

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：32607

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23105012

研究課題名(和文)有機触媒を用いた創薬を指向した生理活性天然物の実践的合成

研究課題名(英文)Practical Synthesis of Bioactive Natural Products by Organocatalysts

研究代表者

砂塚 敏明(Sunazuka, Toshiaki)

北里大学・感染制御科学府・教授

研究者番号：30226592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 39,900,000円

研究成果の概要(和文)：川端教授が開発した有機分子触媒を利用し、北里研究所で発見された顕著な抗寄生虫活性を有するAvermectinの天然テトラオール類縁体であるAvermectin B2aの位置選択的なアシル化に取り組んだ。その結果、触媒と酸無水物の組み合わせにより、C-5位、あるいはC-4"位水酸基の位置選択的なアシル化が可能になった。また、3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドンが、イソシアニドのアルデヒドへの付加反応を触媒し、対応するβ-ヒドロキシアミド体を良好に与えることを見出した。本反応を利用し、北里研究所で発見した特異なインドリンスピロアミナル骨格を有するNeoxalineの初の全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：We attempted the chemoselective monoacylation of the insectidal and parasiticial compound, avermectin B2a, which was discovered in our institute, using the organocatalyst developed by Kawabata's group. Acetylation, using DMAP as a catalyst under Kawabata's conditions, gave the monoacetate in 63% yields, without chemoselectivity. Application of the organocatalyst instead of DMAP increased 5-chemoselectivity. The reaction condition was effective for other acylation. Interestingly, trihaloacetylation under this condition provided poor chemoselectivity. After screening various organocatalysts, we found the ent-organocatalyst effectively catalyzed the 4"-regioselective monotrihaloacetylation. These results indicate the chemoselectivity of the acylation was controlled by the combination of organocatalyst with acid anhydride.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機触媒 ピリドン イソシアニド 位置選択的アシル化 インドール 全合成

## 1. 研究開始当初の背景

医薬品、農薬、マテリアル等様々な「モノづくり」においては、効率的かつ安価であり、さらに環境調和型の力量ある合成法の開発は継続的に進める必要がある。そのような背景の中で、本領域研究の目的は、持続可能な「モノづくり」の科学を発展させるための環境調和型の優れた有機分子触媒の開発、ならびに有機分子触媒を用いた効率的・革新的な触媒反応系を開拓、さらに有用物質の実践的な合成プロセスとして真に優れた分子変換を実現することである。その中において申請者は、有機分子触媒を用いて実践的な有用物質(生理活性天然物、生理活性化合物、医薬品、農薬等)合成へと応用展開することを主たる研究目的とする。すなわち、新規有機分子触媒ならびに触媒反応系を駆使し、医薬品、農薬、天然物などの生理活性化合物などの有用物質の合成へと展開する。これまで、天然物合成や医薬品創製にあまり積極的に有機触媒が用いられてこなかった。そこで、申請者は、本領域研究で開発されている様々な有機触媒を用いて、申請者らが見出してきた興味ある天然物や医薬品の合成に展開することにより、「モノづくり」における有機触媒の重要性を示す事を目的としている。

## 2. 研究の目的

我々は、北里研究所で見出された特異な構造を有し、しかも有用な生理活性を示す微生物由来新規天然物をリードとした創薬研究に取り組んでいる。これまでに、京都大学の川端先生らが開発した基質認識型有機分子触媒である光学活性ピリジン誘導体 **1** を利用して、北里で発見された顕著な抗寄生虫、抗昆虫活性を有する Ivermectin (**2**) の天然テトラオール類縁体である

Avermectin B2a (**3**) の位置選択的モノアシル化、および、Pyripyropene テトラオール体 **4** の位置選択的アシル化による新規農薬用殺虫剤 ME5343 (**5**) の効率的合成を検討し、触媒 **1** が複雑な骨格を有するポリオール天然物の位置選択的アシル基を検討し、それを基盤に新たな薬剤を開発して行く。(Figure 1)。

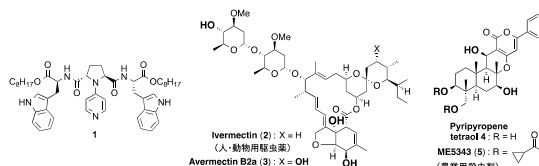


Figure 1: Site-selective acylation of polyol natural products (3,4) using organocatalyst **1**.

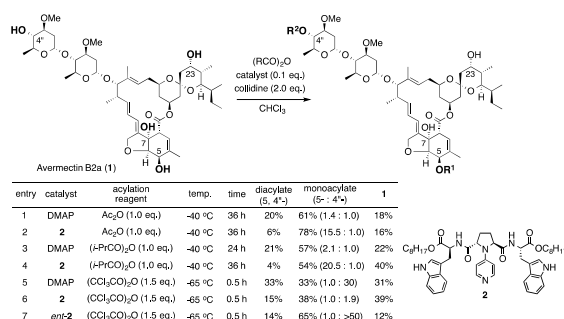
## 3. 研究の方法

Avermectin B2a (**1**) は、8つの天然類縁体の中で最も酸素官能基化された類縁体であり、その複雑な骨格に4つの水酸基を有している。今回我々は、京都大学の川端先生によって開発された基質認識型有機触媒を用いた Avermectin B2a の位置選択的アシル化を検討した。

