上に求核部位を有するトリインに対して金触媒を作用させたところ、アレニルインドール中間体の生成に引き続いて、求核的環化反応が連続的に進行し、ヘテロ五員環縮環型カルバゾールを一挙に合成することに成功した。

(1-4) ピロロカルバゾール合成法の開発: アジド部位を有する共役ジインに対して金触媒を作用させると、目的の連続環化反応が進行し、ピロロカルバゾールが一挙に生成することを見出した。得られたピロロカルバゾールに置換基を順次導入することも容易であったため、本反応はディクチオデンドリン類の多様性指向型合成法として有用である。

### (2) キノカルシンの合成研究

プロモアレンの分子内アミノ化反応を利用して、ピロリジンユニットのシス選択的合成に成功した。金触媒を用いた分子内ヒドロアミノ化の位置選択性の制御は困難を究めたが、基質にベンゾフラン部位を導入することで目的の 6-エンド型環化のみが選択的に進行することを見出した。引き続き、位置選択性の制御に利用したベンゾフランの開裂反応を検討した。その結果、ルイス

酸を用いたベンゾフランの開環とクロロ化反応をワンポットで行うことにより、目的の開裂反応が進行することを見出した。その後の数段階の変換を経て、キノカルシンの不斉全合成を達成した。

### (3) ローレンデクマレン B の合成研究

環状プロパルギルカルボナートを基質とすると目的の中員環エーテル構築反応が首尾良く進行することを見出し、ローレンデクマレン B 前駆体の合成に成功した。

### (4) ストリクタミンの合成研究

トリイン型およびエンイン型基質を用いた金触媒連続環化反応は進行しなかったが、プロパルギルテトラヒドロカルボリン型基質の環化は期待通りに進行し、目的の四環性骨格を構築することに成功した。その後の変換により、ストリクタミンの形式全合成を達成した。

### (5) 創薬リードの創出

以前見出したチアゾール安息香酸型 CK2 阻害剤について、安息香酸部分の構造修飾を検討した。その結果、安息香酸 3 位にベンジルオキシ基を有する誘導体が高い細胞増殖抑制活性を有することを見出した。さらに、これまでの研究において見出した SphK 阻害活性を示す 4-*epi*-Jaspine B の構造活性相関研究を実施した結果、アルキル側鎖末端部に比較的大きい疎水性置換基を導入すると阻害活性が向上し、THF 環に近い位置にフェニレン基を導入した誘導体は SphK2 を選択的に阻害することを見出した。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 55 件)

- (1) Total Synthesis of Dictyodendrins by the Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Conjugated Dienes with Pyrroles, J. Matsuoka, Y. Matsuda, Y. Kawada, S. Oishi, H. Ohno,\* *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **56** (26), 7444–7448 (2017). DOI: 10.1002/anie.201703279
- (2) Identification of Selective Inhibitors of Sphingosine Kinases 1 and 2 through a Structure–Activity Relationship Study of 4-*epi*-Jaspine B, H. Ohno,\* M. Honda, N. Hamada, J. Miyagaki, A. Iwata, K. Otsuki, T. Maruyama, S. Nakamura, I. Nakanishi, S. Inuki, N. Fujii, S. Oishi, *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有, **25** (12), 3046–3052 (2017). DOI: 10.1016/j.bmc.2017.03.059
- (3) Total Synthesis of (+)-Conolidine by the Gold(I)-Catalyzed Cascade Cyclization of a Conjugated Enyne, S. Naoe, Y. Yoshida, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *J. Org. Chem.*, 査読有, **81** (13), 5690–5698 (2016). DOI: 10.1021/acs.joc.6b00720
- (4) Novel 3,4,7-Substituted Benzofuran Derivatives Having Binding Affinity to  $\kappa$ -Opioid Receptor, D. Nishiyama, Y. Sakai, H. Sekiguchi, H. Chiba, R. Misu, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, **64** (7), 996–1003 (2016). DOI: 10.1248/cpb.c16-00302
- (5) Gold-Catalyzed Three-Component Spirocyclization: a One-Pot Approach to Functionalized Pyrazolidines, B. Wagner, W. Hiller, H. Ohno, N. Krause,\* *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **14** (5), 1579–1583 (2016). DOI: 10.1039/C5OB02453F
- (6) Formal Total Synthesis of ( $\pm$ )-Strictamine Based on a Gold-Catalyzed Cyclization. D. Nishiyama, A. Ohara, H. Chiba, H. Kumagai, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Org. Lett.*, 査読有, **18** (7), 1670–1673 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00536
- (7) Structure–Activity Relationship Study of 4-(Thiazol-5-yl)benzoic Acid Derivatives as Potent Protein Kinase CK2 Inhibitors, H. Ohno,\* D. Minamiguchi, S. Nakamura, K. Shu, S. Okazaki, M. Honda, R. Misu, H. Moriwaki, S. Nakanishi, S. Oishi, T. Kinoshita, I. Nakanishi, N. Fujii,\* *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有, **24** (5), 1136–1141 (2016). DOI: 10.1016/j.bmc.2016.01.043
- (8) Synthesis of Fused Carbazoles by Gold-Catalyzed Tricyclization of Conjugated Dienes via Rearrangement of an *N*-Propargyl Group, M. Taguchi, Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Org. Lett.*, 査読有, **17** (24), 6250–6253 (2015). DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03254
- (9) Convenient Synthesis of Spiroindole Derivatives via Palladium-Catalyzed Cyclization of Propargyl Chlorides, A. Iwata, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Tetrahedron*, 査読有, **71** (37), 6580–6585 (2015). DOI: 10.1016/j.tet.2015.05.006
- (10) Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of 2-Alkynyl-*N*-propargylanilines via the Rearrangement of a Propargyl Group, Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **54** (27), 7862–7866 (2015). DOI: 10.1002/anie.201502256
- (11) Direct Construction of Fused Indoles by Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Conjugated Dienes, S. Naoe, T. Saito, M. Uchiyama,\* S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno,\* *Org. Lett.*, 査読有, **17** (7), 1774–1777 (2015). DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00550
- (12) Dual Gold Catalysis: A Novel Synthesis of

