

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月1日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2011

課題番号：22590005

研究課題名（和文） 触媒的連続環化反応を基盤とした生物活性天然物の多様性指向型全合成研究

研究課題名（英文） Divergent syntheses of biologically active compounds based on catalytic cascade cyclization reactions

研究代表者

大野 浩章 (OHNO HIROAKI)

京都大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：30322192

研究成果の概要（和文）：触媒反応・連続的結合形成反応・低排出物反応をはじめとする環境調和型合成化学を利用した創薬研究を推進するための基礎的知見を得ることを目的として、生物活性天然物の短工程合成法の開発を検討した。その結果、創薬リードとしての応用が期待される生物活性 Ergot アルカロイド、イソキノリンアルカロイド、およびスフィンゴ脂質の分岐的合成法の高度分岐的短工程開発に成功し、当初の目的を達することができた。

研究成果の概要（英文）：As a fundamental research for drug discovery based on environmentally-benign syntheses (e.g. catalytic, cascade, and atom-economical reactions), short-step syntheses of biologically active natural compounds were investigated. This study has reached the original goal by completion of successful total syntheses of biologically active ergot/isoquinoline alkaloids and sphingolipids using divergent and short-step approach.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

## 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、ヒット化合物を見出す上で必ずしも効率的でないことが明らかになるにつれて、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。天然物やその誘導体は古くから

創薬研究の重要な役割を担ってきたが、比較的複雑な環構造を有する天然物においては、中心骨格の構築に多段階を要すること、または関連天然物を出発原料として用いることが多いため、多様性に富んだ類縁体を効率的に合成して構造活性相関及び構造最適化研究を推進することが一般的に困難である。

## 2. 研究の目的

本研究は、触媒反応・連続的結合形成反

応・低排出物反応をはじめとする環境調和型合成化学を駆使した生物活性天然物の短工程全合成を検討するとともに、ひとつの鍵中間体から多くの天然物ライク複素環骨格を得る高度分岐的合成経路により化合物ライブラリーを構築し、天然物をリードとする創薬研究を加速するための基礎的知見を得ることを目的として研究を実施した。

### 3. 研究の方法

#### (1) パラジウム触媒を用いたアレンの連続環化反応による Ergot アルカロイドの不斉全合成

申請者が開発した分子内にハロインドリル基を有するアミノアレンの連続環化反応による Ergot アルカロイド型骨格の挙構築反応を基盤として、アジリジンの極性転換を利用したアミノアルコール合成と不斉エポキシ化を利用した不斉全合成と類縁体合成を行った。

#### (2) ハロアレンの連続環化反応による Jaspine B の不斉全合成と立体分岐的合成への展開

申請者が開発したブロモアレンの連続環化反応による環化-立体選択的官能基化法による Jaspine B 合成法を基盤として、多様性指向型合成経路の開発と類縁体合成を行った。

#### (3) 多成分カップリングによる多環式インドール・イソキノリンアルカロイド型骨格の構築

申請者が開発した多成分連結反応-環化を基盤としたインドール・イソキノリンアルカロイド骨格の挙構築法の開発と Quinocarcin の全合成研究を行った。

#### (4) 天然物型ドラッグライク化合物ライブラリーの構築と創薬展開

本研究によって見出された天然物骨格-挙構築法を利用して化合物ライブラリーの構築を行った。さらに、予備的検討においてすでに抗腫瘍活性が見出されたインドール誘導体の創薬展開を進めた。

### 4. 研究成果

報告者は、触媒的連続環化反応を基盤とする生物活性天然物の合成研究を行い、以下の成果を得た。

#### (1) パラジウム触媒を用いたアレンの連続環化反応による Ergot アルカロイドの不斉全合成

Ergot アルカロイド類は、リゼルグ酸をはじめとする数多くの生物活性天然物が報告されている。同じ骨格を有する医薬品として、ペルゴリド、プロモクリプチンなどが知られており、Ergot アルカロイド骨格の天