まず、Avermectin B2a を  $\text{CHCl}_3$  中、1当量の無水酢酸、コリジン存在下、DMAP を触媒量用いて  $-40^\circ\text{C}$  で撹拌したところ、5位アセチル体と 4''位アセチル体が混合物 (5-acylate : 4''-acylate = 1.4 : 1.0) として 61% 収率で得られた。その際、5, 4''-ジアセチル体が 20%、原料 **1** が 18% 回収され、7位および 23位水酸基のアセチル化は確認されなかった。同様の条件下、川端触媒 **2** を用いて反応させたところ、ジアセチル体の生成量が大幅に減少し、高収率かつ高位置選択的にモノアセチル体を得られた (78%, 5-acylate : 4''-acylate = 15.5 : 1.0)。本触媒の立体異性体を計4種検討したところ **2** が最も良い選択性、収率を示した。

次にアシル化剤に立体的にかさ高いイ

ソル酸無水物を用いたところ、位置選択性が向上した。続いて電子吸引性のトリクロロ酢酸無水物を検討した。本反応では、DMAP を触媒に用いたところ、これまでと逆の 4''位選択的にモノアシル化が進行したが、ジアシル体が多量副生した。一方、有機触媒 2 を用いたところ、これまでと同様に 5 位アシル体の生成比が向上したが、4''位アシル体が主生成物であった。次に、触媒 2 のエナンチオマーを用いたところ、DMAP よりも高収率で 4''位選択的にモノアシル体が得られた (65%, 5-acylate : 4''-acylate = 1.0 : > 50)。以上のように、アシル基および光学活性有機分子触媒の選択により Avermectin B2a の位置選択的アシル基導入が可能となった。



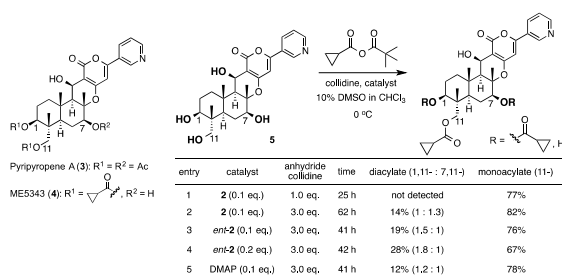
Pyripyropene A (3)は、北里研究所で発見された顕著な ACAT 阻害活性を示す新規天然物である。その後、3 がアブラムシを始めとする農業害虫に対して強い殺虫活性を示すことが分かり、誘導体を精査した結果、ME5343 (4)が最も顕著な抗アブラムシ活性を示した。4 は、動物やミツバチなどの益虫に対し毒性が低く、環境への負荷も少なかったため、農薬として 2017 年に市場化されることとなった。ME5343 は、テトラオール体 5 の 1,7,11 位水酸基をアシル化したのち、7 位アシル基を除去して、2 工程、47%

収率で工業的に製造されている。その結果、試薬量を過剰に要し、収率も低く改善の余地がある。そこで我々は、Pyripyropene テトラオール 5 から有機触媒 2 を用いた位置選択的なアシル化を経て、1 工程での ME5343 の効率的合成を検討した。

Pyripyropene テトラオール 5 は、CHCl<sub>3</sub> に溶解しなかったため、DMSO・CHCl<sub>3</sub> (9:1) 混合溶媒中、1 当量のコリジン、0.1 当量の有機触媒 2 存在下、ピバル酸クロリドとシクロプロパンカルボン酸より調製した混合酸無水物を 1 当量作用させ、1 位水酸基選択的なアシル化を試みた。その結果、予想に反し、11 位第一級水酸基のみがアシル化された生成物が得られた(entry 1)。触媒、温度、混合酸無水物を種々検討したが、望む 1 位アシル体は確認できず、いずれの場合も 11 位アシル体のみが得られた。そこで、段階的なアシル化をあきらめ、酸無水物を 3 当量用いて直接的な ME5343 の合成を検討した。

同上の条件下、コリジンと混合酸無水物を 3 当量用いてアシル化させたところ、ジアシル体が 14% 収率、1,11-ジアシル体 (ME5343)と 7,11-ジアシル体が 1.0:1.3 の比で得られた(entry 2)。次に、本触媒のエナンチオマーである ent-2 を用いるところ、選択性は逆転し、19%収率、1.5:1.0 で ME5343 が優先的に得られた(entry 3)。触媒を 0.2 当量に増やしたところ、さらに収率、選択性が向上し、28%収率、1.8:1.0 の比で ME5343 が得られた(entry 4)。なお、本反応にアキラ DMAP を用いた場合は、12%収率、1.2:1.0 の位置選択性であり(entry 5)、わずか

ではあるが有機分子触媒 5 の利用により、位置選択性が向上することが分かった。



#### 4 . 研究成果

川端先生らが開発した基質認識型有機触媒は、複雑な骨格を有するポリオール天然物のアシル化においても、有益な位置選択性を示すことが分かり、今後の構造活性相関研究の推進が期待される。

#### 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 6 件 )

Takeshi Yamada, Koh Suzuki, Tomoyasu Hirose, Takumi Furuta, Yoshihiro, Ueda, Takeo Kawabata, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka, Organocatalytic Site-Selective Acylation of Avermectin B2a, a Unique Endectocidal Drug, *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, 64, 2016, 856-864. DOI: 10.1248/cpb.c16-00205

Masanori Yanagi, Ryo Ninomiya, Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeshi, Yamada, Toshiaki Sunazuka and Takeo Kawabata, Organocatalytic Site-Selective Acylation of 10-Deacetylbaecatin III, *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, 64, 2016, 907-912.