- Bicyclic and Tricyclic Pyrroles from *N*-Propargyl Ynamides, Y. Tokimizu, M. Wieteck, M. Rudolph, S. Oishi, N. Fujii, A. S. K. Hashmi,\* H. Ohno,\* *Org. Lett.*, 査読有, **17** (3), 604–606 (2015).  
DOI: 10.1021/ol503623m
- (13) Formal [4 + 2] Reaction between 1,3-Diynes and Pyrroles: Gold(I)-Catalyzed Indole Synthesis via Double Hydroarylation, Y. Matsuda, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Chem. Eur. J.*, 査読有, **21** (4), 1463–1467 (2015).  
DOI: 10.1002/chem.201405903
- (14) Gold-Catalyzed Atom-Economical Cascade Reactions of Alkynes for Ring Formation, H. Ohno,\* S. Oishi, N. Fujii,\* *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* (Account), 査読有, **72** (11), 1218–1227 (2014).  
DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.72.1218
- (15) Synthesis and Applications of Vinylaziridines and Ethynylaziridines, H. Ohno,\* *Chem. Rev.*, 査読有, **114** (16), 7784–7814 (2014).  
DOI: 10.1021/cr400543u
- (16) Dual Gold Catalysis: Synthesis of Polycyclic Compounds via C-H Insertion of Gold Vinylidenes, M. Wieteck, Y. Tokimizu, M. Rudolph, F. Rominger, H. Ohno,\* N. Fujii,\* A. S. K. Hashmi,\* *Chem. Eur. J.*, 査読有, **20** (49), 16331–16336 (2014).  
DOI: 10.1002/chem.201404987
- (17) Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of (Azido)ynamides: an Efficient Strategy for the Construction of Indoloquinolines, Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Org. Lett.*, 査読有, **16** (11), 3138–3141 (2014).  
DOI: 10.1021/ol5012604
- (18) The Synthesis of Alkaloids Using a Transition-Metal-Catalyzed Intramolecular Amination Reaction, H. Ohno,\* H. Chiba, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii,\* *Synlett* (Account), 査読有, **25** (2), 179–192 (2014).  
DOI: 10.1055/s-0033-1340165
- (19) Synthesis of Fused Tetracyclic Spiroindoles via Palladium-Catalyzed Cascade Cyclization, A. Iwata, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Chem. Commun.*, 査読有, **50** (3), 298–300 (2014).  
DOI: 10.1039/c3cc46511j
- (20) Gold-Catalyzed Cascade Reactions of Alkynes for Construction of Polycyclic Compounds, H. Ohno,\* *Isr. J. Chem.*, 査読有, **53** (11–12), 869–882 (2013).  
DOI: 10.1002/ijch.201300054
- (21) Palladium-Catalyzed Medium-Ring Formation for Construction of the Core Structure of *Laurencia* Oxacycles: Synthetic Study of Laurendecumallene B, Y. Yoshimitsu, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Org. Lett.*, 査読有, **15** (12), 3046–3049 (2013).  
DOI: 10.1021/ol401231y
- (22) Synthesis of Pachastrissamine (Jaspine B) and Its Derivatives by the Late-Stage Introduction of the C-2 Alkyl Side-Chain Using Cross Metathesis, Y. Yoshimitsu, J. Miyagaki, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Tetrahedron*, 査読有, **69** (21), 4211–4220 (2013).  
DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.091
- (23) Convergent Synthesis of (–)-Quinocarcin Based on the Combination of Sonogashira Coupling and Gold(I)-Catalyzed 6-endo-dig Hydroamination, H. Chiba, Y. Sakai, A. Ohara, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Chem. Eur. J.*, 査読有, **19** (27), 8875–8883 (2013).  
DOI: 10.1002/chem.201300687
- (24) Diversity-Oriented Synthesis of Pyrazolo-[4,3-*b*]indoles by Gold-Catalyzed Three-Component Annulation: Application to the Development of a New Class of CK2 Inhibitors, Z. Hou, S. Oishi, Y. Suzuki, T. Kure, I. Nakanishi, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, H. Ohno,\* N. Fujii,\* *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **11** (20), 3288–3296 (2013).  
DOI: 10.1039/c3ob40223a
- (25) Lewis-Acid-Mediated Ring-Exchange Reaction of Dihydrobenzofurans and Its Application to the Formal Total Synthesis of (–)-Quinocarcinamide, H. Chiba, Y. Sakai, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Tetrahedron Lett.*, 査読有, **53** (46), 6273–6276 (2012).  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.09.030
- (26) Total Synthesis of (–)-Quinocarcin via Au(I)-Catalyzed Regioselective Hydroamination, H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **51** (36), 9169–9172 (2012).  
DOI: 10.1002/anie.201205106
- (27) Gold(I)-Catalyzed Regioselective Inter-/Intramolecular Addition Cascade of Di- and Triynes for Direct Construction of Substituted Naphthalenes, S. Naoe, Y. Suzuki, K. Hirano, Y. Inaba, S. Oishi, N. Fujii,\* H. Ohno,\* *J. Org. Chem.*, 査読有, **77** (11), 4907–4916 (2012).  
DOI: 10.1021/jo300771f
- (28) Recent Advances in the Construction of Polycyclic Compounds via Palladium-Catalyzed Atom-Economical Cascade Reactions, H. Ohno,\* *Asian J. Org. Chem.*, 査読有, **2** (1), 18–28 (2013).  
DOI: 10.1002/ajoc.201200128