然物型創薬テンプレートとしての潜在能力が期待されている。報告者は、アレンの連続環化反応を基盤とする不斉全合成研究を行った。パラジウム触媒とヨウ化インジウムを用いたホルムアルデヒドとの還元的カップリング反応により、光学活性エチニルアジリジンを 2-エチニル-1,3-アミノアルコールへと変換した。NHK 反応によるインドールユニットとのカップリング反応、Alpine-Borane を用いた不斉還元、Myers アレン合成等を経て、環化前駆体アレンを合成した。得られたアレンに対してパラジウム触媒を用いた連続環化反応を適用し、リゼルグ酸及び関連天然物の不斉全合成を達成した。

引き続き、Sharpless 不斉エポキシ化を利用した Ergot アルカロイドの不斉全合成を検討した。その結果、2-アルキニル-3-インドリルエポキシドの位置選択的還元反応に成功し、リゼルグ酸の不斉全合成を達成するとともに、数種の類縁体を得た。

#### (2) ハロアレンの連続環化反応による Jaspine B の不斉全合成と立体分岐的合成への展開

Jaspine B は P388 白血病細胞、HT29 大腸癌細胞や MEL28 悪性黒色腫細胞などの細胞株に対して  $\mu\text{M}$  以下の濃度で細胞毒性をスフィンゴ脂質として近年注目されている。報告者は、構造活性相関研究を指向した分岐的な合成法の開発を検討した。その結果、単一の鍵合成中間体から Jaspine B の全ての立体異性体を分岐的に合成することに成功した。これらの成果を基盤として、立体選択的アセトキシアリル化とクロスメタセシスを鍵とした多様性指向型合成経路の開発に成功した。

#### (3) 多成分カップリングによる多環式インドール・イソキノリンアルカロイド型骨格の構築

ブロモアレンの分子内アミノ化反応により立体選択的に合成したアルキンを菌頭反応によりベンジルアミン成分と連結し、金触媒を用いた分子内ヒドロアミノ化反応によるイソキノリンアルカロイド骨格の構築を検討した結果、基質構造の最適化により 6-endo-dig 選択的環化反応を実現し、Quinocarcin の形式全合成を達成した。

#### (4) 天然物型ドラッグライク化合物ライブラリーの構築と創薬展開

本研究により得られた天然物型化合物により、当研究室所有の化合物ライブラリーの充実化を行った。現在までに、天然物型ドラッグライク化合物を含め、数千化合物の登録を完了した。

