

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14791

研究課題名(和文) C(sp<sup>3</sup>)-H活性化反応を鍵としたRhodatinの全合成と誘導体合成法の構築研究課題名(英文) Total synthesis of rodatin and its derivatives by C(sp<sup>3</sup>)-H activation reaction

研究代表者

河村 篤 (Kawamura, Atsushi)

信州大学・先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・助教(特定雇用)

研究者番号：80866377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、立体、位置選択的な可視光レドックス触媒-HATハイブリット系 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応を鍵反応として、ホシアンズダケ由来メロテルペノイド Rhodatin が有するアコラン骨格の合成を目的とした。モデル化合物を用いて、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応における活性種となるHAT部位の導入反応、当該鍵反応の反応性、およびHAT部位の除去反応の検証を行った。種々反応条件の検討を行った結果、現状、低収率ではあるものの鍵反応の進行を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

可視光レドックス触媒-HATハイブリット系 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応は、可視光照射下、室温等の温和な条件下で反応が進行するため、天然物様な複雑化合物の効率的合成や誘導体化に有用であると考えられており、近年非常に注目を集めている。しかしながら、実際には複雑化合物に対する基質一般性や反応位置選択性の精度の検証事例が不足しており、その報告例は少ない。本研究では、低収率ながら当該反応をアコラン骨格の構築に適用した。この結果は、当該反応系の天然物様複雑化合物への貴重な適用事例の一つとなり、それ故、天然物化学や有機合成化学の発展に大きく寄与する先進的かつインパクトのある研究である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to synthesize the acoran skeleton in Rhodatin, a meroterpenoid from *Physcomitrella japonicum*, using a stereo- and regioselective photoredox catalyst-HAT hybrid system C(sp<sup>3</sup>)-H activation reaction as a key reaction. Using model compounds, we investigated the introduction of active species for C(sp<sup>3</sup>)-H bond activation, the reaction conditions for C(sp<sup>3</sup>)-H activation reaction, and the removal of active species. As a result, the target material was obtained in a low yield in the key reaction.

研究分野：天然物化学

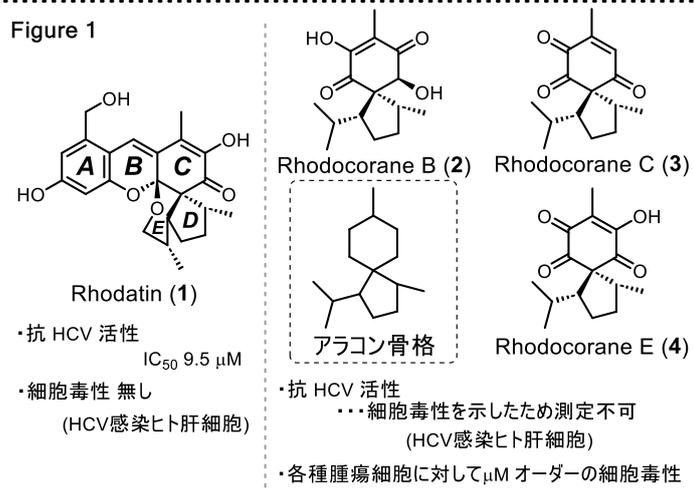
キーワード：天然物全合成 C-H活性化 acorane骨格 可視光レドックス触媒 水素原子移動 (HAT)

## 1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者数は世界で約2億人とされている。HCVに直接作用する薬の承認例は存在するが、HCVの侵入自体を阻害する薬の承認例はなく、HCV侵入阻害剤を含む新規治療薬、予防薬開発が急務である (A. Temraz *et al. Arch. Physiol. Biochem.* **2020**, *126*, 116.)。

2019年にホシアンズタケから単離された Rhodatin (**1**) は、スピロケタール構造とアコラン骨格由来のスピロ構造が連続することで高度に縮環したテルペノイドであり、HCV感染 Huh-7.5細胞に対して細胞毒性は示さず、

IC<sub>50</sub> 9.5 μM の強力な抗 HCV 活性を示す (Figure 1)。一方で、その作用機序は明らかにされていない。同時に単離されたアコラン骨格型化合物 Rhodocorane B, C, E (**2, 3, 4**) は抗 HCV 活性を示さず、細胞毒性を示す (F. Surup *et al. Org. Lett.* **2019**, *21*, 3286.)。以上より、**1** のみが有する A, B 環部位が抗 HCV 活性に重要であることが示唆される。そこで、本計画では **1** の詳細な活性評価、特に HCV 侵入阻害活性試験を志向した、誘導体合成を視野に入れた収束的な全合成を行う。



## 2. 研究の目的

本研究では、**1** の有する連続したスピロ不斉中心を、『立体選択的かつ位置選択的な可視光レドックス触媒-水素原子移動 (HAT) ハイブリット系 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応』、および『タンデム環化反応』により構築し、**1** の収束的な全合成を目指した。本合成の達成により、天然物様複雑化合物に対する C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応の適用例の提示、**1** の HCV 侵入阻害活性試験をはじめとする詳細な活性評価、そして新規の抗 HCV 薬リード化合物の創出、以上の3点を目的とした。

可視光レドックス触媒-HAT ハイブリット系 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応は、可視光照射下、室温等の温和な条件下で反応が進行するため、天然物様な複雑化合物の効率的合成や誘導体化に有用であると考えられており、近年非常に注目を集めている。しかしながら、実際には複雑化合物に対する基質一般性や反応位置選択性の精度の検証事例が不足しており、未だその報告例は少ない。本研究の達成は、当該反応系の天然物様複雑化合物への貴重な適用事例の一つとなり、それ故、天然物化学や有機合成化学の発展に大きく寄与する先進的かつインパクトのある研究である。

## 3. 研究の方法

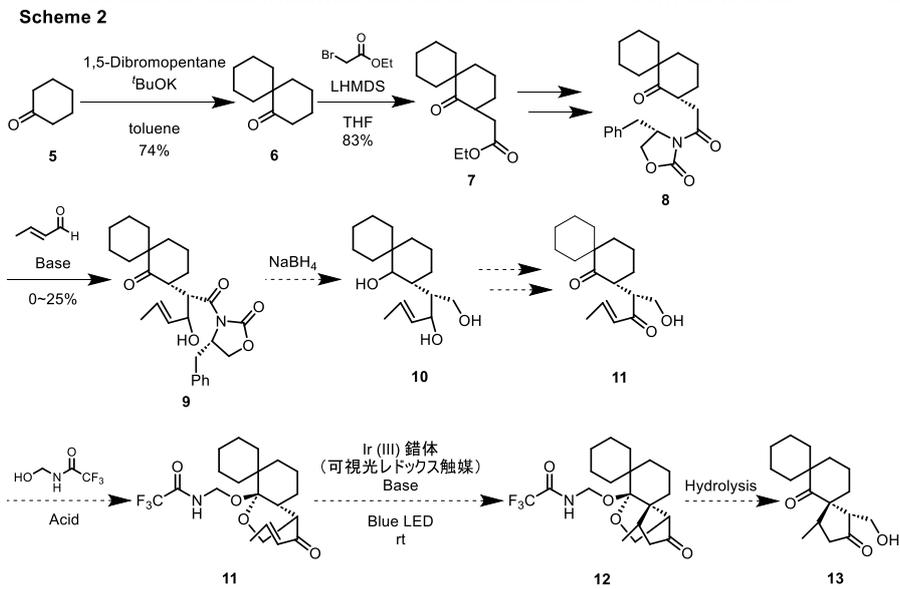
可視光レドックス触媒-HAT ハイブリット系 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応の当該基質での反応性を検証するため、モデル化合物を用いて、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応における活性種となる HAT 部位の導入反応、当該反応の反応性、および HAT 部位の除去反応の検証を行った (Scheme 1)。



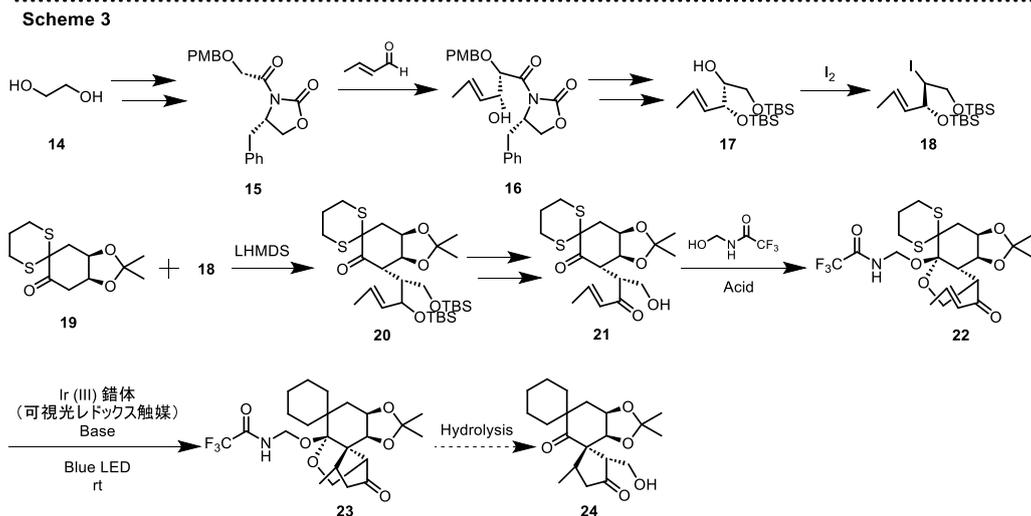
#### 4. 研究成果

モデル化合物 **11** を用いて、可視光レドックス触媒-HAT ハイブリット系 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応における活性種となる HAT 部位の導入反応から当該反応を経て HAT 部位の除去までを行うこととした (Scheme 2)。

市販のシクロヘキサノン (**5**) を出発物質とし、既知の手法によりエチルエステル **7** を得た。その後、酸加水分解とエバンス不斉補助基の導入を経て **8** を得た。化合物 **8** のエバンスアルドール反応について、種々反応条件の検討を行ったが低収率に留まり、後の研究が困難であったため合成経路を変更した。



エチレングリコール (**14**) を出発物質とし、3段階の反応を経て **15** を得た。その後、エバンスアルドール反応によりアリルアルコール **16** を合成し、更に数段階を経てアルコール **17** を得た。アッペル反応により合成したヨウ化アルキル **18** と、別途合成した **19** とのアルキル化反応により **20** を合成し、酸化や脱保護反応等数段階を経て一級アルコール **21** を得た。別途合成したアミド HAT 部位と **20** の酸性条件下での分子内アセタール化反応により、基質に鍵反応における活性種となる HAT 部位を導入することに成功した。



化合物 **22** の可視光レドックス触媒-HAT ハイブリット系 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化反応について種々の反応条件の検討を行った (Scheme 4)。5 種の可視光レドックス触媒としての Ir (III) 触媒について、溶媒に MeCN、aldrich 社製の blue LED light を用いて反応を行った結果、いずれも反応は進行しなかった (entry 1-5)。次に blue LED light に Kessil 社製のものを用いた結果、entry 7-10 では反応が進行しない一方で、entry 6 でのみ目的物を痕跡量得た。そこで、溶媒を PhCF<sub>3</sub> に変更した結果、entry 11, 13 にて低収率ながら目的物を得た。

Scheme 4



entry	Ir cat.	solvent	Light	yield
1	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$	MeCN	aldrich 製	No reaction
2	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	MeCN	aldrich 製	No reaction
3	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(5,5'\text{-dCF}_3\text{bpy})]\text{PF}_6$	MeCN	aldrich 製	No reaction
4	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(4,4'\text{-dCF}_3\text{bpy})]\text{PF}_6$	MeCN	aldrich 製	No reaction
5	$\text{Ir}(\text{Fppy})_3$	MeCN	aldrich 製	No reaction
6	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$	MeCN	Kessil 製	trace
7	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	MeCN	Kessil 製	No reaction
8	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(5,5'\text{-dCF}_3\text{bpy})]\text{PF}_6$	MeCN	Kessil 製	No reaction
9	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(4,4'\text{-dCF}_3\text{bpy})]\text{PF}_6$	MeCN	Kessil 製	No reaction
10	$\text{Ir}(\text{Fppy})_3$	MeCN	Kessil 製	No reaction
11	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$	$\text{PhCF}_3$	Kessil 製	12%
12	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	$\text{PhCF}_3$	Kessil 製	trace
13	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(5,5'\text{-dCF}_3\text{bpy})]\text{PF}_6$	$\text{PhCF}_3$	Kessil 製	8%
14	$[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{ppy})_2(4,4'\text{-dCF}_3\text{bpy})]\text{PF}_6$	$\text{PhCF}_3$	Kessil 製	trace
15	$\text{Ir}(\text{Fppy})_3$	$\text{PhCF}_3$	Kessil 製	No reaction

本研究では、低収率ながら可視光レドックス触媒-HAT ハイブリット系  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  結合活性化反応によるアコラン骨格由来の不斉スピロ中心の構築に成功した。現在、他の可視光レドックス触媒、有機可視光レドックス触媒、塩基等の条件検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 亀山勇樹、河村篤、真壁秀文
2. 発表標題 アコラン型セスキテルペノドの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022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
---------	---------