

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：34406

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550124

研究課題名(和文)多官能基性分子の直截的合成法および単一試薬・溶媒による連続反応の開発

研究課題名(英文)Development of straightforward synthetic methods of poly-functionalized molecules and continuous reactions with single reagents or solvents

研究代表者

小林 正治 (Kobayashi, Shoji)

大阪工業大学・工学部・講師

研究者番号：30374903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,400,000円

研究成果の概要(和文)：生物活性を有する多官能基性分子の直截的な合成法、および単一試薬・溶媒による連続反応の創出を目的として研究を実施した。臭化銅によるワンポット多官能基化反応を鍵工程として、ヤマブシタケに含まれるゲラニル-レゾルシノール類の網羅的全合成に成功した。また、立体特異的環縮小反応による双環性エーテル化合物の直截的合成法を開発し、紅藻由来含臭素アセトゲニン類の合成に展開した。一方、単一溶媒による連続反応として、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)のラジカル反応溶媒としての適性を評価し、ラジカル付加-クロスカップリング-有機金属付加反応からなる単一溶媒ワンポット反応に成功した。

研究成果の概要(英文)：With an aim to discover straightforward synthetic routes of highly functionalized bioactive molecules and to develop novel continuous reactions with single solvents or reagents, the following researches were conducted. Firstly, divergent total syntheses of geranyl resorcyllates derived from the fruiting bodies of *Hericium erinaceum* were achieved by employing a CuBr₂-mediated one-pot multi-functionalization reaction as a key reaction. Secondly, a straightforward synthetic route of cis-fused bicyclic ethers with a stereospecific ring contraction reaction was developed. This synthetic method was extended to the synthesis of brominated acetogenins derived from *Laurencia* species. Thirdly, applicability of cyclopentyl methyl ether (CPME) as a radical reaction solvent was assessed. The research led to the development of a highly efficient one-pot reaction consisting of a radical addition, a cross coupling, and an organometallic addition with CPME as a single reaction solvent.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：直截合成法 生物活性物質 全合成 ゲラニル-レゾルシノール 含臭素アセトゲニン 立体特異的環縮小反応 シクロペンチルメチルエーテル ワンポット反応

1. 研究開始当初の背景

(1) 反応有機化学の進化に伴い、様々な官能基導入法や骨格構築法が開発されてきたが、殊に「多官能基性分子の合成」という観点においては、目的の骨格構造や官能基を直截的かつ選択的に構築する手法の開発が強く求められている。標的分子の骨格構造を見据えた「直截的な分子構築法」は、目的分子の合成を容易にするだけでなく、合成分子の構造多様性を広げ、結果として、医薬シードの発掘にも繋がると期待される。

(2) 一方、単一試薬や単一溶媒による連続反応は、反応や精製に係る廃棄物を減少させるだけでなく、反応操作を簡便化させることにより製造エネルギーやコストを削減し、結果として、化合物の製造プロセスを高度に効率化すると考えられる。このような「省エネルギー合成法」は、環境負荷を考える 21 世紀の合成化学では特に重要であり、反応試薬や溶媒の回収・再利用まで含めた効率的な反応プロセスの開発が切望されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、代表的な骨格構造をもつ生体関連物質を題材として、収束的かつ直截的な分子変換プロセスを創出することである。特に、複数の官能基変換を伴うワンポット反応や単一試薬・溶媒による連続反応に取り組み、標的分子までの直線的な合成ルートを創出することを目標とする。

3. 研究の方法

(1) ヤマブシタケ活性成分であるヘリセノン類および海産天然物である双環性エーテル類を標的として、ワンポット多官能基化反応や連続反応を特徴とする直截的な分子構築法を検討する。さらに、標的分子や関連化合物の全合成を実施し、構造活性相関研究に必要な化合物ライブラリーを作製する。