### 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 16 件)

- ① Double C-H Functionalization in Sequential Order: Direct Synthesis of Polycyclic Compounds by a Palladium-Catalyzed C-H Alkenylation–Arylation Cascade, **H. Ohno**,\* M. Iuchi, N. Kojima, T. Yoshimitsu, N. Fujii, T. Tanaka,\* *Chem. Eur. J.* (査読有), **18** (17), 5352–5360 (2012). DOI: 10.1002/chem.201103819
- ② Efficient Synthesis of Aminomethylated Azaindoles and Corresponding Pyrrole-Fused Derivatives by Copper-Catalyzed Domino Multicomponent Coupling and Cyclization, Z. Hou, Y. Suzuki, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *Tetrahedron* (査読有), **68** (6), 1695–1703 (2012). DOI: 10.1016/j.tet.2011.12.059
- ③ Gold-Catalyzed Three-Component Annulation: Efficient Synthesis of Highly Functionalized Dihydropyrazoles from Alkynes, Hydrazines, and Aldehydes or Ketones, Y. Suzuki, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *Org. Lett.* (査読有), **14** (1), 326–329 (2012). DOI: 10.1021/ol203072u
- ④ Gold(I)-Catalyzed Polycyclizations of Poly(enyne)anilines Based on Hydroamination and Consecutive Hydroarylation Cascade, K. Hirano, Y. Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii, **H. Ohno**,\* *J. Org. Chem.* (査読有), **76** (21), 9068–9080 (2011). DOI: 10.1021/jo2018119
- ⑤ Palladium-Catalyzed Construction of Polycyclic Heterocycles by an Alkyne Insertion and Direct Arylation Cascade, **H. Ohno**,\* M. Yamamoto, M. Iuchi, N. Fujii, T. Tanaka,\* *Synthesis* (査読有), 2567–2578 (2011). DOI: 10.1055/s-0030-1260098
- ⑥ Formal Total Synthesis of (+)-Lysergic Acid via Zinc(II)-Mediated Regioselective Ring-Opening Reduction of 2-Alkynyl-3-indolyloxirane, A. Iwata, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *J. Org. Chem.* (査読有), **76** (13), 5506–5512 (2011). DOI: 10.1021/jo2008324
- ⑦ Direct Synthesis of Highly Fused Perimidines by Copper(I)-Catalyzed Hydroamination of 2-Ethynylbenzaldehydes, Y. Tokimizu, Y. Ohta, H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *Tetrahedron* (査読有), **67** (29), 5168–5175 (2011). DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.051
- ⑧ Enantioselective Total Synthesis of (+)-Lysergic Acid, (+)-Lysergol, and (+)-Isolysergol by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Allenes Bearing Amino and Bromoindolyl Groups, S. Inuki, A. Iwata, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *J. Org. Chem.* (査読有), **76** (7), 2072–2084 (2011). DOI: 10.1021/jo102388e
- ⑨ Direct Synthesis of Fused-Indoles by Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Diynes, K. Hirano, Y. Inaba, N. Takahashi, M. Shimano, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *J. Org. Chem.* (査読有), **76** (5), 1212–1227 (2011). DOI: 10.1021/jo102507c
- ⑩ Direct Synthesis of Quinazolines through Copper-Catalyzed Reaction of Aniline-Derived Benzamidines, Y. Ohta, Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *Org. Lett.* (査読有), **12** (17), 3963–3965 (2010). DOI: 10.1021/ol1016756
- ⑪ Stereoselective Divergent Synthesis of Four Diastereomers of Pachastrissamine (Jaspine B), Y. Yoshimitsu, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *J. Org. Chem.* (査読有), **75** (11), 3843–3846 (2010). DOI: 10.1021/jo1005284
- ⑫ Ring-Construction/Stereoselective Functionalization Cascade: Total Synthesis of Pachastrissamine (Jaspine B) through Palladium-Catalyzed Bis-cyclization of Propargyl Chlorides and Carbonates, S. Inuki, Y. Yoshimitsu, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *J. Org. Chem.* (査読有), **75** (11), 3831–3842 (2010). DOI: 10.1021/jo100544v
- ⑬ Construction of Linked Nitrogen Heterocycles by Palladium(0)-Catalyzed Intramolecular Domino Cyclization of 2-Alkynylaziridines Bearing a 2-Aminoethyl Group via Ring Expansion with Isocyanate, A. Okano, S. Oishi, T. Tanaka, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *J. Org. Chem.* (査読有), **75** (10), 3396–3400 (2010). DOI: 10.1021/jo100462w
- ⑭ Synthesis of Fused and Linked Bicyclic Nitrogen Heterocycles by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Propargyl Bromides, A. Okano, K. Tsukamoto, S. Kosaka, H. Maeda, S. Oishi, T. Tanaka, N.\* Fujii,\* **H. Ohno**,\* *Chem. Eur. J.* (査読有), **16** (28), 8410–8418 (2010). DOI: 10.1002/chem.201000653
- ⑮ Gold-Catalyzed Intramolecular Alkyne Cycloisomerization Cascade: Direct Synthesis of Aryl-Annulated[*a*]carbazoles from Aniline-Substituted Diethynylarenes, K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *Adv. Synth. Catal.* (査

読有), **352** (2), 368–372 (2010). DOI: 10.1002/adsc.200900880

- ⑩ Efficient Synthesis of Pyrimido[1,2-c][1,3]benzothiazin-6-imines and Related Tricyclic Heterocycles by  $S_NAr$ -Type C-S, C-N, or C-O Bond Formation with Heterocumulenes, T. Mizuhara, S. Oishi, N. Fujii,\* **H. Ohno**,\* *J. Org. Chem.* (査読有), **75** (1), 265–268 (2010). DOI: 10.1021/jo902327n

[学会発表] (計33件)

