

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05104

研究課題名(和文) 不斉Pictet-Spengler反応の開発とd-ツボクラリンの全合成研究

研究課題名(英文) Studies of asymmetric Pictet-Spengler reaction and total synthesis of d-tubocurarine

研究代表者

上西 潤一 (Uenishi, Jun'ichi)

大阪大学・薬学研究科・招へい教授

研究者番号：50167285

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：天然アルカロイド化合物d-ツボクラリン類の合成のために、その基本環骨格であるテトラヒドロイソキノリン合成をPictet-Spengler反応を用いて検討した。この研究過程で、2-フェネチルアミンとアルデヒドをプロトン性溶媒中室温で混ぜるだけで目的の骨格が構築される条件を見出した。有機化学の教科書の記載にはPictet-Spengler反応はイミニウムイオンを介して求電子的な芳香族置換反応が起こすために酸などのプロモーターが必須とされていた。本研究では芳香環部位に電子豊富なフェノール類を用いることで、極めて温和な中性条件下にイミンと反応してテトラヒドロイソキノリン環が構築出来ることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

教科書にも掲載されている1911年に見出され110年が経過したPictet-Spengler反応における条件の常識が、成果の概要で記載した通り芳香環部位に電子豊富なフェノール類を用いることで覆った。実際に、極めて温和な中性条件下にイミンと芳香環が炭素-炭素結合反応を起こしてテトラヒドロイソキノリン骨格が形成されることを見出すことができた。この成果におけるPictet-Spengler反応の重要性は、脳内の活性アミンであるドーパミンの生理条件下でのアルデヒドとの反応性に新しく大きな知見をもたらすものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：For the synthesis of natural alkaloid d-tubocurarine, the synthesis of its core 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline ring has been investigated by Pictet-Spengler reaction. During the investigation, it was found that its ring was constructed simply by the reaction of 2-phenethylamine with aldehyde in protic solvent at room temperature. The mechanism of Pictet-Spengler reaction has widely been recognized in the organic reaction textbooks, in which an activation of imine with acid is essentially necessary in the electrophilic aromatic substitution. The current results have revealed that an arylation of neutral imine undergoes on the electrophilic rich phenolic aromatics in quite mild neutral conditions. The core 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline ring of d-tubocurarine is formed quite effectively by this new reaction conditions.

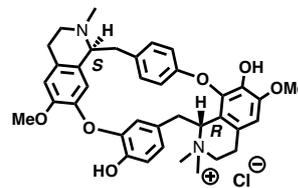
研究分野：有機合成化学

キーワード：Tetrahydroisoquinoline Arylation of imine Pictet-Spengler reaction Promotor free reaction Neutral conditions

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。

## 1. 研究開始当初の背景

代表的な天然アルカロイド類の一つにテトラヒドロイソキノリンアルカロイドがある。その構造中には、1位に(R)と(S)の不斉中心を持つ化合物が共に天然に存在していることがあるが、その象徴的な化合物として、(R)と(S)の2つの異なったテトラヒドロイソキノリン環が同一分子内に共存する *d-tubocurarine* がある。この分子は矢毒の成分として知られ、前世紀には手術の際の麻酔剤として用いられた歴史的に重要なアルカロイドであり、ユニークな大環状構造を有するアルカロイドとして *curine* 類に属している。しかし、効率的な有機合成法の欠如もあり、今日に至るまで *d-tubocurarine* をはじめ *curine* 類の不斉全合成例はない。



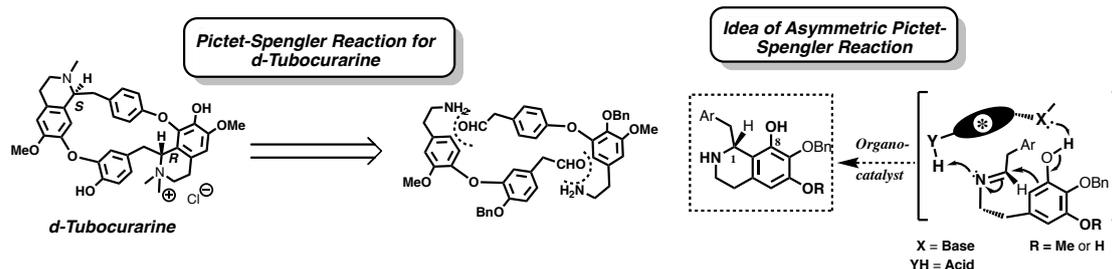
*d-Tubocurarine*

## 2. 研究の目的

本研究の目的は *d-tubocurarine* 及びその異性体 *curine* 類の不斉全合成を行うことであり、その足掛かりのため光学活性 6,8-dihydroxy-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の不斉合成法の新規開拓を行う。研究は当初その合成計画に沿って行われたが、予想だにしなかった反応過程での結果から、目的を途中で若干修正する事になった。即ち、テトラヒドロイソキノリン骨格の合成に関わる Pictet-Spengler 反応の本質追求を研究の目的に加えた。その結果、β-フェニルエチルアミンとアルデヒドからテトラヒドロイソキノリン骨格を構築する Pictet-Spengler 反応が、酸などのプロモーターの非存在下に起きる事を見出した。そして、これを端緒として緩和な条件下でのテトラヒドロイソキノリン類の合成に結びつけることを目的に研究を進めることにした。この目的の重要性は、その反応条件を掘り下げることで、生体内でβ-フェニルエチルアミンが起こす Pictet-Spengler 反応が、脳内におけるテトラヒドロイソキノリン類の産生についての新規知見につながる可能性を秘めており、この探求を目標に設定した。

## 3. 研究の方法

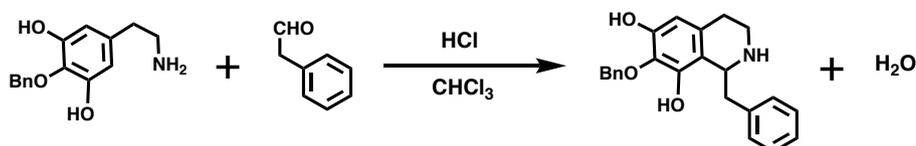
目的とする *d-tubocurarine* は 18 員環状エーテルの環外部位に二つの不斉テトラヒドロイソキノリン環が接している構造を有する。その為の下図左に示すように 2 箇所での Pictet-Spengler 反応により両テトラヒドロイソキノリン環を合成する計画であるが、分子全体には不斉中心が 2 つしかない為、最初のテトラヒドロイソキノリン環をいかに不斉構築するかが問題である。



その方法として上図右に示すように、イミンの窒素部位とフェノール性水酸基部位をキラルな構造を有するドナーとアクセプターを介した架橋構造を想定し、不斉 Pictet-Spengler 反応をデザインした。そして、1 位置換テトラヒドロイソキノリン環を位置およびエナンチオ選択的に構築する計画を立てた。そしてもう一方のテトラヒドロイソキノリン環は、その構築時に温和な条件を設定しジアステレオ選択的に全骨格を完成する事にした。したがって本合成計画では Pictet-Spengler 反応によるテトラヒドロイソキノリン環の不斉構築がもっとも重要な鍵を握ることになる。

#### 4. 研究成果

(1) **Pictet-Spengler 反応** ;そこでまず *d-tubocurarine* の一方のテトラヒドロイソキノリン環を構築すべく、酸性条件下に該当する置換β-フェニルエチルアミンにフェニルアセトアルデヒドを作用させたところ、室温で反応が進行し目的の1位置換テトラヒドロイソキノリン環が収率よく得られた。触媒として酸の必要量を明らかにする目的で塩化水素の量を減少させても、同反応は問題なく進行した。最後に酸が全く存在しない条件下でも、環化反応は問題なく進行した。この実験事実は本反応には酸が不必要なことを示している。そして溶媒の検討結果、特にプロトン性溶媒としてメタノールやトリフルオロエタノールが効果的であることが分かった。

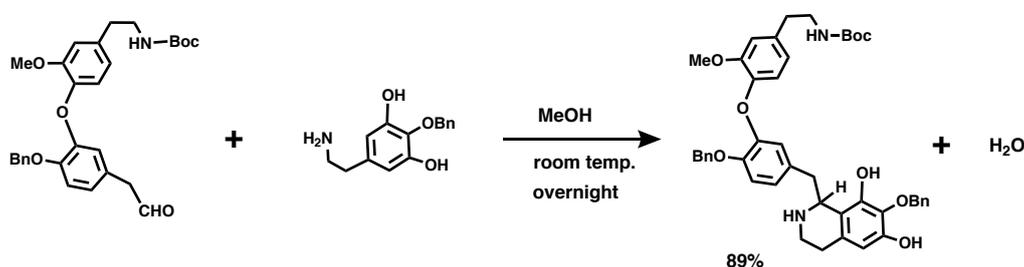


この結果は、Pictet-Spengler 反応では「イミンが活性化され求電子性が増したイミニウムイオンを介して芳香族求電子置換反応が起きる」という従来から有機化学の教科書に記載されている理解が成立しないことになる。即ち、芳香環部位にフェノール性水酸基を有し、その電子供与性と中間に生成するカチオンを共鳴効果により安定化できるという条件さえ整えば、中性のイミン構造であるにも関わらず、Pictet-Spengler 反応による環化がたとえ室温でも起きることを示している。



この反応では芳香環上に電子供与基の存在が不可欠であるが、アルデヒドに対しては幅広く適用することができる。反応はβ-フェニルエチルアミンとアルデヒドをアルコール性溶媒中で混ぜるだけで進行する。その際、酸や塩基などのプロモーター、金属触媒、光や加熱など特別な条件の必要性もなく、かつ共生物は水分子だけである。後処理も溶媒を留去するだけという簡単な操作ですむことから環境調和型かつ低燃費型の省エネルギー型の反応といえる。

そこで当初の目的である *d-tubocurarine* のテトラヒドロイソキノリン骨格の合成に用いた。その結果、酸触媒のない条件下に高収率で目的の骨格合成を達成することができた。

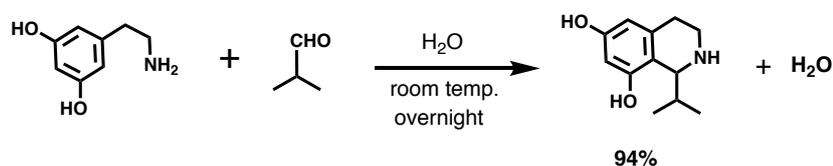


しかしながら、このように温和な条件下に環化が進行するという事は Pictet-Spengler 反応で不斉導入を行う上には望ましくない。すなわち、反応が室温無触媒で進行してしまうことから、不斉触媒による加速効果は期待できない。即ち、不斉反応を作り出しにくいと言える。

(2) **水中での Pictet-Spengler 反応** ;芳香環部位にフェノール性水酸基を有するβ-フェニルエチルアミンは水に対する溶解度が高い。これを低分子量のアルデヒドあるいは水酸基を分子内に有するアルデヒドと水を溶媒として Pictet-Spengler 反応を行った。その結果、高収率で該当す

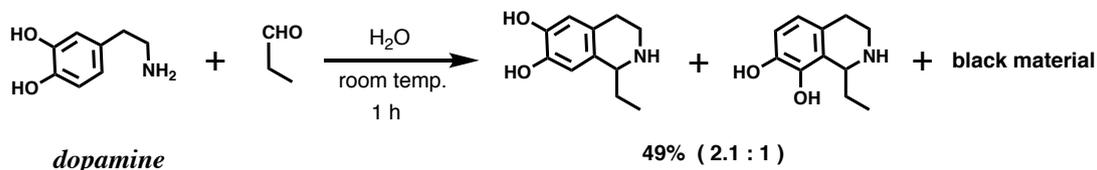
るテトラヒドロイソキノリンを与えた。この場合反応の共生成物は水であり、低分子量のアルデヒドと共に溶媒の水を含めて反応後に減圧下留去できるとから、後処理の必要もなく生成物がほぼ純粋に得られた。

例えば、5-(2-ethylamino)resorcinol はアセトアルデヒドと水中で反応し、反応後減圧濃縮したところ相当するテトラヒドロイソキノリンを得ることができた。

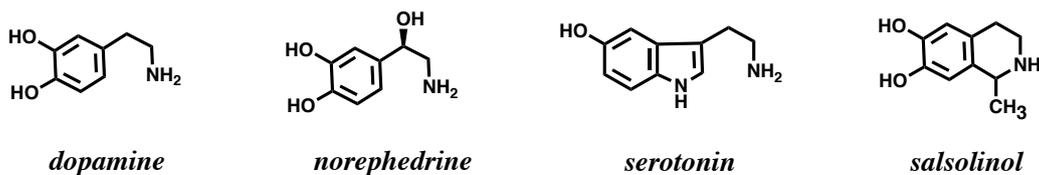


水を溶媒とする本反応では、脱水を伴うイミン形成に比して逆反応である水和反応が起き易いと考えられるが、環化により平衡が生成物方向にずれてゆくことで環化体に収束するものと考えられる。

水中での Pictet-Spengler 反応の進行は、生体内に存在する dopamine がアルデヒドと環化反応を起こす可能性を抱かせる。そこで dopamine をプロパナルと水中で反応させたところ、黒い不溶性縮合物と共に環化体が位置異性体を伴って得られた。



上記の反応が指し示すものは生体内、特に脳内における生体アミン類である dopamine だけでなく norephedrine や serotonin が、例えばアルコールの代謝物であるアセトアルデヒドととの間で Pictet-Spengler 反応を起こす可能性を提示している。実際に脳内の毒性物質として知られている salsolinol は dopamine 由来の生成物である可能性があり、そして実際にこの反応が試験管内で水を溶媒として進行することが確認できた。



以上、*d-tubocurarine* のテトラヒドロイソキノリン骨格の不斉合成に始まった Pictet-Spengler 反応の検討で、酸の無い条件下に主にアルコール性溶媒の中で反応を起こすことを明らかにした。また、それらの反応が水中でも進行することを見出すことができた。そしてこの知見から生体内でのβ-フェニルエチルアミン類とアルデヒド類との反応挙動につながってゆく可能性を予見することができた。

## 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 Ueda, Atsushi; Pi, Jinhong; Makura, Yui; Tanaka, Masakazu; Uenishi, Jun-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Stereoselective synthesis of (+)-5-thiosucrose and (+)-5-thioisosucrose	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 9730-9735
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.14506	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 Hiromi, Ii; Nakata, Susumu; Uenishi, Jun'ichi	4. 巻 40
2. 論文標題 Up-regulation of death receptor 5/TRAIL-R2 mediates apoptosis induced by N,N'-[(3,4-dimethoxyphenyl)methylene] bispinnamide in cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5035-5041
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d0ra01033b	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上西潤一
2. 発表標題 無触媒中性条件下におけるアルデヒドのアミノアリアル化反応
3. 学会等名 第 118 回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上西潤一
2. 発表標題 テトラヒドロイソキノリン環構築反応 ; Pictet-Spengler 反応か、Phenolic cyclization か？
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
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
---------	---------