

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06578

研究課題名(和文) 触媒的連続ラジカル変換を基盤とする生物活性多環天然物の合成戦略開拓

研究課題名(英文) Development of synthetic strategies towards bioactive polycyclic natural products via catalytic radical cascade transformations

研究代表者

好光 健彦 (Yoshimitsu, Takehiko)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：30301576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、低環境負荷・省エネルギー触媒プロセスからなるラジカルカスケード反応を基盤として多環分子骨格の新たな構築法を開発するとともに、魅力的な創薬資源として注目を集める生物活性天然物の人工的創製に挑んだ。その結果、1) 可視光励起触媒が駆動するラジカル種の連続変換(カスケード反応)を鍵として抗ウイルス活性海洋産天然物 hamigeran B の形式的全合成に成功した。2) キノン-ヒドロキノンドックス条件下での触媒的ベンゾフラン形成反応を見出すとともに、本反応に基づくホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 阻害活性物質 liphagal の新規全合成経路の開拓に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、医薬資源天然物の人工合成に欠かせない化学反応プロセスの低環境負荷・省エネルギー化に向けた研究を行った。その結果、可視光照射によって連続的に進行する化学反応や生体内酸化還元過程を模倣した化学反応を開発し、これらの反応を組み込んだ医薬資源天然物の新しい合成方法を確立することができた。本成果は、創薬・化学産業をはじめ、有機物質の創製に関わる広い分野の発展に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we developed new radical cascade reactions that feature environmentally-benign catalytic chemical transformations with high energy efficiency to produce polycyclic organic molecules. In addition, we devised synthetic routes to bioactive natural products based on the radical cascade reactions; 1) the formal total synthesis of antiviral marine natural product hamigeran B was accomplished by a visible-light-mediated radical cascade transformation; 2) a new means for accessing a hydroxybenzofuran from an alkynylquinone under quinone-hydroquinone organic redox conditions was developed, enabling the total synthesis of liphagal, a natural PI3K inhibitor.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル反応 天然物 カスケード反応 多環性分子骨格 レドックス 抗ウイルス活性 全合成

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

縮環、非平面性、そして、高度に官能基化された化学構造を特徴とする天然物骨格は、理想的な創薬ケミカルスペースとして機能し、中でも多環状炭素骨格は、その最も重要なモチーフのひとつである。ラジカル種が駆動する連続ラジカル変換 (ラジカルカスケード) 反応は、こうした多環分子骨格を短工程で与える強力な手法である。しかしながら、従来汎用されてきたラジカル反応剤には環境負荷の観点からその適用に制約を生じるものが少なくない。また、比較的クリーンとされる紫外光励起条件下でのラジカル反応もエネルギー損失が大きく理想的とはいえない。本観点から、ラジカル種の生成をもたらすクリーン且つ効率的な手法として近年著しく進展しつつある可視光レドックス反応に着目し、低環境負荷・省エネルギー触媒プロセスに基づく多環分子骨格の新たな構築戦略と生物活性天然物の合成経路の開拓に着手した。

2. 研究の目的

化学構造の多様性を特徴とする多環天然物骨格は、創薬ケミカルスペースをはじめとする機能性物質群における重要なモチーフのひとつである。本研究では、低環境負荷・省エネルギー触媒プロセスからなるラジカルカスケード反応を基盤として、多環分子骨格の新たな構築法を開発するとともに、魅力的な創薬資源として注目を集める生物活性天然物の人工合成経路を確立し、創薬ケミカルスペースを拡充する。

3. 研究の方法

(1) 触媒的連続ラジカル付加-芳香族ラジカル置換反応によるテトラリン構築手法の開発と抗ウイルス活性天然物 hamigeran B の合成: 先に我々は、強力な酸化剤として知られる四酢酸鉛 (Pb(OAc)₄) によりフェニル置換カルボン酸とラジカル受容体の連続ラジカル付加-芳香族ラジカル置換が進行し、テトラリン骨格分子が得られることを見出し

ている (日本薬学会第 137 年会 朔、好光ら (2017 年))。本知見は、ラジカル脱炭酸によって生じる炭素ラジカル種が連続炭素-炭素結合形成をもたらすことを示唆しているが、毒性が問題視される金属反応剤を量論量用いるうえ、その強力な酸化力ゆえの種々の副反応を伴う。そのため、本反応剤の使用からの脱却が望まれた。そこで、本研究課題(1)では、低環境負荷・省エネルギー触媒によるレドックス条件下、連続ラジカル反応を駆動する最適条件を確立し、連続ラジカル付加-芳香族ラジカル置換による多環形成手法を開発する (図 1)。すなわち、芳香環を有したフタリミド活性エステル **1** や過酸化物に対して、可視光レドックス触媒存在下でラジカル受容体を作用させることにより (図 2)、連続ラジカル反応を進行させ、一挙にテトラリン分子骨格を与える手法を開発する。本反応は、第一段階で生じる求核的炭素ラジカルの Giese 付加と、続いて生じる求電子的炭素ラジカルの電子豊富な芳香環へのラジカル付加及び再芳香環化を企図するものであり、ラジカル種の極性(polarity)の連続転換を特徴とする。また、本ラジカルカスケード反応を鍵として、高度に官能基化され且つ密集した縮環分子骨格を特徴とする抗ウイルス活性海洋産天然物 hamigeran B の合成経路を開拓する (図 3)。

図1. 触媒的連続ラジカル付加-芳香族置換を鍵とする芳香族縮環炭素骨格構築

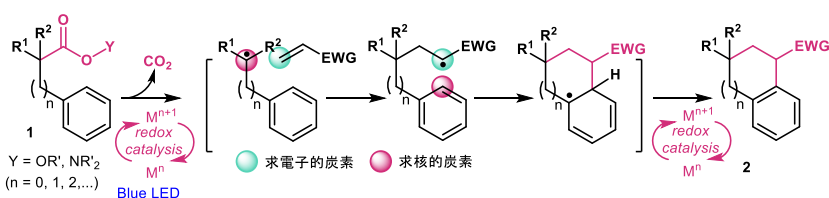


図2. 典型的な可視光レドックス触媒

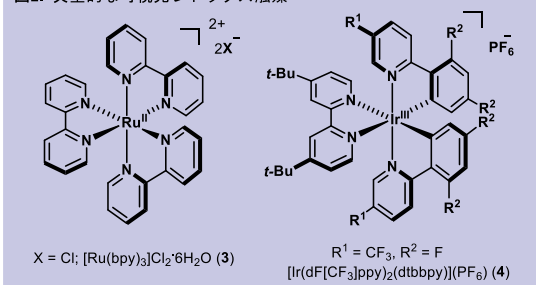
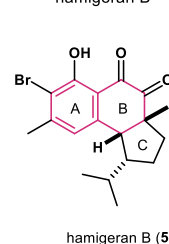


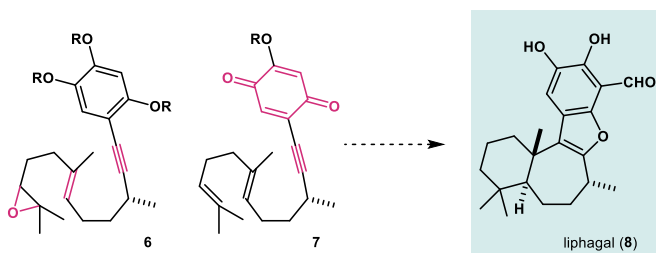
図3. 抗ウイルス活性海洋天然物 hamigeran B



副反応を伴う。そのため、本反応剤の使用からの脱却が望まれた。そこで、本研究課題(1)では、低環境負荷・省エネルギー触媒によるレドックス条件下、連続ラジカル反応を駆動する最適条件を確立し、連続ラジカル付加-芳香族ラジカル置換による多環形成手法を開発する (図 1)。すなわち、芳香環を有したフタリミド活性エステル **1** や過酸化物に対して、可視光レドックス触媒存在下でラジカル受容体を作用させることにより (図 2)、連続ラジカル反応を進行させ、一挙にテトラリン分子骨格を与える手法を開発する。本反応は、第一段階で生じる求核的炭素ラジカルの Giese 付加と、続いて生じる求電子的炭素ラジカルの電子豊富な芳香環へのラジカル付加及び再芳香環化を企図するものであり、ラジカル種の極性(polarity)の連続転換を特徴とする。また、本ラジカルカスケード反応を鍵として、高度に官能基化され且つ密集した縮環分子骨格を特徴とする抗ウイルス活性海洋産天然物 hamigeran B の合成経路を開拓する (図 3)。

(2) 触媒的連続ラジカル環化を鍵とする PI3K α 阻害剤 liphagal の合成: 抗がん剤の分子標的として注目を集めるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ α (PI3K α) の阻害物質 liphagal (**8**) は、置換ベンゾフランが組み込まれた多環分子骨格を特徴とする。本研究課題(2)では、アルキニルエポキシド **6** あるいはアルキニルキノン **7** を基質とし、その可視光レドックス触媒存在下での連続ラジカル反応によって、置換ベンゾフラン骨格の短工程構築法を開発するとともに、PI3K α 阻害

