

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20715

研究課題名（和文）Hetisine型アルカロイドの効率的な全合成を志向した脱炭酸型[3+2]環化付加

研究課題名（英文）Decarboxylative [3+2] cycloaddition for the Synthesis of Hetisine-Type Alkaloids

研究代表者

有地 法人 (Arichi, Norihito)

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号：60904935

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、hetisine型アルカロイドに特徴的なA/E/F環を簡便に構築する新手法を開発し、hetisine型アルカロイドの創薬展開の礎とすることを目的としている。当初は、可視光レドックス触媒を用いてカルボキシ基から炭素ラジカルを発生させることを契機とした脱炭酸を伴う[3+2]環化反応により、A/E/F環を一挙に構築することを計画していた。しかし、目的物を単離することができなかったので、段階的にA/E/F環を構築する方針に切り替えた。その結果、新たな基質において、二環性縮環構造を良好な収率で構築することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

創薬における化合物ライブラリーは、アミド化やクロスカップリングなどの信頼性の高い反応に頼って構築してきた結果、sp²炭素から成る平面性の高い化合物にケミカルスペースが偏っている。薬物動態面での利点があることから、sp³炭素に富んだ三次元的な構造を持つ化合物が現代の創薬には求められているが、一般的にはそのような立体的な化合物の合成は困難である。そのような創薬における課題を解決することを目的とした研究として、本研究は社会的な意義がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to develop a new method for the facile construction of A/E/F rings characteristic of hetisine-type alkaloids and to lay the foundation for the development of drug discovery for hetisine-type alkaloids.

Initially, it was planned to construct the A/E/F ring in one step by [3+2] cyclisation with decarboxylation triggered by the generation of carbon radicals from carboxylic groups using visible light redox catalysis. However, as the target product could not be isolated, we switched to a policy of constructing the A/E/F ring step by step. As a result, we succeeded in constructing the bicyclic fused ring structure in good yield on a new substrate.

研究分野：有機合成化学

キーワード：可視光レドックス触媒 脱炭酸 ラジカル アルカロイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

トリカプトアルカロイドは、強力な生物活性を有することが知られており、熊狩りのための毒矢や、鎮痛等を目的とした漢方薬として使用された歴史がある。トリカプトアルカロイドの構造は多岐に渡るが (Figure 1) いずれも特徴的な縮環構造を持つことから、古くから合成化学者の魅力的な合成標的となっていた。しかし、窒素原子周辺の縮環構造が特に複雑な hetisine 型アルカロイドについては、合成研究の進展が遅れている。

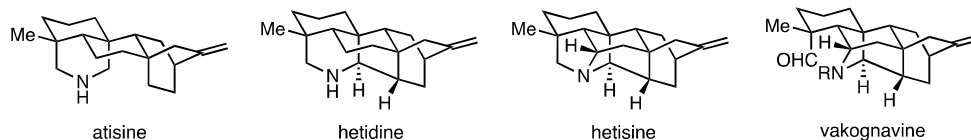


Figure 1. トリカプトアルカロイド骨格の一例

近年の創薬研究においては、ハイスループットスクリーニング (HTS) 技術の発展により、短時間でヒット化合物を同定することが可能になった。しかし、数を追求して構築された化合物ライブラリーの大半は、アミド化やクロスカップリングなど信頼性の高い反応で合成できる化合物、つまり sp^2 炭素数が多い平面的な化合物で占められている。よって、天然物のように sp^3 炭素を多く含む空間的に広がりのある構造で、ケミカルスペースを拡充することが望まれる。化合物の sp^3 性を高めることは、薬物動態面でも利点があるとされており、医薬品開発のステージが進むにつれて、化合物の sp^3 炭素数の割合が増大するとの報告もある (*J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752)。

2. 研究の目的

Hetisine 型アルカロイドは高い sp^3 性と強力な生物活性を持つため、有用な医薬シードになり得るにも関わらず、作用機序解明や構造活性相関研究はほとんど進んでいない。その原因は、その縮環構造を簡便に構築する方法論が確立されていないことにより、合成化学による供給が困難であることにある。そこで本研究の目的は、hetisine 型アルカロイドに特徴的かつ構築が困難な三環性縮環ピロリジン骨格 (A/E/F 環) の新規構築法を確立し、hetisine 型アルカロイドの創薬展開への基盤構築を行うことである。

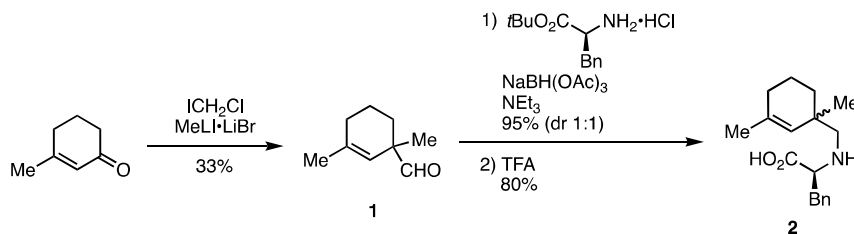
3. 研究の方法

可視光レドックス触媒は、可視光照射という穏和な条件で、基質との間の一電子移動によりラジカルを発生させることができる。特にカルボン酸塩の一電子酸化により、脱炭酸を伴って炭素ラジカルを発生させるプロセスは、多くの反応に利用されている。反応性の高い化学種であるラジカルの環化反応は、複雑な環構造の形成における強力な手法である。そこで本研究では、可視光レドックス触媒を用いて、アミノ酸誘導体から脱炭酸を伴って生じる炭素ラジカルを利用した含窒素縮環構造の構築を検討した。

4. 研究成果

(1) 縮環ピロリジンの一挙構築

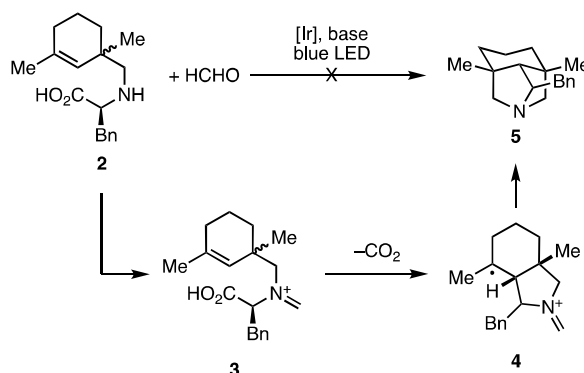
市販の 3-methyl-2-cyclohexen-1-one を原料とし、既知の反応条件 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12677) を参考にアルデヒド **1** を得た (Scheme 1)。続いて還元的アミノ化により、アミノ酸ユニットを導入し、トリフルオロ酢酸 (TFA) で処理することで脱保護を行い、モデル基質 **2** を合成した。



Scheme 1. 基質2の合成

基質 **2** をパラホルムアルデヒドと反応させ、生じるイミニウム **3** を単離することなく、光連続環化の反応条件を検討した (Scheme 2)。カルボキシラートの脱炭酸によって生じる炭素ラジカルのアルケンへの付加と、生じる炭素ラジカル **4** のイミニウムへの付加が連続的に進行することを期待した。生成物を精査したところ、目的物 **5** は確認できなかったが、カルボキシラートのイミニウムへの分子内求核攻撃によって生成したと考えられるオキサゾリジノンの生成を確認した。この望まぬ副反応を回避するため、カルボキシ基をトリフルオロボレート基に変更した基

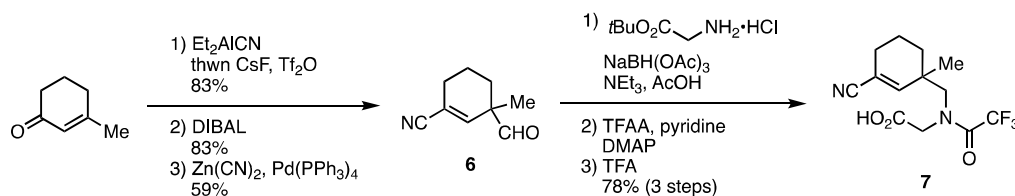
質を合成した。カルボキシラートと同様に、トリフルオロボレート基は、一電子酸化を受けて炭素ラジカルを生じることが知られている。トリフルオロボレートでの連続環化反応を検討したところ、目的物に相当するマスピークを LC/MS 分析により確認することができた。しかし、さらなる条件検討を重ねても収率の向上には至らず、目的物を単離することはできなかった。



Scheme 2. 連続的環化反応の検討

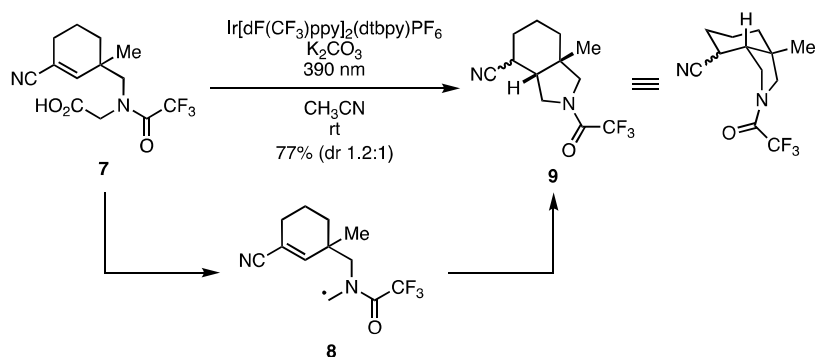
(2) 縮環ピロリジンの段階的構築

連続環化によって縮環ピロリジンを一挙に構築することは困難であったため、段階的な構築法へと方針を切り替えた。ラジカル環化に対する反応性の向上を期待し、アルケン上に電子求引性置換基であるシアノ基を導入した基質 **7** を設計した (Scheme 3)。文献 (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8734) に従い、3-methyl-2-cyclohexen-1-one から 3 工程でアルデヒド **6** へ誘導した。還元的アミノ化によりアミノ酸ユニットを導入し、アミノ基をトリフルオロアセチル基で保護した。TFA で処理することで、*t*-ブチルエステルを除去し、基質 **7** を合成した。なおアミノ基の保護基として、Boc 基なども検討したが、立体障害のためか導入するのが困難であった。



Scheme 3. 基質7の合成

基質 **7** を用いてラジカル環化の条件検討を行った。光触媒として $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ 、塩基として炭酸カリウムを用いて、光照射下 (390 nm) で 24 h 反応させたところ、脱炭酸により生じる α -アミノラジカル **8** がシアノ基で活性化されたアルケンに付加し (Giese 反応)、目的物 **9** を良好な収率 (77%, dr 1.2:1) で得ることに成功した (Scheme 4)。なお生成物の相対立体配置は、NOESY により決定した。生成物 **9** が有するアミノ基とシアノ基を足掛かりとした炭素-窒素結合形成により、hettisine 型アルカロイドの A/E/F 環へ誘導することが可能と考えられる。また生成物 **9** の二環性骨格自体も vakognavine アルカロイドに見られる部分構造である。従って、hettisine 型アルカロイドと vakognavine 型アルカロイドの両方を分岐的に合成できる新手法の基盤を構築することができた。



Scheme 4. 脱炭酸を伴う段階的ラジカル環化反応

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp//seizo/
--

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