

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32658

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K05867

研究課題名(和文)トリクロロアセトイミダートを基盤とする反応の開発と生物活性物質の合成研究

研究課題名(英文) Development of reactions based on trichloroacetimidate and synthetic studies of bioactive compounds

研究代表者

松島 芳隆 (Matsushima, Yoshitaka)

東京農業大学・応用生物科学部・教授

研究者番号：20282816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、トリクロロアセトイミダートを用いた反応によって窒素官能基の導入法を開拓し、生物活性物質などの有用物質生産に応用する合成研究である。1. bis-トリクロロアセトイミダート(bis-イミダート)の分子内環化反応、2. トリクロロアセトイミダートの分子内共役付加反応、そして、3. トリクロロアセトイミダートを求核剤とし環状サルファイトを脱離基とした分子内SN2反応の3つの反応を検討し、それぞれ、1. タキソールの側鎖アミノ酸の合成、2. Amicoumacin類の側鎖アミノ酸の合成、続いて、3. 短工程でのCytotoxazoneの合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者の見出したトリクロロアセトイミダートの  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対する分子内共役付加反応については、応用が十分ではなかったが、本研究によって天然物合成への応用を広めることができた。また、bis-トリクロロアセトイミダートの反応については報告例が乏しく、その反応性にも不明な部分が残されていたが、分子内環化反応について精査することにより、その反応性を明らかにし、生物活性物質合成へ応用した。さらに、環状サルファイトを脱離基とした分子内SN2反応によってCytotoxazoneのグラムスケール合成にも成功した。これらは、爆発性が問題となるアジドフリー合成の観点からも意義深いものである。

研究成果の概要(英文)：This study is a synthetic research to develop a new method of introducing nitrogen functional groups by reactions using trichloroacetimidates and to apply it to the production of useful substances such as biologically active substances, etc. Three reactions were investigated: 1) intramolecular cyclization of bis-trichloroacetimidates (bis-imidates), 2) intramolecular conjugate addition reaction of trichloroacetimidates, and 3) intramolecular SN2 reaction of trichloroacetimidates as a nucleophile and a cyclic sulfite as a leaving group. The syntheses of the following three natural products were achieved: 1) synthesis of side-chain amino acids of taxol, 2) synthesis of side-chain amino acids of amicoumacins, and 3) synthesis of cytothoxazone in a short reaction step.

研究分野：有機合成化学、天然物化学、生物有機化学、農芸化学

キーワード：トリクロロアセトイミダート 窒素官能基の導入 分子内環化 分子内共役付加反応 タキソールの側鎖アミノ酸 Amicoumacin Cytotoxazone アミノアルコール

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

トリクロロアセトイミダート(イミダート)は、図1に示すように有機合成において広く用いられてきた。(1)脱離基として:イミダートは、糖鎖合成における糖供与体の脱離基として最も使用頻度が高いが、そのほかの反応でも脱離基として利用されている。ごく最近、カルボニル化合物の不斉アミノ化(Ohmatsu ら, *Chem* 2016)への利用が報告されるなど用途が広がっている。(2) 求核剤として:イミダートの窒素原子は、分子内のエポキシドなどに対し求核剤として反応する。研究代表者はこの反応を利用し、抗生物質構成アミノ糖類の合成に成功した(Matsushima ら, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001)。(3) 求核剤かつ脱離基として:天然物合成に広く用いられている Overman 転位では、イミダートは求核剤と脱離基の両方の役割がある(Overman, *Acc. Chem. Res.* 1980)。(4) 求核剤として(分子内共役付加反応):研究代表者は、イミダートの窒素原子が分子内の  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルなどに対し求核剤として反応することを見出し(Matsushima ら, *Tetrahedron Lett.* 2006; *Tetrahedron* 2008)これをデオキシアミノ糖などの合成研究に応用している(Matsushima ら, *Eur. J. Org. Chem.* 2009 & 2010)。以上のように、イミダートの用途はさまざまであるが、その可能性に比して、窒素官能基導入の手法としての研究・応用は不十分と言える。研究代表者はこれまでに新しい窒素官能基導入法として分子内共役付加反応をアミノ糖の合成などに展開してきた。しかし、本反応はさらに複雑な化合物の合成への応用が期待できる。また、bis-イミダートの分子内環化反応や分子内  $S_N2$  反応など未開拓の部分があるほか、イミダートの反応性には不明な部分が多く残されている(図2)。本研究は、アミノアルコールを構造中に有するさまざまな生物活性物質の合成に用いることができる点の特徴である。これらは、農・医薬につながる天然物の構成成分として多く見出されるほか、光学活性合成の原料としても利用されるなど、これまでさまざまな合成法が開発されてきた重要な化合物である。また、爆発性が問題となるアジドを経由する窒素官能基導入の代替法(アジドフリー合成)という実用的な面でも研究の価値は高い。

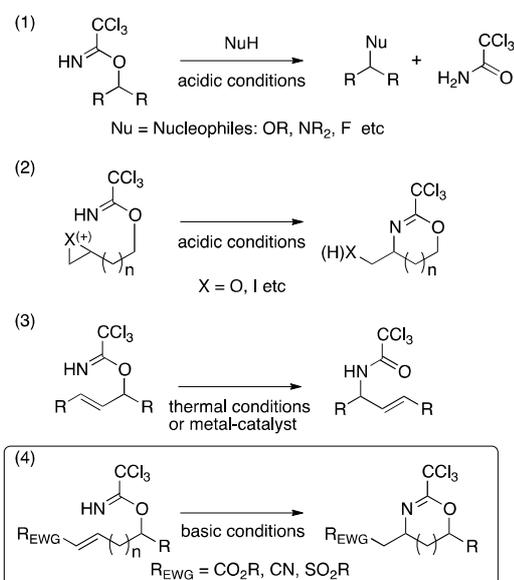


図1 トリクロロアセトイミダートを用いた反応

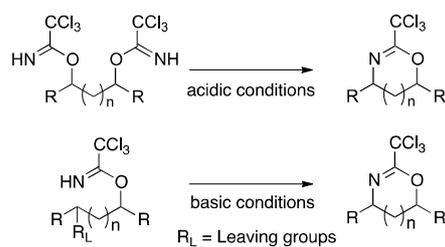


図2 トリクロロアセトイミダートを用いた反応

## 2. 研究の目的

本研究は、研究代表者が発見して研究を行ってきたイミダートの共役付加反応をさらに発展させ、農・医薬の創成に繋がる生物活性物質などの有用物質合成を目指すものである。特に、bis-イミダートの分子内環化反応や  $S_N2$  反応などの未開拓の反応についても試みることで、窒素官能基導入法を新規開発し、それを有用物質生産に応用することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) トリクロロアセトイミダートの分子内共役付加反応の天然物合成への応用

分子内共役付加反応について、連続する不斉炭素の構築に利用するべく、D-グルコースから容易に調製できる化合物を光学活性出発原料として選択し、それから得られるイミダートに対し、分子内共役付加反応を適用する。植物の種子発芽阻害物質として知られる Bacilosarcin A など、Amicoumacin 類の側鎖アミノ酸の合成に適用する。

### (2) bis-イミダートの分子内環化反応の精査によるタキソール側鎖アミノ酸合成への応用

bis-イミダートの分子内環化反応について開発を行う。本反応については、基質芳香環上の置換基や側鎖の違いによる反応性の違いを精査し、ルイス酸・塩基、温度など最適な反応条件を見つけるべく検討を行い、タキソールの側鎖アミノ酸合成へ応用する。

### (3) トリクロロアセトイミダートの分子内 $S_N2$ 反応による Cytosazone 合成への応用

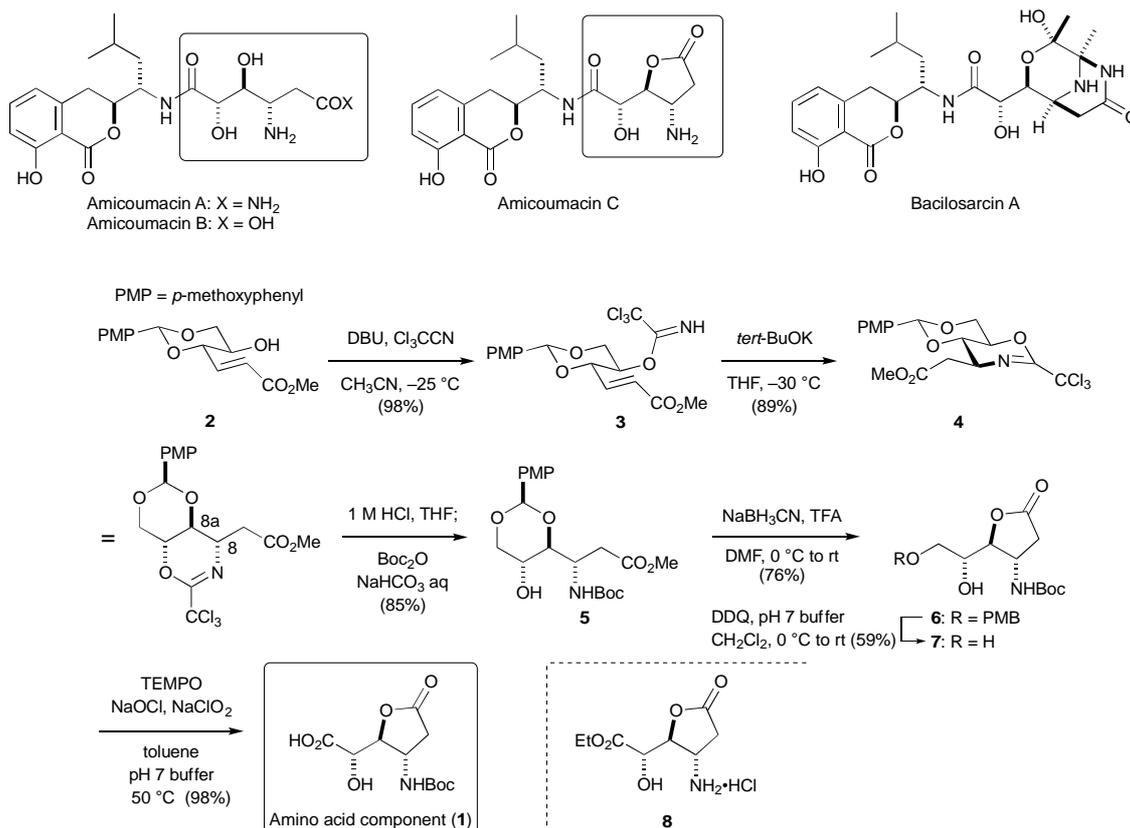
イミダートの分子内  $S_N2$  反応においては、Sharpless の不斉ジオール化によって得られるジオー

ルを光学活性出発原料とし、環状サルファイト構造を有するトリクロロアセトイミダートを調製し、トリクロロアセトイミダートを求核剤とし、環状サルファイトを脱離基とした分子内  $S_N2$  反応を検討し、Cytosaxone の合成に応用する。

#### 4. 研究成果

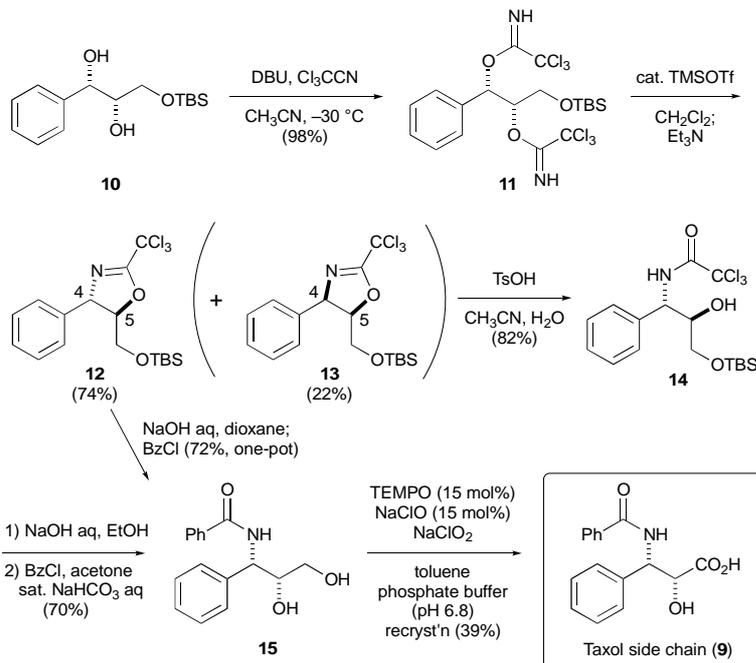
##### (1) トリクロロアセトイミダートの分子内共役付加反応の天然物合成への応用

D-グルコースから得られるイミダート(化合物 3)に対し、分子内共役付加反応を適用することにより、Amicoumacin 類の側鎖アミノ酸(化合物 1)を短工程で合成した(*Biosci. Biotech. Biochem.*, **2023**, 87, 131-137)。



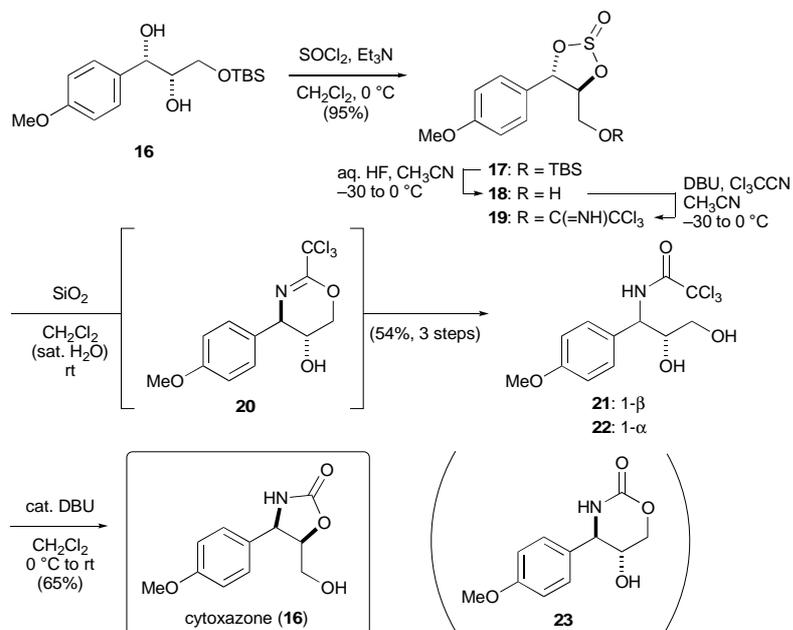
##### (2) bis-イミダートの分子内環化反応の精査によるタキソール側鎖アミノ酸合成への応用

bis-イミダート(化合物 11)の分子内環化反応を検討し、タキソールの側鎖アミノ酸(化合物 9)の合成へ応用した(*Tetrahedron Letters*, **2021**, 73, 153095)。



### (3) イミダートの分子内 S<sub>N</sub>2 反応による Cytosazone 合成への応用

文献既知のジオールより得られるトリクロロアセトイミダート(化合物 **19**)の分子内 S<sub>N</sub>2 反応を利用し、短工程で Cytosazone(化合物 **16**)のグラムスケール合成に成功した (*Tetrahedron Letters*, **2023**, *131*, 154786)。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsushima Yoshitaka, Ogawa Yukako, Nishi Katsuya, Nakata Kyosuke	4. 巻 87
2. 論文標題 Concise synthesis of amino acid component of amicumacins via dihydrooxazine formation through intramolecular conjugate addition	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 131 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbac182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Matsushima, and M. Orita	4. 巻 73
2. 論文標題 Concise synthesis of the Taxol side chain and demethoxy-4-epi-cytosaxone via oxazoline formation through intramolecular benzylic substitution of a bis-trichloroacetimidate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153095	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 Yoshitaka Matsushima, Kota Otsuka, Moe Ishikawa, Shu Akita	4. 巻 131
2. 論文標題 Gram-scale synthesis of cytosaxone via dihydrooxazine formation through SiO <sub>2</sub> -promoted intramolecular substitution of a trichloroacetimidate	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2023.154786	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 大塚 皓太、石川 萌、秋田 柊、松島 芳隆
2. 発表標題 トリクロロアセトイミダートをを用いた cytosaxone の新規合成法の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会 関東支部 2022年度支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚 皓太、石川 萌、秋田 柊、松島 芳隆
2. 発表標題 トリクロロアセトイミダートをを用いた cytoxazone のグラムスケール合成
3. 学会等名 日本農芸化学会 2023年度大会（広島）
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