図4. 連続ラジカル多環構築手法を鍵とするPI3K阻害剤liphagalの合成



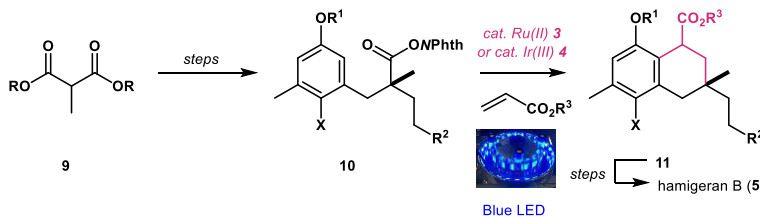
活性物質 liphagal (8) の全合成経路を開拓する (図4)。

4. 研究成果

(1) 触媒的連続ラジカル付加-芳香族ラジカル置換反応によるテトラリン構築手法の開発と抗ウイルス活性天然物 hamigeran B の全合成経路の開拓 (論文未発表の為、詳細は割愛)

マロン酸エステル誘導体 **9** を *N*-ヒドロキシフタリミドとの縮合を含む数工程の変換によって活性エステル **10** へ導いた (図5)。本活性エステル **10** と無水マレイン酸、Hünig 塩基及び Hantzsch エステルのアセトニトリル溶液をルテニウム(II)触媒 **3**

図5. ラジカルカスケード型テトラリン構築法と抗ウイルス活性海洋天然物 hamigeran B の形式合成



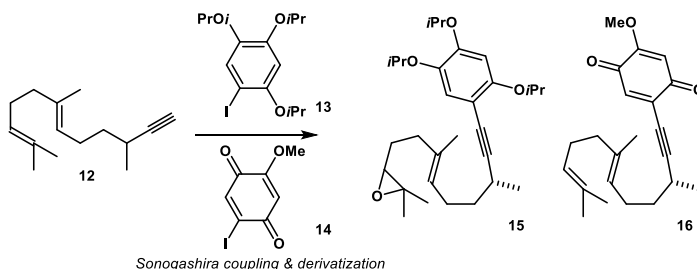
あるいはイリジウム(III)触媒 **4** の存在下、青色 LED 光照射に付したところ、目的とするテトラリンは得られなかった。一方、同条件下、活性エステル **11** とアクリル酸エステルとの反応では、期待した脱炭酸-Giese 型ラジカル付加-ラジカル芳香環置換反応 (ラジカル付加-再芳香環化) が連続して進行し、望むテトラリン骨格分子 **11** が一挙に生成することが明らかとなった。なお、本研究の途上で、上記のルテニウム(II)やイリジウム(III)といった既存の可視光励起触媒を凌駕する触媒活性と、ルテニウム(II)やイリジウム(III)にはない再利用性等の利点を備えた新規触媒を見出すことにも成功した。現在、本知見に基づくさらなる触媒開発及びその活用に関する研究を進めている。また、以上の検討によって開発した可視光照射下での触媒的連続ラジカル反応 (ラジカルカスケード) を鍵として、抗ウイルス活性海洋産天然物 hamigeran B (5) の合成研究を展開し、その形式的全合成に成功した (投稿論文準備中)。

(2) 触媒的連続ラジカル環化を鍵とする PI3K α 阻害剤 liphagal の全合成

① 一電子還元条件下での触媒的連続ラジカル環化の試み:

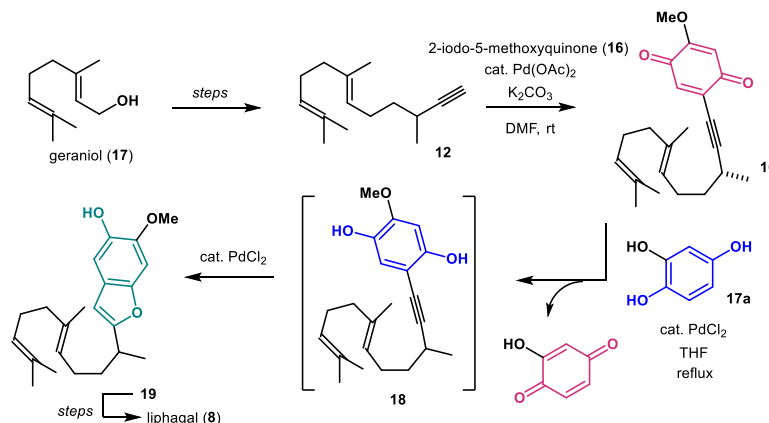
(*E*)-ゲラニオール (**17**) よりアルケン **12** を調製した後 (図7参照)、ヨード体 **13** あるいはヨードキノ **14** との菌頭カップリングによってエポキシド **15** 並びにアルキニルキノ **16** を得た (図6)。次いで、これらを基質とする種々の一電子還元条件下での連続ラジカル環化に基づく多環構築を試みたが、望む環化体は得られなかった。

