

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15462

研究課題名(和文)骨格多様性指向型合成戦略に基づく生合成模倣的ピロリジン含有アルカロイドの合成

研究課題名(英文) Biomimetic synthesis of pyrrolizidine alkaloid based on structurally diversity-oriented approach

研究代表者

増井 悠 (Masui, Hisashi)

名古屋大学・創薬科学研究科・助教

研究者番号：70714377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、医薬品候補化合物として有用なコカアルカロイドの網羅的な合成を目的としている。目的物の複数の環はアミノビスアルデヒドから生合成模倣的に分子内マンニッヒ反応を利用して一挙に構築することとした。アミノビスアルデヒドはジアリルアミンBoc保護体のヒドロホルミル化によって合成した。条件検討の結果、溶媒としてトルエンやDMFを用い、触媒配位子としてキサントホスを用いた際に最も良好な収率(82%)で目的物が得られた。合成したジアルデヒドの分子内マンニッヒ反応を検討した。プロリンを用いた際に目的物が中程度の収率で得られた。本手法は生合成模倣的にピロリジジナルデヒドを合成した世界初の例である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピロリジジナルカロイドは医薬品候補化合物として有用な化合物群であるが、これまで多様性を志向した合成手法はわずかしが開発されていない。研究成果は上記医薬品候補化合物の網羅的な合成に大きく貢献する。また、一般的にsp³原子を多く含む凹凸に富んだ化合物は医薬品において重要である。特にsp³原子を多く含む化合物ほど医薬品として承認される割合が多くなることが知られている。しかしながら、このような化合物は合成手法が確立されておらず、化合物ごとに合成化学者が多大な労力を費やして合成手法を開発する必要があった。本研究成果はsp³原子を多く含む環状化合物に対して広く活用できる手法であり大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to synthesize coca alkaloids, which are useful as drug candidate compounds. The multiple rings of the target product was biomimetically constructed at once by using the intramolecular Mannich reaction from amino bisaldehyde. Amino bisaldehyde was synthesized by hydroformylation of Boc-protected diallylamine. As a result, the desired product was obtained in a good yield (82%) when toluene or DMF was used as the solvent and xantphos was used as the ligand. The intramolecular Mannich reaction of the synthesized dialdehyde was investigated. The desired product was obtained in moderate yield when using proline. This method is the first example of biomimetic-synthesis of pyrrolizidine aldehyde .

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 生合成 気液反応 ヒドロホルミル化 ピロリジジナルカロイド 分子内マンニッヒ反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1900年代半ばから有機化学は急速に進歩し、様々な天然有機化合物を人工的に合成できるようになった。さらに、1990年代後半以降、多種多様な化合物を短時間で合成・評価する技術(コンビケム、HTS)が発展し、迅速に医薬品の候補化合物を探索できるようになった。しかしながら、これらの化合物の多くは sp^2 元素含有率の高い平面的なヘテロ芳香族同士のアミド縮合やクロスカップリングによって構築されることが多いため、三次元的な構造の多様性は限定的である。一方で、複数の sp^3 元素(しばしば不斉炭素)で構成される生体分子は複雑な凹凸の分子表面を有し、特異的な分子間相互作用により情報伝達を制御している。アミド結合や sp^2 - sp^2 結合の形成と比較して sp^3 元素同士の結合形成法は十分に確立されておらず、多種多様な sp^3 元素豊富化合物を短時間で供給することは必ずしも容易ではない。複雑な骨格や多数の不斉炭素を有する天然物は、1種類の化合物が合成されるまでに10年近い期間を要することもあり、誘導体合成や機能解明などに展開できないケースが多かった。

2. 研究の目的

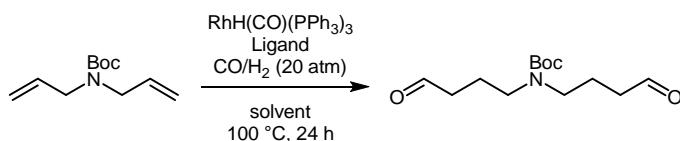
本研究では骨格多様性指向型合成戦略に基づいたコカアルカロイド(ピロリジン含有アルカロイド)の網羅的な合成法の確立を目的とした。生物は sp^3 元素豊富な化合物を効率的に合成している。生合成経路はしばしば反応が進みやすい合成経路となり、生合成経路を指針に合成を進めることは一般的に合理的である。とりわけ、生合成で頻出する化学反応は信頼性が高く、多様な骨格構築に適していると考えられる。本研究ではピロリジジンやトロパンに代表されるコカアルカロイドに着目し、上記仮説の概念実証として骨格多様性に富んだ上記アルカロイド類を約束された反応によって効率的に合成することとした。すなわち、コカアルカロイドの生合成において頻出する分子内マンニッヒ反応を駆使し、アミノアルデヒドから一挙に複数の環を構築することを目指す。

3. 研究の方法

上述の通り、ピロリジジンアルカロイド類縁体を分子内マンニッヒ反応によって合成する。出発原料のアミノアルデヒドは、申請者が独自に開発したアリルアミン類縁体のヒドロホルミル化によって合成する。

4. 研究成果

ジアリルアミンの Boc 保護体、Fmoc 保護体、ジメチルベンズヒドリル保護体をそれぞれ合成し、ヒドロホルミル化の条件検討を行った。Boc 保護体での検討結果を下表に示す。溶媒としてアミド系溶媒(DMF entry 1、NMP entry 4)、芳香族炭化水素溶媒(トルエン entry 2、キシレン entry 5、クロロベンゼン entry 6)、エーテル系溶媒(アニソール entry 3)を検討したところ、トルエンや DMF を用いた際に良好な収率で目的物が得られた。さらに触媒配位子の最適化を行ったところ、キサントホスを用いた際に最も良好な収率(82%)で目的のジアルデヒドが得られた。

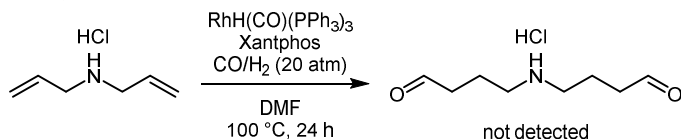


Entry	Ligand	Solvent	Yield ^a
1	Xantphos ^b	DMF ^c	82%
2	Xantphos	Toluene	76%
3	Xantphos	Anisole	66%
4	Xantphos	NMP ^d	62%
5	Xantphos	<i>m</i> -Xylene	61%
6	Xantphos	Chlorobenzene	54%
7	Xantphos	2,6-Lutidine	54%
8	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	DMF	70%
9	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	Toluene	69%
10	P(OPh) ₃	DMF	25%

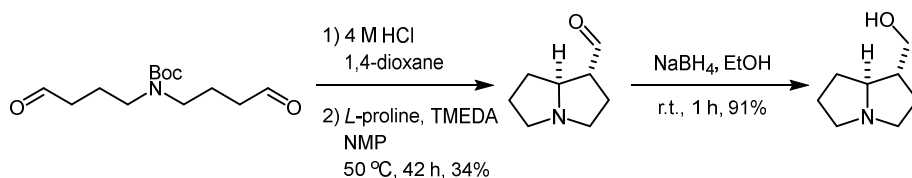
11	P(OPh) ₃	Toluene	46%
12	Biphephos ^e	DMF	26%
13	Biphephos	Toluene	68%
14	None	DMF	72%
15	None	Toluene	54%

^a Isolated yield, ^b 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene, ^c *N,N*-dimethylformamide, ^d *N*-methyl pyrrolidone, ^e 6,6'-[(3,3'-Di-*tert*-butyl-5,5'-dimethoxy-1,1'-biphenyl-2,2'-diyl)bis(oxy)]bis(dibenzo[*d,f*][1,3,2]dioxaphosphepin)

なお、無保護のジアリルアミンおよびその塩酸塩を用いたヒドロホルミル化についても試みたが、目的物は得られなかった。



合成したジアルデヒドの分子内マンニッヒ反応を検討した。分子内マンニッヒ反応の促進のため種々の有機分子触媒を検討したところ、塩酸で Boc 基を除去した後プロリンを作用させると目的とするピロリジジナルデヒドが中程度の収率で得られた。本反応は生合成模倣的にピロリジジナルデヒドを合成した世界初の例である。得られたアルデヒドを還元して過去に合成報告のあるアルコールに変換したところ、スペクトルデータは過去の報告と良い一致を示した。



本成果で学会 1 件と報文 2 件を報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hisashi Masui, Shinichiro Fuse	4. 巻 early view
2. 論文標題 Recent Advances in the Solid- and Solution-Phase Synthesis of Peptides and Proteins Using Microflow Technology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Org. Process Res. Dev.	6. 最初と最後の頁 early view
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.oprd.2c00074	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 Hisashi Masui, Takashi Takahashi	4. 巻 80
2. 論文標題 Development of efficient synthetic methods for sp3 atom-containing benzo-aza/oxacycles and peptide mimetics based on skeletal diversity-oriented synthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of synthetic organic chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 369-376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5059/yukigoseikyokaisi.80.369	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 増井悠
2. 発表標題 ジアルケニルアミンのヒドロホルミル化とピロリジジナルカロイドの合成への応用
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------