

NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) “Design and synthesis of 14 and 15-membered nitrogen containing macrocycles as α -helix mimetic scaffolds”

Protein-protein interactions (PPIs) responsible for the transcriptional regulation often involve α -helix forming short consensus sequences known as the nuclear receptor box. The consensus sequences, such as LxxLL, LLxxL, and FxxLF, are rich in variations and typically contain hydrophobic hot-spot residues. Given the structural diversity and conformational fluctuation of the α -helices at the hydrophobic interface of PPIs, we designed alkaloidal macrocyclic scaffolds inspired by the privileged molecular skeletons of the 14- and 15-membered antibiotics. Our synthetic approach enabled concise and divergent access to the conformationally constrained macrocyclic scaffolds, in which three hydrophobic sidechains were projected on each of the nitrogen-containing scaffolds.

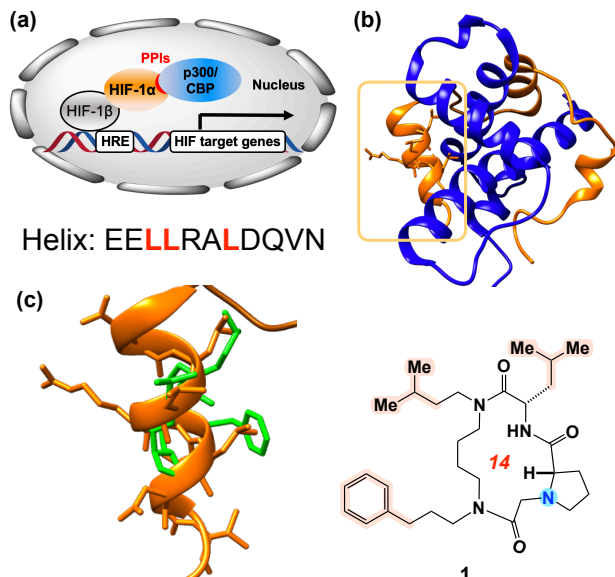


Fig. 1. (a) Schematic illustration of the PPIs in the HIF-1 transcriptional machinery. (b) Structure for the complex HIF-1 α and CBP (PDB: 1L8C). (c) A plausible binding mode of **1** to CBP with superimposition on the α -helical region bearing the LLxxL sequence in HIF-1 α .

1. (1)-1) *Bioorg. Med. Chem.*, **30**, 115949 (2021).

Several 14-membered alkaloidal macrocycles actually inhibited hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α transcriptional activities (IC₅₀: 8.7 ~ 10 μ M). The 14-membered **1** that incorporated a tertiary amino group of proline unit exhibited the most potent *in vitro* antiproliferative activities against HCT116 colon cancer cell line. Molecular modelling study suggested that **1** was assumed to imitate the LLxxL motif in HIF-1 α and thereby disrupt the HIF-1 α /CBP-mediated gene transcription, in which the three sidechains can mimic the spatial arrangements of the protein hot-spot residues. Unlike most of the stapled peptides, the 14-membered alkaloidal scaffolds are of a similar size to the α -helix backbone and

does not require additional atoms to induce α -helix mimetic structure. The relatively unexplored synthetic approach exploiting macrocyclic alkaloidal scaffolds could provide a versatile platform for the development of non-peptidyl α -helix mimetics that have flexibly customizable skeletal, stereochemical, substitutional, and conformational properties.

(2) “Metal-free one-pot synthesis of functionalized dihydropyridines and pyrroles via domino reactions”

Reaction of **2** with an ethynyl sulfone **3** allowed metal-free divergent synthesis of 1,6-dihydropyridines (DHPs) **4** and 3,5-disubstituted pyrroles **5** in one-pot. This facile atom-economical domino process involves heteroconjugate addition and subsequent propargyl aza-Claisen-type rearrangement, followed by either 6 π -aza-electrocyclization or 5-*exo-dig* cyclization. This approach enabled the simple and solvent-dependent divergent syntheses of **4** and **5** at ambient temperature.

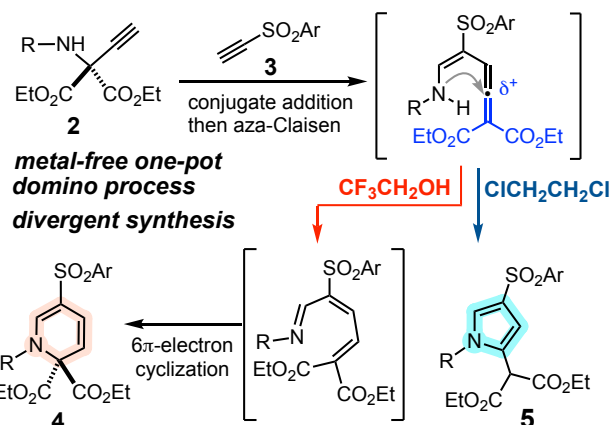


Fig. 2. One-pot metal-free domino reaction of **2** and **3** that allowed solvent-dependent divergent synthesis of 1,6-DHP **4** and 3,5-disubstituted pyrrole **5**.

1. (1)-2) *Tetrahedron Lett.*, **78**, 153238 (2021).

(3) “Aplysiadione and aplysiaenal: truncated biosynthetic intermediates of aplysiatoxins from a cyanobacterium”

Two polyketides, aplysiadione (**6**) and aplysiaenal (**7**), were isolated from a marine cyanobacterium collected in Okinawa. Aplysiadione (**6**) corresponds to a decarboxylated analog of the proposed biosynthetic intermediate of aplysiatoxins. Aplysiaenal (**7**) is a truncated analog of the linear biosynthetic intermediate. The isolation of **6** strongly supports the proposed biosynthetic intermediates and ring formation mechanisms for the aplysiatoxins, and **6** and **7** are rare examples of biosynthetic intermediates of polyketide secondary metabolites from marine cyanobacteria.

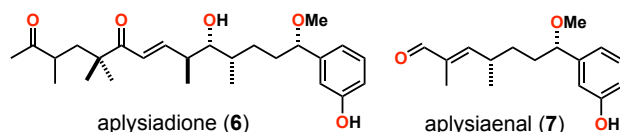


Fig. 3. Structures of new polyketides from a cyanobacterium

1. (1)-5) *Results in Chemistry*, **3**, 100206 (2021)

研究ハイライト

(1) α -ヘリックスを模倣するマクロ環状含窒素分子群の設計・骨格多様化合成

転写を制御するタンパク質間相互作用 (PPI) では、 α -ヘリックスを形成するコンセンサス配列 (LxxLL, LLxxL, FxxLF 等) が関与する。これらのヘリックスは構造のバリエーションに富み、疎水性のホットスポット残基を有する。PPI に関与する疎水性ヘリックスの三次元構造多様性とコンフォメーションの揺らぎを考慮し、14, 15 員環の含窒素大環状骨格を活用して、疎水性ヘリックスを模倣するアプローチを検討した。適度な配座自由度を有するマクロ環状含窒素骨格へ 3 つの疎水性側鎖を導入したヘリックス模倣中分子群をモジュラー式に迅速合成した。

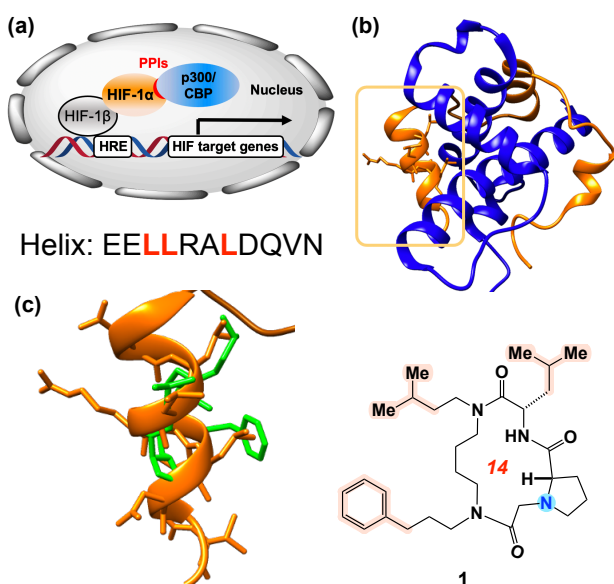


図1 (a) 低酸素誘導因子 HIF-1 α の転写に関する PPI. (b) HIF-1 α と CBP との複合体の立体構造 (PDB: 1L8C). (c) マクロ環 **1** と CBP との推定結合様式: **1** と HIF-1 α のヘリックス (LLxxL 配列) との重ね合わせ. 1. (1)-1) *Bioorg. Med. Chem.*, **30**, 115949 (2021).

合成した大環状化合物群の中から、実際に低酸素誘導因子 HIF-1 α の転写活性を阻害するヘリックス模倣中分子を創製した (IC₅₀: 8.7~10 μ M)。プロリン由来の 3 級アミノ基を導入した 14 員環の **1** は、HCT116 細胞に対して最も強力な *in vitro* 抗増殖活性を示した。分子モデリングから、**1** では 3 つの側鎖が LLxxL モチーフのロイシン残基の空間配置を精密に模倣することが示唆され、HIF-1 α /CBP を介した転写を阻害している可能性が高い。14 員環含窒素骨格はヘリックスの主鎖と同程度のサイズであるので、ステーブルドペプチドとは異なり、らせん構造を誘起するためにループの導入等が不要である。ヘリックスを模倣した非ペプチド性の化合物群を設計・

合成する研究において、含窒素マクロ環骨格群を活用したアプローチは比較的未開拓であり、骨格・立体化学・置換基・配座自由度を柔軟に最適化できるプラットフォームを開発した。

(2) ワンポットドミノ反応によるジヒドロピリジン類およびピロール類のメタルフリー合成

二級アミン **2** とエチニルスルホン **3** との反応により、1,6-ジヒドロピリジン (DHP) **4** と 3,5-二置換ピロール **5** をワンポット反応で簡便に作り分ける手法を開発した。金属が不要な本ドミノプロセスでは、まず、ヘテロ共役付加とプロパルギルアザクライゼン型転位が進行する。アレンを有する中間体から 5-exo 環化反応が進行すればピロール **5** が生成する。一方、トリフルオロエタノール溶媒中では、プロトン化の後、6 π -アザ電子環状反応が進行し、DHP **4** を構築できる。溶媒の選択により、高度に官能基化した **4** と **5** を作りわけることができる。

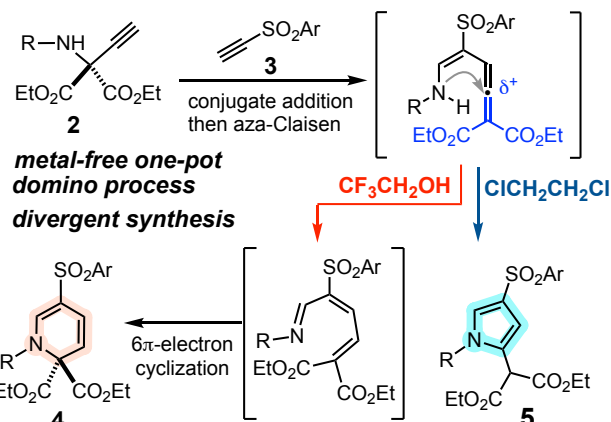


図2 ワンポットドミノ反応によるジヒドロピリジン類 **4** およびピロール類 **5** のメタルフリー合成 1. (1)-2) *Tetrahedron Lett.*, **78**, 153238 (2021).

(3) 沖縄産ラン藻から単離した新規ポリケチド化合物の構造決定

沖縄県で採取された有毒ラン藻から新規ポリケチド化合物アプリアジオン (**6**) とアプリアエナル (**7**) を単離構造決定した。両化合物は有毒成分アプリアトキシン類縁体が生合成されるプロセスの中間体と推定され、これまで提唱されてきた生合成経路を裏付ける化合物である。海産ラン藻からポリケチド系二次代謝産物の生合成中間体に関連する化合物が単離されることは極めて稀であり、ラン藻のポリケチド化合物合成経路解明に向けて重要な知見を得ることができた。

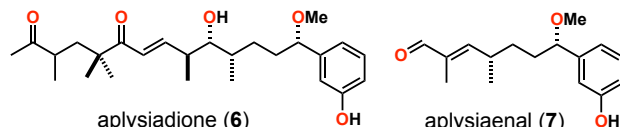


図3 ラン藻由来新規ポリケチド化合物の構造 1. (1)-5) *Results in Chemistry*, **3**, 100206 (2021)

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) T. Shimizu, N. Takahashi, V.J. Huber, Y. Asawa, H. Ueda, A. Yoshimitsu, Y. Muramatsu, H. Seimiya, H. Kouji, H. Nakamura, H. Oguri, "Design and synthesis of 14 and 15-membered macrocyclic scaffolds exhibiting inhibitory activities of hypoxia-inducible factor 1", *Bioorg. Med. Chem.*, **30**, 115949 (2021).
- 2) Y. Arai, H. Oguri, "Divergent synthesis of functionalized dihydropyridines and pyrroles via metal-free one-pot domino reactions of a gem-disubstituted propargyl amine and an alkynyl sulfone", *Tetrahedron Lett.*, **78**, 153238 (2021).
- 3) M. Satake, R. Irie, P. T. Holland, D. T. Harwood, F. Shi, Y. Itoh, F. Hayashi, H. Zhang, "Brevisulcenals-A1 and A2, sulfate esters of brevisulcenals, isolated from the red tide dinoflagellate *Karenia brevisulcata*", *Toxins*, **13**, 82 (2021).
- 4) K. Iguchi, M. Satake, Y. Nishio, B.-T. Zhang, K. Kawashima, H. Uchida, H. Nagai, "Debromooscillatoxins G and I from the cyanobacterium *Moorea producens*" *Heterocycles*, **102**, 1287-1293 (2021).
- 5) M. Satake, K. Iguchi, R. Watanabe, H. Uchida, H. Nagai, "Aplysiadione and aplysiaenal:truncated biosynthetic intermediates of aplyiatoxins from a cyanobacterium", *Results in Chemistry*, **3**, 100206 (2021).

2. 総説・解説

- 1) H. Oguri, "Synthesis and structural diversification of artemisinins towards the generation of potent anti-malarial agents", *Chem. Lett.*, **50**, 924-937 (2021).

3. 著書

1. H. Oguri, "Design, Concise Synthesis and Self-Assembly of the Mid-Sized Molecules Exploiting Bispyrrolidinoindoline Alkaloidal Scaffolds", In *Middle Molecular Strategy: Flow Synthesis to Functional Molecules*, Chapter 10, pp161, Edited by Koichi Fukase, Takayuki Doi. Springer. 2021; pp161-185. ISBN 978-981-16-2457-5

4. その他