

令和元年6月22日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2015～2018

課題番号：15KT0061

研究課題名(和文) 近接効果を利用した遷移状態制御による選択的活性化法の開発と創薬展開

研究課題名(英文) Precise activation based on transition state control using neighboring effect and its medicinal application

研究代表者

大野 浩章 (Ohno, Hiroaki)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：30322192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：近接効果を利用した触媒的な結合形成反応の開発を行った。最初に、アジド部位を有する共役ジインの金触媒連続環化による縮環カルバゾール骨格構築法を開発し、ディクチオデンドリン類の多様性指向型合成と創薬展開を実施した。引き続き、アクアミリンアルカロイドの基本骨格中に存在する四環性インドリン骨格の効率的構築法を開発し、ストリクタミンの形式全合成を達成した。さらに、金触媒を用いたスキップジインおよび1,4-ジイン-3-オンの連続環化反応の開発も行った。これらの成果は、金触媒を用いたアルキンの活性化を基盤とする多様な複素環骨格構築反応において、近接効果が極めて有用であることを明確に示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

反応点同士の近接効果を利用した遷移状態制御は、通常困難な分子変換を可能にする上で有効なアプローチである。この領域の研究は、ピアリアル結合の形成を含む平面的な分子の構築において近年爆発的な進展を見せている。一方で、三次元的な構造を有する骨格の構築においては、極めて限られた官能基化反応が知られているのみであった。本研究の学術的意義は、反応点の近接効果による遷移状態制御が、三次元骨格の構築と多連続環化反応において有効であることを示した点にある。複雑な構造を有する化合物群を創薬研究に用いる礎を築いた点において、本研究の社会的意義は大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Catalytic reactions using neighboring effect for efficient bond formation were developed. First, a reaction for direct construction of fused carbazoles by a gold-catalyzed cascade cyclization of conjugated diynes bearing an azide group was developed. This reaction was applied to total synthesis of dictyodendrins and their structure-activity relationship study. Next, efficient construction of the tetracyclic indoline scaffold of akuammiline alkaloids was developed, which was useful for formal total synthesis of strictamine. Gold-catalyzed cascade cyclization reactions of skipped diynes and 1,4-diyne-3-ones were also developed. These results clearly demonstrate that the neighboring effect in gold-catalyzed alkyne activation is extremely useful in syntheses of diverse heterocycles.

研究分野：有機合成化学

キーワード：近接効果 多環式骨格 連続反応 金触媒 アルカロイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

反応点同士の近接効果を利用した遷移状態制御は、通常困難な分子変換を可能にする有用なアプローチである。金属配位部位を導入した反応基質に対する部位特異的 C-H 結合活性化反応は、平面的な分子構造の構築において近年爆発的な進展を見せている。その一方で、三次元的な構造を有する骨格の構築においては、極めて限られた官能基化反応が知られているのみであった。

2. 研究の目的

多数の反応点を有する基質の多連続反応は、適切な反応点のみを選択的に活性化するため、近接効果による遷移状態制御が特に有効であると考えられる。本研究は、三次元骨格の構築と多連続環化反応において、反応点の近接効果による遷移状態制御を行い、部位/位置選択的な活性化に関する基盤構築を行うことを目的とする。特に、近接効果による遷移状態制御を用いた天然物型化合物の合成と、多数の反応点を有する反応基質の選択的活性化を検討した。

3. 研究の方法

(1) 縮環カルバゾール骨格の一挙構築反応の開発と合成・創薬展開

我々が以前見出していた共役ジインとピロールの分子間・分子内連続付加反応によるインドール合成法を基盤として、アジド基を有する共役ジインを基質とした縮環カルバゾール合成反応をデザインした。反応に用いる基質は、末端アルキンとアルキニルプロミドのカップリング、およびアミノ基のアジド化により合成した。カップリングパートナーとしてベンゼン誘導体、ピロール誘導体、およびインドール誘導体を用いて、縮環カルバゾール合成反応の検討を実施した。特にピロールを用いた反応においては位置選択性の制御を精査し、得られたピロロカルバゾール誘導体を用いたディクチオデンドリン類の全合成を検討した。関連反応として、スキップジインを用いた七員環縮環型ピロールの合成反応の開発にも取り組んだ。