Jun Oshita, Yoshihiko Noguchi, Akito Watanabe, Goh Sennari, Shogo Sato, Tomoyasu Hirose, Daiki Oikawa, Yuki Inahashi, Masato Iwatsuki, Aki, Ishiyama, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka, Towards the total synthesis of the anti-trypanosomal macrolide,

Actinoallolides; construction of a key linear intermediate, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 57, 2016, 357-360.

Takeshi Yamada, Tetsuya Ideguchi, Tomoyasu Hirose, Tatsuya, Shirahata, Rei Hokari, Aki Ishiyama, Masato Iwatsuki, Akihiro Sugawara, Yoshinori Kobayashi, Kazuhiko Otaguro, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka, Asymmetric Total Synthesis of Indole Alkaloids Containing An Indoline Spiroaminal Framework, *Chem. E. J.*, 査読有, 21, 2015, 11855-11864.

Takeshi Yamada, Tomoyasu Hirose, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka, Organocatalytic  $\alpha$ -Addition of Isocyanides to Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* 査読有, 2015, 2015, 296-301. doi:10.1002/ejoc.201403313. Tetsuya Ideguchi, Takeshi Yamada, Tatsuya Shirahata, Tomoyasu Hirose, Akihiro Sugawara, Yoshinori Kobayashi, Satoshi Omura and Toshiaki Sunazuka, Asymmetric Total Synthesis of Neoxaline. *J. Am. Chem. Soc.* 査読有, 135, 2013, 12568-12571.

[ 学会発表 ] ( 計 10 件 )

Toshiaki Sunazuka, and Satoshi Omura, Drug discovery based on microbial bioactive natural products, Pacificchem 2015 ( 招待講演 ) ( 国際学会 ), 2015年12月15日 ~ 2015年12月20日, Hawaii, USA

Toshiaki Sunazuka, Tomoyasu Hirose, and Satoshi Omura, Isolation and total synthesis of microbial bioactive natural products, Pacificchem 2015 ( 招待講演 ) ( 国際学会 ), 2015年12月15日 ~ 2015年12月20日, Hawaii, USA

Toshiaki Sunazuka, Total Synthesis of Novel Polycyclic Biological Active Indole Alkaloids, The 6th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistr ( 招待講

演) (国際学会), 2015年09月07日 ~ 2015年09月09日, Akiu Resort Hotel Crescent, Sendai

砂塚敏明, 天然有機化合物の魅力を引き出す有機合成化学の醍醐味, 日本化学会関東支部群馬地区講演会 (招待講演), 2015年07月07日 ~ 2015年07月07日, 群馬大学 (群馬県桐生市)

Toshiaki Sunazuka, Total synthesis of unique polycyclic bioactive indole alkaloids, 16th Tetrahedron Symposium (招待講演) (国際学会), 2015年06月16日 ~ 2015年06月19日, Berlin, Germany

Toshiaki Sunazuka, Practical Synthesis of Bioactive Natural products by Organocatalysts, 新学術領域 (有機触媒) 第2回国際会議(兼)第7回 有機触媒シンポジウム (招待講演) (招待講演), 2014年11月21日 ~ 2014年11月22日, 東京大学 (東京都文京区)

砂塚敏明, 天然有機化合物を基盤とした新しい創薬研究, 第29回 農薬デザイン研究会 (招待講演), 2014年11月06日 ~ 2014年11月07日, ホテルニューアカオ (静岡県、熱海)

Toshiaki Sunazuka, Harmonization between natural products and organic synthesis for drug discovery, International Conference on Advances in Engineering, Technology and science 2014 (招待講演) (国際学会), 2014年06月02日 ~ 2014年06月03日, China, Beijing

Toshiaki Sunazuka, Total Synthesis of Novel Polycyclic Bioactive Natural Products, Gordon Research Conference, (招待講演), 2013年06月16日 ~ 2013年06月21日, アメリカ、ボストン

Toshiaki Sunazuka, Practical Synthesis of Bioactive Natural products by Organocatalysts, 新学術領域 (有機触媒)

第4回公開シンポジウム (招待講演), 2013年05月27日 ~ 2013年05月28日, 滋賀大学 (滋賀県草津市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等  
北里大学北里生命科学研究所、大学院感染制御科学府 生物有機化学研究室  
<http://seibutuyuuki.sakura.ne.jp>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
砂塚 敏明 (SUNAZUKA, Toshiaki)  
北里大学・感染制御科学府・教授  
研究者番号: 30226592

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし