

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15224

研究課題名（和文）高酸化状態天然物中の酸化状態低減による低環境負荷型の新規医薬様構造創生法の開発

研究課題名（英文）Development of an environmentally friendly method for creating novel drug-like structures by reducing the oxidation state in highly oxygenated natural products

研究代表者

松本 拓也（Matsumoto, Takuya）

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：40800214

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：高酸化状態天然物中の酸化状態を低減させる反応の開発を目指した。その際に、環境負荷の増加に繋がる還元剤の外部添加をすることなく、分子内の低酸化状態官能基の還元力を活かした自己酸化・還元反応により、実現することを目的とした。本コンセプトの立証として、糖類を用いた触媒的脱酸素化反応に成功した。また、フェニルプロパノイド類への応用を志向した芳香族置換不飽和炭化水素化合物類の変換反応の開発をしていく中で、研究開始当初は予期しなかった未知の有機超原子価ヨウ素化合物を発見することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物は再生可能である上に、多様な生理活性を持っています。しかしながら、天然物そのものを医薬品として用いるには物性的な課題があることが多く、医薬品の多くは石油原料から合成されています。本研究では、天然物を改変し新規の医薬品候補化合物へと導くことを目的とした有機合成化学的手法の開発を行いました。具体的には、糖類の新規脱酸素法の開発に成功しました。本成果は、医薬品分野に限らず再生可能燃料・化成品などへの応用が期待されます。

研究成果の概要（英文）：Catalytic deoxygenation process for sugars have been developed. In this process, the oxidation state of each functional group in the molecule is adjusted intramolecularly before the deoxygenation step, and no external reducing agents are needed. During the course of the project, novel hypervalent iodine compounds were unexpectedly found.

研究分野：有機化学

キーワード：触媒反応 脱酸素化反応 バイオマス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品は生体内での機能を果たすために通常いくつかの極性基を有する。低分子薬をはじめとする人工生理活性物質の多くは、経済合理性に優れる低酸化状態の石油を原料として、段階的にその酸化状態および分子量を上げていく方向で合成されることが基本である。このようなボトムアップ型による合成戦略は、石油由来の共通原料から多様な化合物群を作り出すうえでは非常に効率的な方法である。しかしながら、近年、医薬品標的としては高難度のタンパクなども標的化されるようになり、必要とされる分子が巨大かつ複雑になって、標的分子の開発コストおよび大量製造時の環境負荷の増大が課題となっている。一方、天然生理活性物(天然物)の中には、リピンスキーの法則を越えるような分子量と高酸化状態(多数のヘテロ原子官能基)を有するものが数多く存在する。しかしながら、これらの化合物は高酸化状態(高極性)のために誘導体化による構造の多様化が一般的に難しい。石油原料からボトムアップ型に医薬様構造を構築する方向とは反対に、高酸化状態天然物中の酸化状態(ヘテロ原子数)を減らすトップダウン型による合成戦略が、新たな医薬様構造を環境負荷少なく構築する基盤となりえるのではないかと考え本研究に着手した。

2. 研究の目的

高酸化状態天然物中の酸化状態を、自在に低減させる触媒反応の開発を目的とした。またその際に、環境負荷の増加に繋がる還元剤の外部添加をすることなく、分子内の低酸化状態官能基の還元力を活かした自己酸化・還元反応により、中心骨格の酸化状態を低減させる反応の開発を目指した。本課題では本コンセプトの立証として、主に糖類を用いた二工程の自己酸化・還元的反応からなる触媒的脱酸素化反応の開発を行った。

3. 研究の方法

(1) 糖類(ヘキソース)の脱水反応によって得られるヒドロキシメチルフルフラール誘導体を用いて、異性化・脱炭酸反応の二工程についてそれぞれ目的物を高収率に与える条件の確立を目指し、溶媒や触媒種類などのスクリーニングを行った。反応の評価は、NMR や GC(GC-MS)によって行った。

(2) フェニルプロパノイド類への応用を志向した芳香族置換不飽和炭化水素化合物類の酸化的変換反応の開発をしていく中で、研究開始当初は予期しなかった未知の有機超原子価ヨウ素化合物を発見することができた。本化合物も将来的な新規の医薬様構造創生への展開が期待されたため、その生成条件の最適化および基質適応範囲の解明を行った。構造決定には X 線結晶構造解析・NMR・MS・IR などを用いて行い、最適生成条件の評価は qNMR によって行った。

4. 研究成果

(1) 図1に示す二工程について反応条件の最適化を行った。

フラン環5位がアセトキシメチル基となっているフルフラールを原料に、異性化(様反応)を起こす触媒分子として *N*-ヘテロ環式カルベン(NHC)を用いると、一工程目の目的物であるメチルフランカルボン酸が高収率で得られる条件を発見した。また、同条件下において原料をフラン環5位置換基がクロロメチル基となったものに変更したところ、目的物がNMRスペクトルより算出した収率にてほぼ定量的(単離収率 > 85%)に得られることがわかった。一工程目で得られたメチルフランカルボン酸を銅/アミン触媒系脱炭酸反応条件に付したところ、GCスペクトルより算出した収率にてこちらもほぼ定量的にメチルフランへと変換可能であることがわかった。

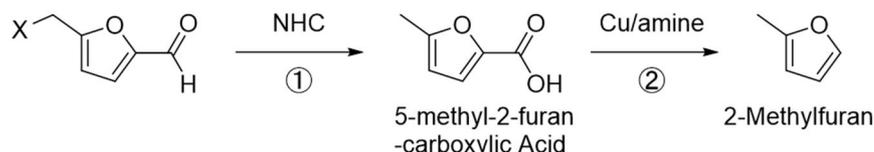


図1. 本研究で開発した糖類をモデル基質とする脱炭酸反応スキーム

糖類の脱水化合物中の酸化度を異性化(様反応)により分子内の一カ所に集め、続けて脱炭酸することによって、当量の還元剤を利用せずに脱炭酸化を行い、ヘキソースからメチルフランへと導くことに成功した。これにより研究目的であった“分子内の低酸化状態官能基の還元力を活かした自己酸化・還元反応により、中心骨格の酸化状態を低減させる”というコンセプトを示すことができた。なお、メチルフランは近年再生可能燃料としての応用も期待されている。本研究成果により、賦存量のより多いヘキソースから当量の還元剤を利用せずにメチルフランが製造可能となることが示された。

以上の成果について、2件の国内学会発表を行った。

(2) 芳香族置換不飽和炭化水素化合物類の酸化的変換反応の開発をしていく中で、図2に示すエチレン骨格の一端の炭素原子上に超原子価ヨウ素置換基(ヨードニオ基)が二つ結合し、もう一端の炭素原子上にはアリール基および優れた脱離基であるトリフルオロメタンスルホニルオキシ基が結合した未知の有機超原子価ヨウ素化合物 *gem*-ジヨードニオアルケンを見出した。生成条件の最適化を行った結果、芳香族置換不飽和炭化水素を当量基準として95%以上の収率で目的物を与える条件を解明した。また、本条件を利用して20種類以上の *gem*-ジヨードニオアルケン類の合成にも成功した。

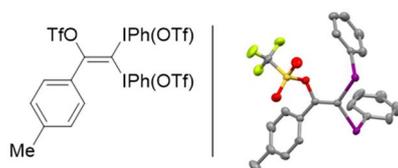


図2. 本研究で発見した *gem*-ジヨードニオアルケンの例

右図に示すX線結晶構造解析図ではヨウ素原子上のTfO基は省略

超原子価ヨウ素置換基は極めて高い脱離能を有する置換基であり、その高い反応性ゆえに超原子価ヨウ素化合物は有機合成化学分野における優れた反応剤となりうる。この置換基が同一炭素上に二つ結合する化合物の報告例はこれまで一化合物のみに限られ、構造多様化の検証や反応性についての報告はこれまでなされていなかった。*gem*-ジヨードニオアルケンは、各種求核剤と一般的には置換容易とされる電子求引性置換基を三つ含んでおり、医薬品構造中にも頻出する多置換オレフィン類へと幅広く誘導しうることが期待される。

以上の成果について、1件の国際学会発表と1件の国内学会発表を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 ○松本 拓也、国嶋 崇隆
2. 発表標題 セルロース由来バイオマスの高エネルギー密度化に向けた異性化触媒反応の開発
3. 学会等名 JST/OPERA 第11回「機能性バイオ」ミニシンポ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ○栗林 兼統、松本 拓也、国嶋 崇隆
2. 発表標題 -トリフリルオキシ- , -ビス(フェニルヨードニオ)エチレン類の合成：三つの強力な電子求引性置換基を有するエチレンユニットの開発
3. 学会等名 第25回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○村谷 大輝、松本 拓也、国嶋 崇隆
2. 発表標題 ヒドロキシメチルフルフラール誘導体を2-メチルフランへと触媒的に変換する方法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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
---------	---------