(2) アクアミリンアルカロイド共通骨格の一挙構築法の開発

アクアミリンアルカロイド類は、特徴的なかご状構造を有する生物活性インドールアルカロイドで、ストリクタミン、アスピドフィリン A、カタホリンを含む非常に多くの天然物が知られている。多くの有機合成化学者がそれらの全合成に取り組んでいるが、インドール 3 位を反応点とする炭素-炭素結合形成を用いた D 環構築反応は報告されていなかった。我々は、アルキン部位を有するインドールの金触媒環化反応がアクアミリンアルカロイドの D 環構築を可能にすると考え、ストリクタミン型およびアスピドフィリン A 型骨格の構築と全合成研究を実施した。

(3) エンイン型化合物の連続環化反応の開発とコノリジンの全合成

コノリジンは 2004 年に Kam らにより単離されたインドールアルカロイドで、特異な鎮痛作用を有する。オピオイド系鎮痛薬に特有の依存性や副作用を伴わないため、コノリジンは新規鎮痛剤のリード化合物として期待されている。コノリジンの中心骨格であるアザピシクロ [4.2.2] デカン骨格を効率的に構築する新規方法論の開発を目的として、共役ジインまたは共役エンイン系化合物を用いた金触媒連続環化反応をデザインし、全合成の達成を目指した。

(4) ピリジンオキシドを用いたベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-b]フラン骨格構築反応の開発

アルキンに対して金触媒存在下ピリジンオキシドを作用させると、金カルベンを経由して様々な環形成反応が進行することが知られている。我々は、1,4-ジイン-3-オンに対してピリジンオキシドと金触媒を反応させることで、ベンゾ[h]クロメンなどの有用な複素環が得られることを期待し、反応の検討を実施した。

4. 研究成果

(1) 縮環カルバゾール骨格の一挙構築反応の開発と合成・創薬展開

金触媒存在下において共役ジインにピロールを作用させると、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。この際、除去可能な置換基をピロールに導入することによって、ディクチオデンドリン型のピロロカルバゾールが位置選択的に得られることを明らかにした。さらに、求核剤としてインドールやベンゼンを利用できることを見出し、本反応が様々な縮環カルバゾール骨格の構築に有用であることを示した。反応のメカニズム解析により、本反応の二段階目が近接効果により効率的に進行していることを明らかにした。さらに、インドールを求核種とする反応により得られた生成物が興味深い酸化還元特性を示すことを見出した。さらに、スキップジインに対するピロールの分子内・分子間連続付加反応を開発し、シクロヘプタトリエン縮環型ピロールの選択的合成を実現した。

引き続き、ディクチオデンドリン類の全合成を検討した。ディクチオデンドリン類はテロメラゼ阻害活性を示すことから、新規抗腫瘍剤のリード化合物として近年注目されている。しかしながら、構造活性相関研究に展開するための多様性指向型合成法は開発されていなかった。反応開発研究において得られたピロロカルバゾール誘導体に対して、置換基の導入について検

討を行った結果、モノプロモ化、ジプロモ化、脱プロモ化を組み合わせることによって、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アシル基を必要な位置に選択的に導入し、ディクチオデンドリン F の全合成を達成した。さらに、本合成法を基盤としたディクチオデンドリン B の全合成、ディクチオデンドリン C および E の形式全合成を達成した。

(2) アクアミリンアルカロイド共通骨格の一式構築法の開発

ストリクタミン型骨格の構築を検討した。金触媒環化反応の基質となるアルキニルテトラヒドロカルバゾール誘導体を合成し金触媒反応に付したところ、アルキン末端に無保護のプロパルギルアルコール部位を有する基質を用いた際に、目的の D 環構築反応が効率的に進行することを見出した。引き続き、エステル部位の構築と窒素原子の官能基化により既知のストリクタミン前駆体に変換し、ラセミ形式全合成を達成した。本反応においては、テトラヒドロカルバゾールの環構造による近接効果が効率的に働いているものと考えられる。引き続き、得られた既知の前駆体をストリクタミンに変換する既知の還元 Heck 反応を試みたところ、目的の生成物は全く得られないことが判明した。そこで、イミン部分の還元続く Heck 型反応により、カタホリン型骨格を構築し、その後ストリクタミンに変換する経路を検討することとした。現在までに、イミンの還元と窒素置換基の変換を実施し、カタホリン型五環性骨格を構築するために必要となる環化前駆体を取得している。