- ① 直江紗織、**大野浩章**、他5名、金触媒を用いた位置選択的なカスケード型分子間/分子内付加反応による縮合ベンゼン環の一挙構築法の開発、日本薬学会第132年会、2012年3月30日、北海道大学 (北海道)
- ② 宮垣潤、**大野浩章**、他3名、Jaspine B およびその誘導体の多様性指向型合成、日本薬学会第132年会、2012年3月29日、北海道大学 (北海道)
- ③ 水嶋真吾、**大野浩章**、他3名、Pd触媒を用いたプロパルギル化合物の連続環化反応を利用した(+)-ピオチンの合成研究、日本薬学会第132年会、2012年3月29日、北海道大学 (北海道)
- ④ H. Chiba, **H. Ohno**, 他2名, Synthetic Study of Quinocarcin, 243rd American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2012年3月25日、San Diego (USA)
- ⑤ H. Chiba, **H. Ohno**, 他2名, Synthetic Study of Quinocarcin, AIMECS11, 2011年11月30日、京王プラザホテル (東京都)
- ⑥ Y. Suzuki, **H. Ohno**, 他2名, Efficient Synthesis of Highly Functionalized Dihydropyrazoles via Gold-Catalyzed Three-Component Annulation, AIMECS11, 2011年11月30日、京王プラザホテル (東京都)
- ⑦ **H. Ohno**, 他4名, Total Synthesis of (+)-Lysergic Acid by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Amino Allenes Bearing a Bromoindolyl Group, AIMECS11, 2011年11月30日、京王プラザホテル (東京都)
- ⑧ 直江紗織、**大野浩章**、他5名、金触媒を用いたアルキンに対する分子間求核付加-環化反応によるナフタレン誘導体の合成、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月8日、あわぎんホール (徳島県)
- ⑨ 岩田 顕、**大野浩章**、他3名、リゼルグ酸および関連アルカロイドの不斉全合成、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月8日、あわぎんホール (徳島県)
- ⑩ 鈴木大和、**大野浩章**、他2名、金触媒による三成分環形成反応を用いた多置換ジヒドロピラゾールの効率的合成法の開発、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月8日、あわぎんホール (徳島県)
- ⑪ 時水勇輔、**大野浩章**、他4名、銅触媒による連続環化反応を用いた高度縮環型ペリミジンの合成、第61回日本薬学会近畿支部総会・大会、2011年10月23日、神戸薬科大学 (兵庫県)
- ⑫ 岩田 顕、**大野浩章**、他3名、エポキシンドの位置選択的開環反応を用いたリゼルグ酸の不斉全合成、第61回日本薬学会近畿支部総会・大会、2011年10月23日、神戸薬科大学 (兵庫県)
- ⑬ **大野浩章**、他4名、金触媒によるアルキンのヒドロアリアル化を用いた多連続環化反応の開発、第41回複素環化学討論会、2011年10月20日、熊本市民会館 (熊本県)
- ⑭ 千葉浩亮、**大野浩章**、他2名、触媒を用いた分子内ヒドロアミノ化反応を基盤とした Quinocarcin の合成研究、第53回天然有機化合物討論会、2011年9月28日、大阪国際交流センター (大阪府)
- ⑮ 宮垣潤、**大野浩章**、他3名、Jaspine B およびその誘導体の立体分岐合成と構造活性相関研究、第28回有機合成化学セミナー、2011年9月1日、滝の湯 (山形県)
- ⑯ 直江紗織、**大野浩章**、他5名、金触媒を用いたヒドロアリアル化反応を基盤とする連続環化反応の開発、第28回有機合成化学セミナー、2011年9月1日、滝の湯 (山形県)
- ⑰ Y. Suzuki, **H. Ohno**, 他2名, Gold-catalyzed three-component annulation: an efficient synthesis of 1,2,3,5-tetrasubstituted dihydropyrazoles from alkynes, aldehydes, and hydrazines", 242nd American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2011年8月31日、Denver (USA)
- ⑱ 吉光佑二、**大野浩章**、他4名、Jaspine B およびその誘導体の立体分岐合成と構造活性相関研究、第9回次世代を担う有機化学シンポジウム、2011年5月28日、日本薬学会長井記念ホール (東京都)
- ⑲ 時水勇輔、**大野浩章**、他3名、銅触媒を用いたオルト無置換ベンズアミジンのアルキニル化-環化によるキナゾリンの直接的合成、日本薬学会第131年会、2011年3月31日、ツインメッセ静