(2) 単一試薬による連続反応として、Cu(II) \rightleftharpoons Cu(I)の相互変換を利用したワンポット反応を検討する。

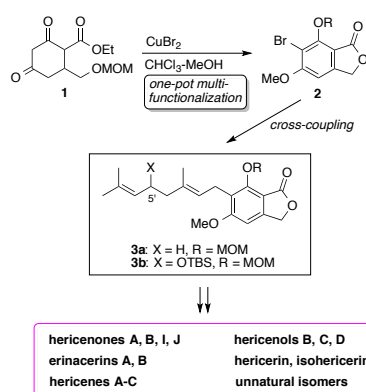
(3) 単一溶媒による連続反応として、THF や Et₂O の代替として有望なシクロペンチルメチルエーテル(CPME)を溶媒とする連続反応を検討する。特に、ラジカル反応における CPME 溶媒の適用性を評価し、ラジカル反応を含むワンポット反応に展開する。溶媒の回収・再利用を含めた総合的な合成プロセスを検証し、単一溶媒による効率的な分子変換を実現する。

4. 研究成果

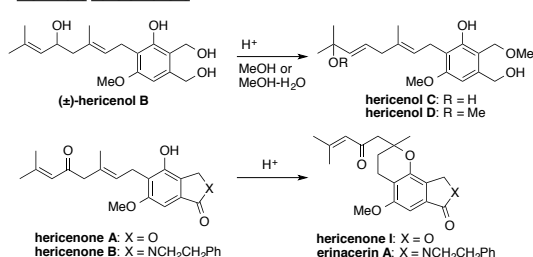
(1) ワンポット多官能基化反応を鍵とするヘリセノン類の体系的全合成
ヘリセノン類はヤマブシタケの子実体抽出物から単離された、ゲラニル・レゾルシールを

共通骨格とする天然物であり、今までに 20 種類以上発見されている。ヘリセノン類の生物活性は多岐にわたり、神経成長因子の産生促進、小胞体ストレスによる神経細胞死誘導からの保護、コラーゲン誘発血小板凝集に対する抑制効果、癌細胞の増殖阻害、植物生長調節作用などが報告されているが、全合成や構造活性相関はほとんど検討されていない。本研究では、環状ジケトン **1** に対する臭化銅によるワンポット多官能基化反応を起点として、10 種類以上のヘリセノン関連天然物の全合成に成功した(Scheme 1)。ヘリセノン **B** とヘリセリンについては、天然物の報告構造が誤っていることを見出し、全合成によって正しい構造を導いた。また、ヘリセノール **C, D**、ヘリセノン **I** およびエリナセリン **A** の合成においては、それらの前駆体天然物からの生体模倣的な変換反応を達成した。これらの成果は、多彩な生物活性を示すヘリセノン類の物質供給を可能にするのみならず、生合成経路の解明に重要な知見を与えるものである。予備検討の段階であるが、いくつかの合成化合物に小胞体ストレスに対する細胞保護効果が確認されており、今後、構造活性相関の解明に向けた研究を展開する予定である。

Scheme 1



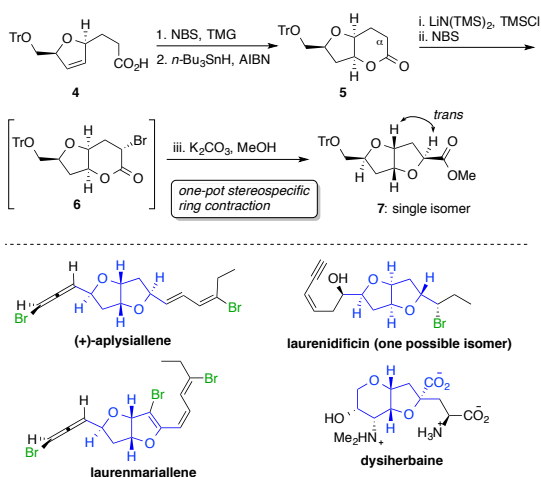
Biomimetic transformations



(2) 立体特異的環縮小反応を鍵とする双環性エーテル系天然物の立体制御合成
環状エーテルは、多くの生物活性天然物や医薬品に見られる共通骨格の一つであるが、エーテル環上に存在する置換基を立体制御しながら導入することは、合成上の重要課題である。本研究では、特にヒドロフラン環の 2 位に置換基を持つシス縮環双環性エーテル系天然物を標的として、立体特異的環縮小反応による直截的な骨格構築を検討した。合成

の概略をスキーム2に示す。単環性不飽和カルボン酸**4**に対してブロモラクトン化および還元によりラクトン**5**とした後、ラクトン α 位の臭素化と塩基による骨格転位により、ビシクロエーテル**7**を合成した。**4**から**7**に至る反応過程は、全て“立体特異的な”分子変換であり(原料の立体化学によって生成物の立体化学が自動的に決まる)、双環性エーテルの一般合成法として活用できる。**5**から**7**の工程はワンポットで行うこともでき、本課題研究で目指した効率的かつ直截的な骨格構築が達成されている。この立体特異的環縮小反応による分子構築手法は、アプリシアレノールやローレニディフィシンなどの含臭素アセトゲニン類やダイシハーバインのような分子の合成にも応用可能であり、現在検討を進めているところである。

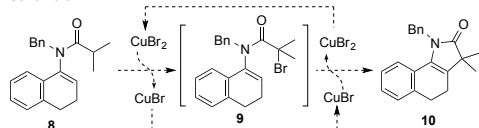
Scheme 2



(3) Cu(II) \rightleftharpoons Cu(I)の相互変換を利用したワンポット反応

臭化銅(II)はカルボニルの α 位を効率的に臭素化する試薬であるが、反応終了後に量論量の臭化銅(I)が析出する点が課題である。本研究では、生成した臭化銅(I)を一電子還元剤として活用する新規なワンポット反応を検討した。スキーム3に検討例を示した。エナミド**8**に対して臭化銅(II)を作用させて臭化物**9**とした後、生じた臭化銅(I)によるラジカル的な環化反応により、三環性化合物**10**を得るというコンセプトである。検討の結果、一段階目の臭素化条件において、エナミドの二重結合に対する臭素化が競争することがわかり、連続反応系の開発には至らなかった。今後、エナミド部分のない基質を設計して検討する必要がある。

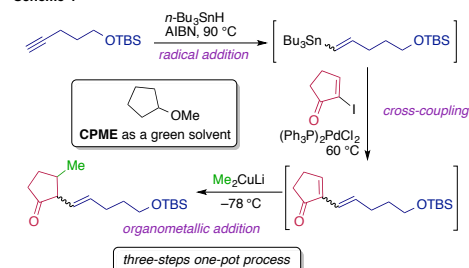
Scheme 3



(4) CPMEを溶媒とするラジカル反応および連続反応の開発

従来、ラジカル反応の溶媒としては、溶媒からの水素引き抜きを抑えるために、ベンゼンなどの芳香族炭化水素が比較的良好に用いられていたが、毒性などの面から工業的な利用が制限されることも多い。本研究では、安全性が高く、回収再利用も可能なCPMEを用いて、ラジカル反応およびワンポット反応への応用を検討した。スズラジカルによるラジカル付加反応やBarton-McCombie還元反応の溶媒として適用できることを明らかにし、ラジカル付加、クロスカップリング、有機金属付加反応からなる三工程ワンポット反応に成功した(Scheme 4)。溶媒の回収・再利用性にも問題がないことを実証し、さらにラジカル条件でのCPMEの微量分解経路をGC-MS分析により明らかにした。これらの成果は、各種工業プラントで有機反応を設計・実施する際の重要な指針となると考えられる。

Scheme 4



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

①小林正治, ヤマブシタケ子実体に含まれる生物活性分子の体系的全合成, *有機合成化学協会誌* **2015**, 73 (2), 131-139. 査読有
https://www.jstage.jst.go.jp/browse/yukigoseikyokaishi/73/2/_contents/-char/ja/

②Kobayashi, S.; Tamanoi, H.; Hasegawa, Y.; Segawa, Y.; Masuyama, A. Divergent Synthesis of Bioactive Resorcinols Isolated from the Fruiting Bodies of *Hericium erinaceum*: Total Syntheses of Hericenones A, B and I, Hericenols B-D, and Erinacerins A and B, *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (11), 5227-5238. 査読有
 DOI: 10.1021/jo500795z

③Kobayashi, S.; Kuroda, H.; Ohtsuka, Y.; Kashihara, T.; Masuyama, A.; Watanabe, K. Evaluation of Cyclopentyl Methyl Ether (CPME) as a Solvent for Radical Reactions, *Tetrahedron* **2013**, 69 (10), 2251-2259. 査読有
 DOI: 10.1016/j.tet.2013.01.030

④Kobayashi, S.; Inoue, T.; Ando, A.; Tamanoi, H.; Ryu, I.; Masuyama, A. Total Synthesis and

Structural Revision of Hericerin, *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (13), 5819-5822. 査読有
DOI: 10.1021/jo300719m

〔学会発表〕(計24件)

- ① 澁川圭佑, 益山新樹, 小林正治, CPME の Grignard 反応溶媒としての応用, 日本化学会第95春季年会, 2015年3月29日, 日本大学理工学部船橋キャンパス(船橋市)
- ② 安本健志, 益山新樹, 小林正治, ヘリセノン C-H の全合成研究, 日本化学会第95春季年会, 2015年3月29日, 日本大学理工学部船橋キャンパス(船橋市)
- ③ 小林正治, ヤマブシタケの抗認知症効果に着想を得た体調調節機能分子の開発, 2014年12月12日, 第3回ネイチャー・インダストリー・アワード, 大阪科学技術センター(大阪市)
- ④ Shoji Kobayashi, Taiki Yokoi, Tomoharu Inoue and Araki Masuyama, Stereospecific Ring Contraction Strategy for the Synthesis of Brominated C₁₅-Acetogenins, The Ninth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-5), 2014年11月15日, 淡路夢舞台国際会議場(淡路市)
- ⑤ 坂知晃, 横井大貴, 益山新樹, 小林正治, 立体特異的環縮小反応を用いる双環性エーテル系天然物の全合成研究, 第31回有機合成化学セミナー, 2014年9月17日, 休暇村志賀島(福岡市)
- ⑥ 小林正治, 玉乃井英嗣, 長谷川雄一, 益山新樹, ヘリセノン関連化合物の体系的全合成, 日本化学会第94春季年会, 2014年3月29日, 名古屋大学東山キャンパス(名古屋市)
- ⑦ 横井大貴, 井上智晴, 益山新樹, 小林正治, 紅藻由来含臭素 C₁₅ アセトゲニン, ローレニディフィシンの全合成研究, 日本化学会第94春季年会, 2014年3月29日, 名古屋大学東山キャンパス(名古屋市)
- ⑧ 井上智晴, 横井大貴, 益山新樹, 小林正治, 紅藻由来含臭素 C₁₅ アセトゲニン, ローレニディフィシンの全合成研究, 第3回 CSJ 化学フェスタ 2013, 2013年10月21-23日, タワーホール船堀(東京都)
- ⑨ 玉乃井英嗣, 長谷川雄一, 益山新樹, 小林正治, ヤマブシタケ子実体に含まれるヘリセノン類の全合成, 第3回 CSJ 化学フェスタ 2013, 2013年10月21-23日, タワーホール船堀(東京都)
- ⑩ 小林正治, 玉乃井英嗣, 井上智晴, 益山新樹, ヤマブシタケ機能性を司るヘリセノン類

の体系的全合成と構造訂正, 第55回天然物討論会, 2013年9月18-20日, 同志社大学寒梅館(京都市)

- ⑪ Shoji Kobayashi, Study on the Total Synthesis of Bicyclic Ether Natural Products Based on Oxy-Favorskii Rearrangement, The 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC-24), 2013年9月9日, 上海(中国)
- ⑫ Hidetsugu Tamanoi, Yuichi Hasegawa, Araki Masuyama, Shoji Kobayashi, Total Syntheses of Hericenone A and B, The 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC-24), 2013年9月9日, 上海(中国)
- ⑬ 長谷川雄一, 玉乃井英嗣, 瀬川雄介, 益山新樹, 小林正治, ヘリセノール類の全合成, 第33回有機合成若手セミナー, 2013年8月2日, 神戸大学百年記念館六甲ホール(神戸市)
- ⑭ 横井大貴, 井上智晴, 益山新樹, 小林正治, ローレニディフィシンの全合成研究, 第33回有機合成若手セミナー, 2013年8月2日, 神戸大学百年記念館六甲ホール(神戸市)
- ⑮ 井上智晴, 小林正治, 益山新樹, Oxy-Favorskii 転位を用いるローレネニンコア部の合成研究, 日本化学会第93春季年会, 2013年3月25日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市)
- ⑯ 玉乃井英嗣, 小林正治, 瀬川雄介, 橋野友樹, 益山新樹, ヤマブシタケ含有生物活性ポリフェノール類の全合成研究, 日本化学会第93春季年会, 2013年3月25日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市)
- ⑰ 小林正治, 黒田洋行, 坂知晃, 益山新樹, ダイシハーバインの全合成研究, 日本化学会第93春季年会, 2013年3月25日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市)
- ⑱ Shoji Kobayashi, Tomoharu Inoue, Araki Masuyama, Total Synthesis and Structural Revision of Hericerin, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (ISPC 2012), 2012年11月12-16日, リーガロイヤルホテル京都(京都市)
- ⑲ Shoji Kobayashi, Divergent Approach to Geranyl-resorcyolate Family of Natural Products: Total Syntheses of Hericenones, Hericenones, and Hericerin, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (ISPC 2012), 2012年11月12-16日, リーガロイヤルホテル京都(京都市)
- ⑳ 黒田洋行, 小林正治, 大塚雄太, 奥野恵久

美, 益山新樹, シクロペンチルメチルエーテルのラジカル反応溶媒としての利用と分解機構, 第29回有機合成化学セミナー, 2012年9月5~7日, 静岡県コンベンションアーツセンター グランシップ (静岡市)

⑭玉乃井英嗣, 小林正治, 瀬川雄介, 益山新樹, ヘリセノン類の全合成研究, 第29回有機合成化学セミナー, 2012年9月5~7日, 静岡県コンベンションアーツセンター グランシップ (静岡市)

⑮井上智晴, 小林正治, 益山新樹, ヘリセリンの全合成と構造訂正, 第29回有機合成化学セミナー, 2012年9月5~7日, 静岡県コンベンションアーツセンター グランシップ (静岡市)

⑯玉乃井英嗣, 瀬川雄介, 橋野友樹, 益山新樹, 小林正治, ヤマブシタケ由来の生物活性ポリフェノールの全合成研究, 2012年8月3日, 第39回有機反応懇談会, 関西大学千里山キャンパス (吹田市)

⑰黒田洋行, 大塚雄太, 奥野恵久美, 益山新樹, 小林正治, シクロペンチルメチルエーテル: ラジカル反応への利用と分解機構, 2012年8月3日, 第39回有機反応懇談会, 関西大学千里山キャンパス (吹田市)

⑱黒田洋行, 大塚雄太, 奥野恵久美, 益山新樹, 小林正治, シクロペンチルメチルエーテルのラジカル反応溶媒としての応用, 2012年7月19~20日, 日本プロセス化学会2012サマーシンポジウム, 京都テルサ (京都市)

⑲Shoji Kobayashi, Organocatalytic Asymmetric Synthesis of the Key Intermediate of 1 β -methylcarbapenems, BIT's 3rd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis 2012, 2012年5月13日, 北京 (中国)

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ:

http://www.oit.ac.jp/chem/cherry/2_lab/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 正治 (KOBAYASHI, Shoji)

大阪工業大学・工学部・講師

研究者番号: 30374903