本合成戦略をさらに発展させ、アスピドフィリン A の基本骨格構築反応の開発を試みた。まず、アルキン部位を有するインドリルエタノールの合成経路の検討を実施した。グリシドールを出発原料として、アルキン部位の導入、菌頭反応、インドール形成を行い、アルキニルインドールを得た。その後のインドール 3 位へのエタノールユニットの導入には多くの検討が必要であったが、温和な還元剤を組み合わせることによってこの問題を解決した。続いて環化反応の予備的検討を行った結果、金触媒を用いた条件において目的の連続環化反応が進行することを見出した。

(3) エンイン型化合物の連続環化反応の開発とコノリジンの全合成

当初予定していた共役ジエンを用いた三連続環化反応は、第二の環化における位置選択性の制御が困難であることが判明した。そこで、合成戦略を共役エンイン型化合物の二連続環化反応に切り替え、詳細な検討を実施した。その結果、シリルエノールエーテル部位を有する反応基質を用いた場合に、目的の二連続環化反応が中程度の収率で進行することを見出した。さらに、触媒の不斉環化により得られた光学活性な環化生成物を用いて、コノリジンの不斉合成を達成した。

(4) ピリジンオキシドを用いたベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-*b*]フラン骨格構築反応の開発

金触媒とピリジン N-オキシドを用いたベンゾ[h]クロメン骨格の構築を試みた。ビニル基を有する 1,4-ジエン-3-オンを合成し、3,5-ジクロロピリジン-N-オキシドと HFIP 存在下において 5 mol % の金触媒を付したところ、予想に反してベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-*b*]フランが効率的に生成することを見出した。引き続き反応の一般性について検討を加え、本反応が様々な置換基を有する基質に適用可能であることを確認した。本反応は、金触媒によるピリジンオキシドの共役付加、ピリジンの脱離による金カルベノイドの生成、カルベノイドとアルケンの反応、アルキンの 1,2-転位、およびフラン環形成等を経由する多段階反応により進行しているが、特にアルキンの転位においては近接効果が重要な役割を果たしているものと考えられる。得られた生成物の変換を検討した結果、酸化剤とルイス酸を用いることにより、多環式ナフトフラン誘導体に変換することに成功した。

これらの本研究成果は、近接効果による遷移状態制御が三次元的構造や複雑な縮環構造を有する分子の構築に有用であることを示している。本研究がさらに進展することで、ドラッグライク天然物型化合物を用いた創薬研究がさらに加速するものと予想される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

- (1) Gold(I)-Catalyzed Cascade Cyclization Reactions of Allenynes for the Synthesis of Fused Cyclopropanes and Acenaphthenes, T. Ikeuchi, S. Inuki, S. Oishi, H. Ohno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, 58 巻, 2019, 7792–7796
DOI: 10.1002/anie.201903384
- (2) Direct Synthesis of Aryl-Annulated [c]Carbazoles by Gold(I)-Catalysed Cascade Reaction of Azide-Diynes and Arenes, Y. Kawada, S. Ohmura, M. Kobayashi, W. Nojo, M. Kondo, Y. Matsuda, J. Matsuoka, S. Inuki, S. Oishi, C. Wang, T. Saito, M. Uchiyama, T. Suzuki, H. Ohno, *Chem. Sci.*, 査読有, 9 巻, 2018, 8416–8425
DOI: 10.1039/C8SC03525C
- (3) Gold(I)-Catalyzed Oxidative Cascade Cyclization of 1,4-Diyn-3-ones for the Construction of Troponone-Fused Furan Scaffolds, N. Hamada, A. Yamaguchi, S. Inuki, S. Oishi, H. Ohno, *Org. Lett.*, 査読有, 20 巻, 2018, 4401–4405
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01524

- (4) Introduction of a Polar Functional Group to the Lipid Tail of 4-*epi*-Jaspine B Affects Sphingosine Kinase Isoform Selectivity, S. Inuki, T. Miyagawa, S. Oishi, H. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 66 巻, 2018, 866–872
DOI: 10.1248/cpb.c18-00366
- (5) Synthesis of Jaspine B Regioisomers through Palladium-Catalyzed Stereoselective Tetrahydrofuran Formation: Insight into the Ligand Recognition of Sphingosine Kinases, T. Miyagawa, S. Inuki, M. Honda, S. Nakamura, I. Nakanishi, N. Fujii, S. Oishi, H. Ohno, *Tetrahedron*, 査読有, 74 巻, 2018, 1802–1809
DOI: 10.1016/j.tet.2018.02.042
- (6) Head-to-Tail Macrocyclization of Cysteine-Free Peptides Using an *o*-Aminoanilide Linker, T. Ohara, M. Kaneda, T. Saito, N. Fujii, H. Ohno, S. Oishi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, 28 巻, 2018, 1283–1286
DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.027.
- (7) Gold-Catalyzed Cascade Reaction of Skipped Dienes for the Construction of a Cyclohepta-*[b]*pyrrole Scaffold, N. Hamada, Y. Yoshida, S. Oishi, H. Ohno, *Org. Lett.*, 査読有, 19 巻, 2017, 3875–3878
DOI: 10.1002/acs.orglett.7b01759
- (8) 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 巻, 2017, 7444–7448
DOI: 10.1002/anie.201703279
- (9) 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 巻, 2017, 3046–3052
DOI: 10.1016/j.bmc.2017.03.059
- (10) 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 巻, 2016, 5690–5698
DOI: 10.1021/acs.joc.6b00720
- (11) Novel 3,4,7-Substituted Benzofuran Derivatives Having Binding Affinity to κ -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 巻, 2016, 996–1003
DOI: 10.1248/cpb.c16-00302
- (12) 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 巻, 2016, 1670–1673
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00536
- (13) 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 巻, 2016, 1136–1141
DOI: 10.1016/j.bmc.2016.01.043
- (14) 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 巻, 2015, 250–6253
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03254
- (15) 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 巻, 2015, 6580–6585
DOI: 10.1016/j.tet.2015.05.006
- (16) 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 巻, 2015, 7862–7866
DOI: 10.1002/anie.201502256

〔学会発表〕(計 3 5 件)

- (1) Hiroaki Ohno, "Gold-Catalyzed C-C bond Formation and Its Application to Alkaloid Synthesis", 1st NCTU Conference on Advanced Organic Synthesis (招待講演) 2018 年

- (2) 大野浩章「天然物骨格一挙構築法の開発と応用」、京大テックフォーラム(招待講演)、2018年
- (3) 大野浩章「金触媒を用いた複素環骨格の構築とアルカロイドの全合成」、第53回天然物化学談話会(招待講演)、2018年
- (4) 大野浩章「金触媒を用いたアルカロイド型骨格の構築と応用」、千葉大学薬学研究科特別講演会(招待講演)、2018年
- (5) 大野浩章「金触媒を用いたアルカロイド型骨格の構築と応用」、岡山大学特別講演会(招待講演)、2017年
- (6) 大野浩章「金触媒を用いた複素環骨格構築法の開発と応用」、中外製薬講演会(招待講演)、2017年
- (7) 大野浩章「金触媒によるアルカロイド型骨格の構築と全合成研究」、第37回有機合成若手セミナー(招待講演)、2017年
- (8) Hiroaki Ohno, "Direct Construction of Fused Nitrogen Heterocycles by Gold-Catalyzed Cascade Cyclizations", Nordic/Kyoto OMCOS 2017 (招待講演)、2017年
- (9) 大野浩章「金触媒によるアルキンの活性化を基盤とした骨格構築反応の開発と応用」、明治薬科大学特別講義(招待講演)、2016年
- (10) 大野浩章「金触媒を用いた反応の開発と応用」、塩野義製薬 創薬科学セミナー(招待講演)、2016年
- (11) 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
- (12) Hiroaki Ohno, "Efficient Construction of Heterocyclic Scaffolds and Its Application", AGORA Bayer Meeting (招待講演)、2016年
- (13) Hiroaki Ohno "Gold-Catalyzed Cascade Cyclizations of Alkynes for Construction of Nitrogen Heterocycles", Pacificchem 2015 (招待講演)、2015年
- (14) 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
- (15) 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
- (16) 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

他19件

〔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〕

研究室ホームページ

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

6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：内山 真伸

ローマ字氏名：UCHIYAMA, Masanobu

研究協力者氏名：藤井 信孝

ローマ字氏名：FUJII, Nobutaka

研究協力者氏名：大石 真也

ローマ字氏名：OISHI, Shinya

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。