- 岡 (静岡県)
- ⑳ 千葉浩亮、**大野浩章**、他 2 名、金触媒を用いた分子内ヒドロアミノ化反応を基盤とした **Quinocarcin** の合成研究、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 31 日、ツインメッセ静岡 (静岡県)
- ㉑ 稲葉祐介、**大野浩章**、他 3 名、金触媒を用いたアニリン誘導体の連続型分子内ヒドロアミノ化—ヒドロアリアル化反応による高度縮環型カルバゾール誘導体の合成、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 31 日、ツインメッセ静岡 (静岡県)
- ㉒ 岩田顕、**大野浩章**、他 3 名、(+)-リゼルグ酸の不斉全合成研究、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 29 日、ツインメッセ静岡 (静岡県)
- ㉓ **大野浩章**、触媒的連続結合形成反応による縮環型複素環骨格の挙構築と天然物合成への応用、6th Organic Syntheses Lectureship, University of Tokyo, 2011 年 2 月 22 日、東京大学 (東京都)
- ㉔ 鈴木大和、**大野浩章**、他 6 名、連続的多成分カップリング—環化反応によるピロインドール及びジピロピリジン誘導体の効率的合成法の開発、第 29 回メディスナルケミストリーシンポジウム、2010 年 11 月 18 日、京都テルサ (京都府)
- ㉕ 平野公夫、**大野浩章**、他 3 名、金触媒によるジインおよびトリイン誘導体の連続環化反応を用いた縮環型インドール誘導体の合成、第 98 回有機合成シンポジウム、2010 年 11 月 6 日、早稲田大学国際会議場 (東京都)
- ㉖ 井貫晋輔、**大野浩章**、他 3 名、パラジウム触媒によるプロモアレノとプロパルギル化合物の連続環化反応を利用した **Jaspine B** の全合成とその応用、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010 年 11 月 2 日、愛知県労働産業センター (愛知県)
- ㉗ 千葉浩亮、**大野浩章**、他 2 名、遷移金属触媒を用いた **Sonogashira** カップリング—環化反応を鍵反応とした **Quinocarcin** の合成研究、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010 年 11 月 2 日、愛知県労働産業センター (愛知県)
- ㉘ 侯 増輝、**大野浩章**、他 6 名、アザインドール骨格を有する新規 **CK2** 阻害剤テンプレートの開発研究、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010 年 11 月 2 日、愛知県労働産業センター (愛知県)
- ㉙ 稲葉祐介、**大野浩章**、他 3 名、金触媒による分子内連続環化反応を用いた高

度縮環型カルバゾールの合成法の開発、第 60 回日本薬学会近畿支部総会、2010 年 10 月 30 日、摂南大学 (大阪府)

- ③① 久保田悠史、**大野浩章**、他 5 名、銅触媒を用いた四成分カップリング反応によるイソキノリン縮環型三環性複素環の挙構築、第 60 回日本薬学会近畿支部総会、2010 年 10 月 30 日、摂南大学 (大阪府)
- ③② 時水勇輔、**大野浩章**、他 3 名、銅触媒を用いたオルト無置換ベンズ 0 名アミジンのアルキニル化—環化によるキナゾリンの直接的合成、第 27 回有機合成化学セミナー、2010 年 9 月 23 日、シーサイドホテル舞子ビラ神戸 (兵庫県)
- ③③ **大野浩章**、触媒的連続結合形成反応による複素環骨格構築法の開発研究、京都大学グローバル COE プログラム有機若手ワークショップ、2010 年 9 月 15 日、京都大学 (京都府)
- ③④ S. Inuki, **H. Ohno**, 他 3 名, Ring-Construction/Stereoselective Functionalization Cascade: Total Synthesis of Pachastrissamine (**Jaspine B**) through Palladium-Catalyzed Bis-cyclization of Bromoallenes and Propargyl Carbonates, The 5th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, 2010 年 5 月 20 日、大阪大学 (大阪府)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: **CK2** 阻害剤

発明者: **大野浩章**、辻本豪三、他 8 名

権利者: 京都大学、他

種類: 特願

番号: 2011-48325

出願年月日: 2011 年 3 月 4 日

国内外の別: 国内

名称: キナーゼ阻害剤

発明者: **大野浩章**、辻本豪三、他 10 名

権利者: 京都大学、他

種類: 国際出願

番号: PCT/JP2012/55451

出願年月日: 2012 年 3 月 2 日

国内外の別: 海外

[その他]

ホームページ: <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seizo/research2012.html>

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・准教授

研究者番号：30322192

(2)研究分担者：なし

(3)連携研究者：なし