〔学会発表〕(計 55 件)

- (1) 大野浩章「多重結合の連続活性化を用いた骨格構築反応の開発と応用」、近畿大学薬学研究科 講演会(招待講演)、2016年4月23日、近畿大学薬学研究科(大阪府東大阪市)
- (2) Hiroaki Ohno "Gold-Catalyzed Cascade Cyclizations of Alkynes for Construction of Nitrogen Heterocycles", Pacificchem 2015 (招待講演)、2015年12月15日~20日、Hilton Hawaiian Village(アメリカ、ホノルル)
- (3) 大野浩章「金触媒によるアルキンの活性化を用いた骨格構築反応の開発と応用」、名城大学特別講演会(招待講演)、2015年12月4日、名城大学薬学部(愛知県名古屋)
- (4) 大野浩章「アルキンの活性化を基盤とする複素環骨格構築反応の開発と応用」、京大有機金属化学若手勉強会(招待講演)、2015年10月31日、京都大学薬学部(京都府京都市)
- (5) 大野浩章「アルキンの活性化を基盤とする連続反応の開発と応用」、日本薬学会東海支部 特別講演会(招待講演)、2015年5月29日、岐阜薬科大学(岐阜県岐阜市)
- (6) Hiroaki Ohno "Gold-Catalyzed Annulations and Their Medicinal Applications", DPhG Annual Meeting 2014(招待講演)、2014年9月23日~26日、ゲーテ大学(ドイツ、フランクフルト)
- (7) 大野浩章「アレンやアルキンを合成素子とする連続反応の開発と応用」、金沢大学特別講演会(招待講演)、2014年6月13日、金沢大学(石川県金沢市)
- (8) 大野浩章「金触媒を用いた骨格構築反応の開発と生物活性化合物合成への応用」第18回鴨叡会・生命分子化学科セミナー(招待講演)、2013年12月17日、京都府立大(京都府京都市)
- (9) 大野浩章「金触媒を用いた骨格構築反応の開発と生物活性化合物合成への応用」創薬基盤科学若手セミナー(招待講演)、2013年12月9日、立命館大学(滋賀県草津市)
- (10) 大野浩章 他「パラジウム触媒を用いた中員環形成反応による Laurencia 族環状エーテルの構築: Laurendecumallene B の合成研究」第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013年11月5日、九州大学医学部(福岡県福岡市)
- (11) 大野浩章 他「金触媒を用いた三成分環化反応によるジヒドロピラゾールの合成と CK2 阻害剤開発への応用」第43回複素環化学討論会、2013年10月19日、長良川国際会議場(岐阜県岐阜

市)

- (12) 大野浩章「付加反応を用いて中心骨格を構築する天然物合成」、第12回化学系薬学若手研究者セミナー(日本薬学会東北支部)(招待講演)、2013年8月24日、東北大学(宮城県仙台市)
- (13) 大野浩章「高い原子効率を有する遷移金属触媒反応を用いた天然物の合成研究」、天然物ケミカルバイオロジー:分子標的と活性制御 地区シンポジウム(招待講演)、2013年3月16日、理化学研究所(埼玉県和光市)
- (14) Hiroaki Ohno "Gold-Catalyzed Reactions for Construction of Heterocycles", Special Lecture at Dortmund University(招待講演)、2013年3月6日、ドルトムント工科大学(ドイツ、ドルトムント)
- (15) Hiroaki Ohno "Gold-Catalyzed Reactions for Construction of Heterocycles", Special Lecture at Dortmund University(招待講演)、2013年3月4日、ハイデルベルク大学(ドイツ、ハイデルベルク)

〔図書〕(計 1 件)

- (1) Hiroaki Ohno, *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction*, Ken Tanaka, Ed.; Wiley-VCH, 2013, pp 485-536.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)  
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seizo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 浩章 (OHNO, Hiroaki)  
京都大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号: 30322192

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし