

骨格多様化合成による医薬リード創製

東京農工大学大学院工学研究院応用化学部門

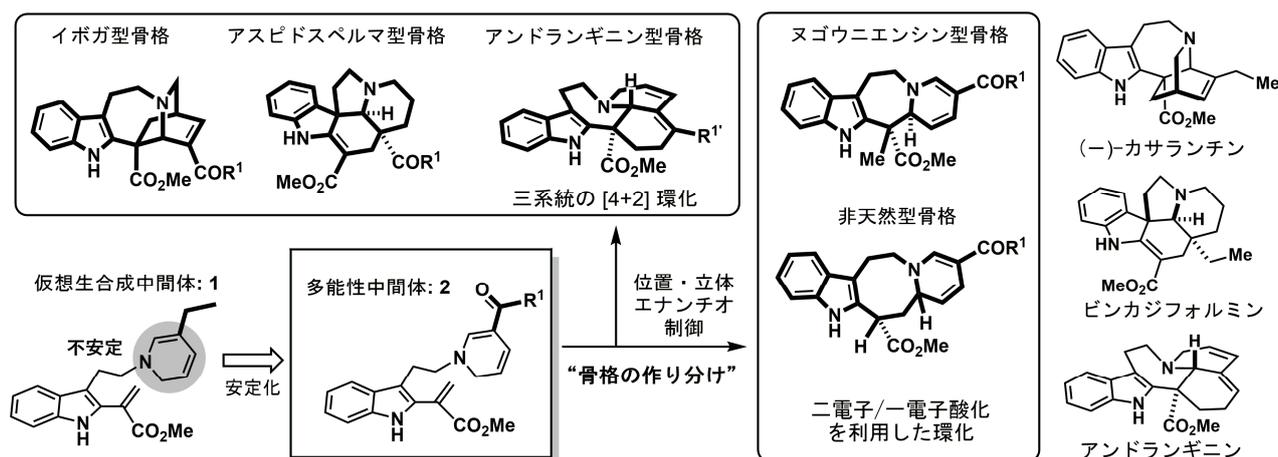
大栗博毅

1. はじめに

[目的] 天然物ならではの優れた生体制御機能を合成化学的に拡張するアプローチとして、申請者らが数年来手がけている“骨格多様化合成”を更に発展させる¹⁾。生合成経路の分岐点に存在する鍵中間体に着目しつつ、合成化学的な展開を見据えて適切な官能基を導入した多能性中間体を設計・合成する。短寿命の仮想中間体を安定化し、骨格形成反応の位置・立体・エナンチオ選択性を制御するための合成論理や戦略の提案と体系化を進める。本研究では、ジヒドロピリジン(DHP)に潜在する多彩な化学反応性を引き出しながら、天然物の構造を簡略化せずに骨格の異なる一連のアルカロイド群を系統的に構築する。化合物群生産ラインを創成する本アプローチの一般性と柔軟な拡張性を実証し、既存の化合物ライブラリーとは一線を画した高次構造分子群を現実的なコストで提供する。

[背景] コンビナトリアル化学は、多種類の化合物群の供給を可能とした。しかし、 sp^2 炭素含有率の高い平坦なヘテロ芳香環同士のアミド縮合やクロスカップリングが多用されるので、三次元的な構造のバリエーションは限定的である。一方、複数の sp^3 不斉炭素で構成される天然物や生体高分子は複雑な凹凸を持つ分子表面を提示し、特異的な分子間相互作用により生命現象を司る情報伝達を制御する。精緻な天然物群と従前の化合物ライブラリーとの構造特性のギャップを改善し、三次元構造の多様性に富んだ化合物群を低コストで創製する手法が模索されている。

近年筆者らは、日々草等の植物の生合成経路を模倣して多環性のアルカロイド群を創出する“骨格多様化合成”を実現した。短寿命の生合成中間体 **1** を安定化した多能性中間体 **2** を設計し、五種類のアルカロイド骨格の作り分けを実現した²⁾。植物が産生する三系統のテルペンインドールアルカロイドの全合成も達成し、本手法の効率と柔軟な拡張性を実証した。複雑なアルカロイドの構造を簡略化せずに、分子骨格・立体化学や活性発現に重要な官能基を多様化した化合物群を僅か6-9工程で合成できる。

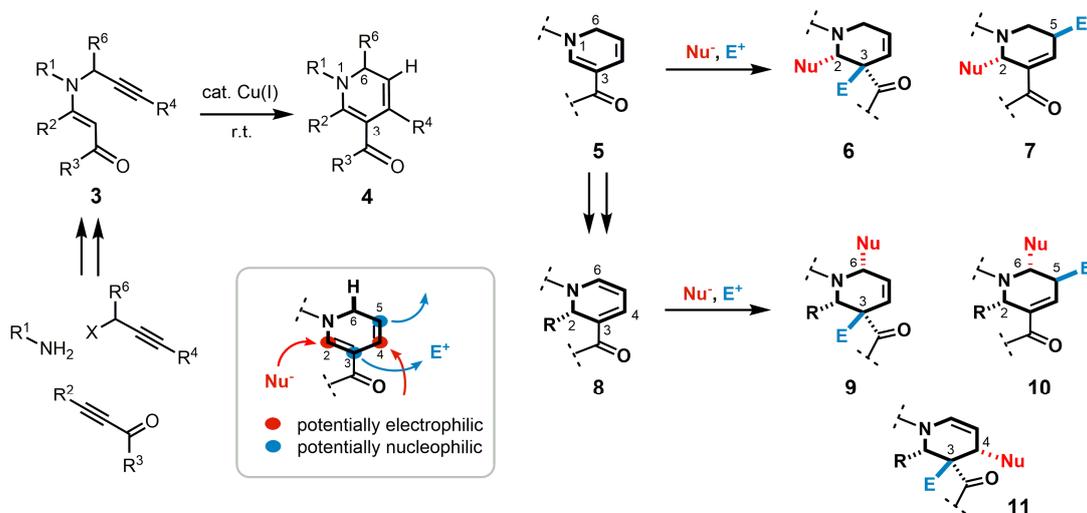


2. 方法

(1) 多置換ジヒドロピリジン・テトラヒドロピリジンの系統的合成

一般に容易に酸化されるジヒドロピリジン(DHP)を確実に取扱うため、電子吸引性のカルボニル基を3位に共役させた1,6-DHP **4** を多能性中間体として設計した。アミンと二種類の構築ブロックを簡便に連結し、様々な R^1 - R^4 , R^6 を有する環化前駆体 **3** を合成する。当研究室で開発したカチオン性銅触媒による6-endo環化法³⁾を発展させ、温和な条件で繊細な1,6-DHP **4** を合成する。C2, C4位の求電子性とC3, C5位の求核性を合理的に引き出し、多置換ジヒドロピリジン・テトラヒドロピリジンを系統的に合成する。本研究では、1,6-DHP **5** のC3位に共役したカルボニル基をルイス酸等で活性化し、C2とC3位の反応性を顕在化させるアプローチを採用した。これにより、C2とC3位へそれぞれ求核剤、求電子剤を効率的に導入できるはずで

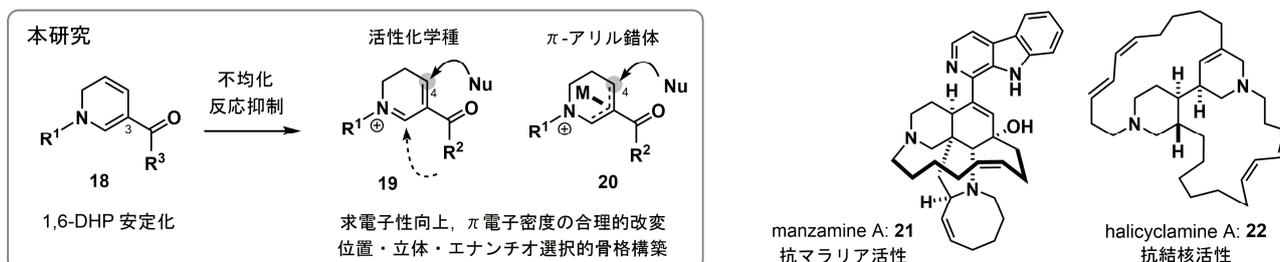
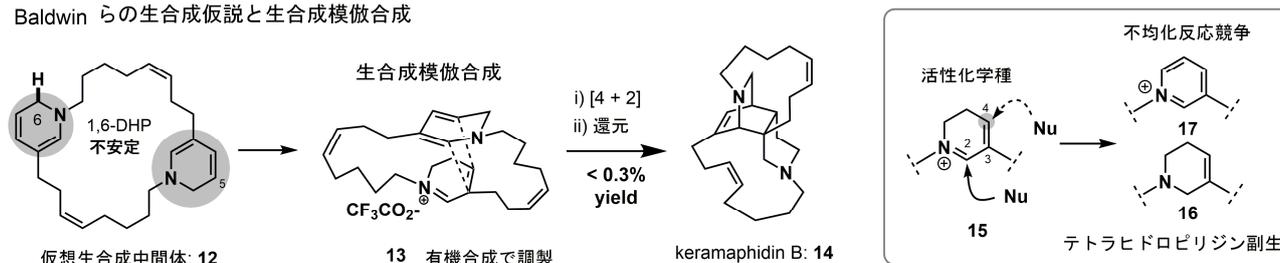
ある(5 → 6)。反応の位置・立体選択性を制御し、官能基を導入したテトラヒドロピリジン **6, 7** を簡便に合成する。次に、置換基を C2 位へ予め導入し、共役ジエンの位置が異なる 1,2-DHP **8** へもほぼ同様の変換反応を適用する。求核剤や求電子剤の位置・立体選択性を制御し、複数の置換基を導入した多官能性テトラヒドロピリジン **9-11** を柔軟に作り分けるプロセスを開発する。国内共同研究で抗感染症活性を評価し、医薬品のリード化合物を探索する。



(2) 多能性中間体を活用したピペリジンアルカロイド群の骨格多様化合成

マンザミン A に代表される一連の海産アルカロイドは、骨格の多様性に富んだ生理活性天然物群の一つである。Baldwin, Marazano らは、1,6-DHP で構成されるアキラルな中間体(**12** 等)を経由する生合成仮説を提唱している。すなわち、1,6-DHP の 5 位プロトン化で生成するジヒドロピリジウムイオン種 (**13, 15** 等) を共通の活性種として、ジエンとの環化 (**13**→**14**) や異なる様式の DHP 二量化反応で複雑な縮環骨格が形成される。実際 Baldwin らは、有機合成した **13** の分子内環化とイミニウム塩の還元で **14** を得ている。但し、DHP 環の不均化で還元された **16** が主生成物であり、[4+2] 型環化生成物 **14** の収率は 0.3%以下となっている。本研究では、DHP 環の 3 位にカルボニル基を共役させた多能性中間体(**18** 等)を設計することで、(i) 基質 DHP 環部の安定性向上、(ii) 活性種 **19, 20** の C4 位での求電子性向上、(iii) π 電子密度の合理的な変更、(iv) ルイス酸や不斉触媒等の活用による位置・立体・エナンチオ選択性の制御等を目論んでいる。DHP 環ならではの反応特性を把握し、ピペリジンの縮環様式が異なる天然・非天然型アルカロイド骨格群をつくり分ける短工程プロセスを開発する。

Baldwin らの生合成仮説と生合成模倣合成

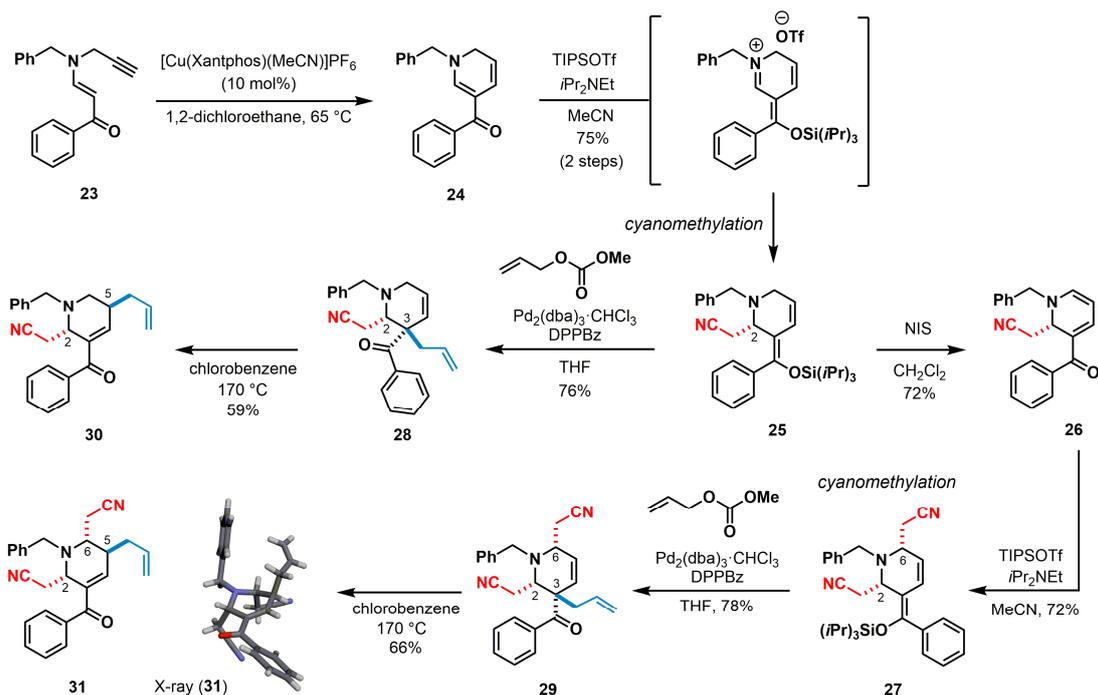


3. 結果と考察

(1) 多置換ジヒドロピリジン・テトラヒドロピリジンの系統的合成⁴⁾

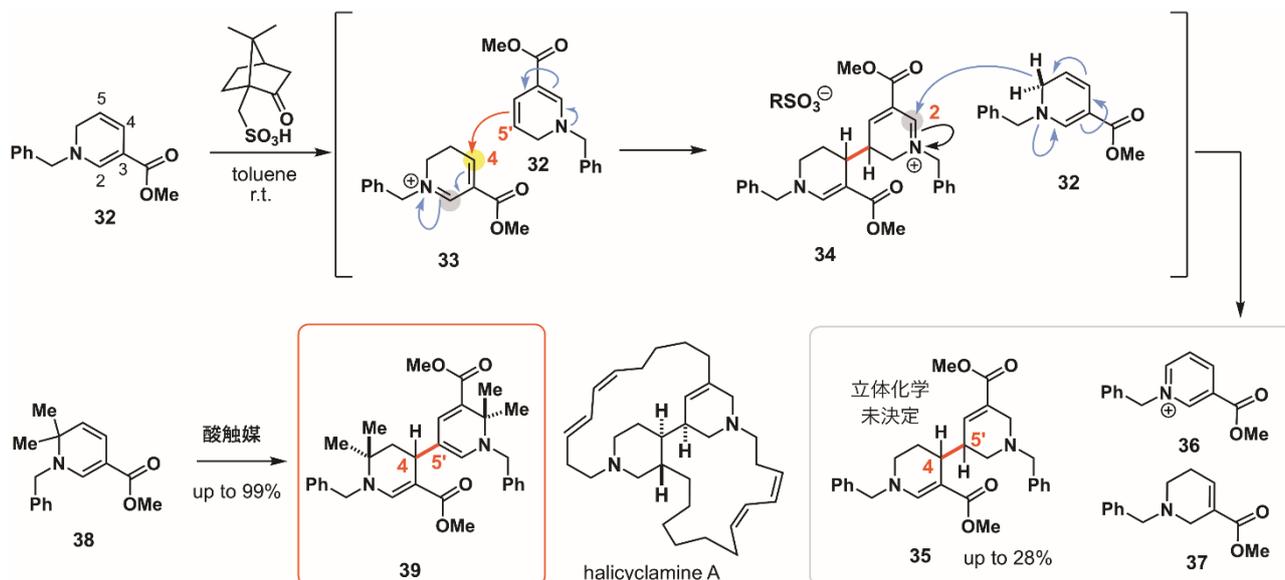
銅触媒によるエンイン **23** の 6-endo 環化により 1,6-DHP **24** を合成した。アセトニトリル中で **24** にシリルトリフラートを作用させると、2位がシアノメチル化された **25** が得られることを見出した。**25** に NIS を作用させ 1,2-DHP **26** へ変換した。**26** に対しても同様にカルボニル基を活性化すると、6位をシアノメチル化した **27** を高ジアステレオ選択的に得ることができた。Pd 触媒による **25, 27** のアリル化は位置・立体選択的に進行し、四級炭素を構築した **28, 29** がそれぞれ良好な収率で得られた。また、Cope 転

位でアリル基を5位へ導入した **30, 31** を合成し、X線結晶構造解析で **31** の構造を決定した。このように、シアノメチル基とアリル基を導入したテトラヒドロピリジン **28–31** を作り分ける手法を開発した⁴⁾。更に、国立感染症研究所と共同で C 型肝炎ウイルス増殖阻害活性を評価した。シアノメチル基を有する化合物群の中で、**26, 28** が阻害活性 [IC₅₀ 値 **26**: 11 μM, **28**: 15 μM] を発現することを見出した⁴⁾。



(2) 多能性中間体を活用したピペリジンアルカロイド群の骨格多様化合成

多能性中間体 **32** を Brønsted 酸で活性化し、直接二量化を検討した。非プロトン性溶媒中、カンファースルホン酸と反応させると、4–5' 位で二量化した hallycylamine A 型骨格 **35** が得られた。5 位でのプロトン化により生じた **33** に **32** の 5' 位が求核攻撃する機構を推定している。一方現時点では、[4 + 2] 型環化生成物は確認されていない。次に、**32** から **36, 37** への不均化を抑制するため、6 位を四級炭素とした **38** を設計した。**38** を酸触媒で活性化すると、4–5' 位での二量化がほぼ定量的に進行することを最近見出した。このように、DHP環ならではの多彩な反応性を活用し、興味深い二量化反応を実現した。



5. 発表論文・参考文献

- (a) Oguri, H.*; Hiruma, T.; Yamagishi, Y.; Oikawa, H.; Ishiyama, A.; Otoguro, K.; Yamada, H.; Ōmura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7096. (b) Mahendar, V.; Oikawa, H.; Oguri, H.* *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2299. (c) Oguri, H.* *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 652. (d) 溝口玄樹, 大栗博毅 *有機合成化学協会誌* **2016**, *74*, 854-865.
- Mizoguchi, H.; Oikawa, H.; Oguri, H.* *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 57.
- Mizoguchi, H.; Watanabe, R.; Minami, S.; Oikawa, H.; Oguri, H.* *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5955.
- Watanabe, R.; Mizoguchi, H.; Oikawa, H.; Ohashi, H.; Watashi, K.; Oguri, H.* *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *in press*.
Doi: 10.1016/j.bmc.2017.03.011.