図6. 一電子還元による多環分子骨格構築: 基質合成



②キノン-ヒドロキノレドックスを経由する新規ベンゾフラン形成手法の開発と PI3K α 阻害剤 liphagal の全合成経路開拓: そこで我々は、ユビキノンによる電子伝達系等、生体内レドックスで知られるキノンとヒドロキノンの酸化還元過程 (キノン-ヒドロキノレドックス) に着想を得 (図8)、これを経由するベンゾフラン骨格形成を試みることにした (図7)。すなわち、本手法は、異種のキノンとヒドロキノンの間でのレドックス交換に続く同一系内での連続環化を特徴とする。まず、アルキニルキノ誘導体 **16** に対し、各種フェノール誘導体が如何なるレドックス活性を示すかを明らかにすべく、キノンとフェノール誘導体 **17**、**20**、**21** それぞれの混合物を ¹H-NMR 解析に付してアルキニルキノ **16** とその還元体ヒドロキノ **18** のモル比を決定した。その結果、電子豊富且つ

図7. キノン-ヒドロキノレドックスを鍵とするベンゾフラン形成とPI3K阻害剤 liphagal の全合成



1,4-ジヒドロキシ構造を有するヒドロキノ誘導体 **17a** や **17b** が良好なレドックス活性を示すことを見出した (図9)。これは、速やかな電子及び水素原子移動を可能とするヒドロキノ誘導体の高い電子密度と水酸基の適切な配置 (位置関係) が本レドックス環化反応の効率的な進行に重要な役割を担うことを強く示唆している。以上の知見に基づき、最も優れたレドックス活性

を示した 1,2,4-ベンゼントリオール (ヒドロキシキノール) (**17a**) の存在下、塩化パラジウム(II)と共にアルキニルキノン誘導体 **16** の THF 溶液を加熱還流に付したところ、目的とするヒドロキシベンゾフラン

19 が一挙に生成することが明らかとなった。さらに、上記の手法で得たベンゾフラン **19** をジメチルエーテルへ変換後、ギ酸-シクロヘキサンによるポリエン環化 (Andersen ら, *Org. Lett.*, **8**, 321 (2006).) 及びホルミル化に付して (±)-liphagal (**8**) へ導き、ここに目的とする天然物の全合成経路を開拓することに成功した (図 7) (E. Tao, M. Inoue, T. Jeong, Kim, I.-S., T. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.*, **85**, 9064 (2020).)。

図8. 生体内レドックス

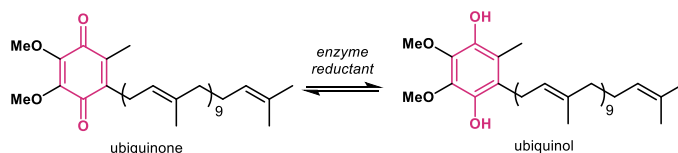
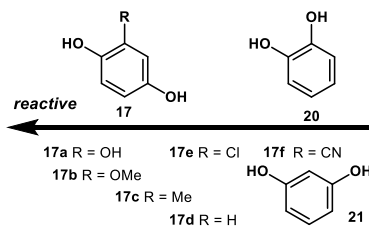


図9. キノン-ヒドロキノンレドックス活性



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tao Eriko, Inoue Masaki, Jeong Taejoo, Kim In Su, Yoshimitsu Takehiko	4. 巻 85
2. 論文標題 Total Synthesis of (±)-Liphagal via Organic-Redox-Driven Palladium-Catalyzed Hydroxybenzofuran Formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9064 ~ 9070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c00965	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoshimitsu Takehiko	4. 巻 100
2. 論文標題 Chemical Syntheses and Biological Studies of Agelastatin A, a Bioactive Marine Heterocycle Gifted from Nature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1735 ~ 1762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-20-929	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Caulfield Thomas R., Hayes Karen E., Qiu Yushi, Coban Mathew, Seok Oh Joon, Lane Amy L., Yoshimitsu Takehiko, Hazlehurst Lori, Copland John A., Tun Han W.	4. 巻 10
2. 論文標題 A Virtual Screening Platform Identifies Chloroethylagelastatin A as a Potential Ribosomal Inhibitor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1407 ~ 1407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10101407	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 好光健彦	4. 巻 77
2. 論文標題 天然物合成における窒素フリーラジカル種の戦略的活用：アゲラストチンAの全合成	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 472-481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.77.472	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchimochi, I.; Kitamura, Y.; Aoyama, H.; Akai, S.; Nakai, K.; Yoshimitsu, T	4. 巻 54
2. 論文標題 Total Synthesis of (-)-Agelastatin A: An SH2' Radical Azidation Strategy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9893-9896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC05697H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jeong, T.; Lee, S.-H.; Chun, R.; Han, S.; Han, S.-H.; Jeon, Y.-U.; Park, J.; Yoshimitsu, T.; Mishra, N. K.; Kim, I.-S.	4. 巻 83
2. 論文標題 Ru(II)-Catalyzed C-H Aminocarbonylation of N-(Hetero)aryl-7-azaindoles with Isocyanates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 4641-4649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00388	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sawaki, D.; Czibik, G.; Pini, M.; Ternacle, J.; Suffee, N.; Mercedes, R.; Marcelin, G.; Surenaud, M.; Marcos, E.; Gual, P.; Clement, K.; Hue, S.; Adnot, S.; Hatem, S. N.; Tsuchimochi, I.; Yoshimitsu, T.; Henegar, C.; Derumeaux, G.	4. 巻 138
2. 論文標題 Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 809 - 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 石川透, 岡西勇介, 林賢, 高波利克, 好光健彦
2. 発表標題 可視光脱炭酸ラジカルカスケード反応を駆動するボルフィリン触媒の物性解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会 (名古屋)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 浜田拓也, 松川弘樹, 好光健彦
2. 発表標題 (+)-Eburenineの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会(名古屋)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 岡西勇介, 石川透, 陣内拓弥, 鈴木伽奈, 好光健彦
2. 発表標題 Hamigeran B の全合成研究
3. 学会等名 第59回 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会(鳥根)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡西勇介, 石川透, 林賢, 高波利克, 好光健彦
2. 発表標題 新規可視光レドックス触媒の開発と Hamigeran B の全合成への適用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会(広島)
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 松川弘樹, 植野上博之, 好光健彦
2. 発表標題 遠隔不斉誘起による第四級炭素構築とアルカロイド合成への適用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会(広島)
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 田尾衣里子, 井上雅貴, Taejoo Jeong, 好光健彦
2. 発表標題 キノンレドックス条件下でのベンゾフラン形成を鍵とするLiphagal の全合成
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム(倉敷)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向井玖実, 傘谷拓貴, 好光健彦
2. 発表標題 Napyradiomycin A1の不斉全合成
3. 学会等名 第 58 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中四国支部学術大会(高松)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上雅貴, 田尾衣里子, 好光健彦
2. 発表標題 キノンレドックスベンゾフラン形成を経由するLiphagal の全合成
3. 学会等名 第58回 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会(高松)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 傘谷拓貴, 向井玖実, 好光健彦
2. 発表標題 (+)-Napyradiomycin A1の全合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会(京都)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田尾衣里子, 井上雅貴, 好光健彦
2. 発表標題 Liphagalの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会(京都)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松川弘樹, 好光健彦
2. 発表標題 Rhazinilam の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会(京都)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Jinnouchi, K. Suzuki and T. Yoshimitsu
2. 発表標題 Studies on the Total Synthesis of Hamigeran B
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC) Congress (Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 陣内拓弥, 鈴木伽奈, 中井啓陽, 好光健彦
2. 発表標題 Hamigeran B の全合成研究
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土持出, 中井啓陽, 好光健彦
2. 発表標題 Guanacastepene Eの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田尾衣里子, Taejoo Jeong, 中井啓陽, 好光健彦
2. 発表標題 Liphagal の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陣内拓弥, 中井啓陽, 好光健彦
2. 発表標題 ラジカル脱炭酸型テトラリン形成を基盤とする hamigeran B の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>岡山大学 研究者総覧 https://soran.cc.okayama-u.ac.jp/html/d48eadf819ec805574506e4da22f6611_ja.html 岡山大学 研究者総覧 http://soran.cc.okayama-u.ac.jp/view?l=ja&u=d48eadf819ec805574506e4da22f6611&f1=10&sm=field&sl=ja&sp=30 岡山大学研究者総覧 http://soran.cc.okayama-u.ac.jp/view?l=ja&u=d48eadf819ec805574506e4da22f6611&f1=10&sm=field&sl=ja&sp=33</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------