

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460030

研究課題名(和文)新規素反応の開発を基盤とした生体防御物質の効率的合成と生体機能解明

研究課題名(英文)Development of efficient method for synthesis of chemopreventors and study of its mechanism.

研究代表者

角田 鉄人(Tsunoda, Tetsuto)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：00172049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究によって、世新しい光延試薬CMMP, CMBP等のホスホラン型の試薬を世界で先駆けて開発できた。また研究例のほとんどないデラセミ化法を開発できた。例えばラセミ体の3-ベンジル-2-ヘキサノン光学活性なホスト分子と塩基性条件下で処理すると、93%の収率で99% eeのS体に変化した。これら手法を用い不斉3級炭素、不斉アルコールさらに不斉アミン類を効率よく調整できるようになった。これら新反応を利用してアブラムシの生体防御物質であるポリケチド類の全合成を行った。

研究成果の概要(英文)：We developed efficient method to convert molecular structure utilizing new Mitsunobu reaction and kinetic molecular recognition. For example, the use of host molecule with alkaline converted racemic 3-benzy-2-hexanone and to the S-isomer of 99% ee in 93% yield. Furthermore, new Mitsunobu reagents such as CMBP and CMMP prepared were mediated C-C and C-N forming reaction in excellent yield. Utilizing these new reaction, we synthesized polyketide pigments of aphid.

研究分野：有機合成化学

キーワード：新光延試薬 不斉分子認識 デラセミ化 アブラムシ色素 不斉全合成

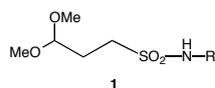
### 1. 研究開始当初の背景

新しい光延試薬を開発しようという研究例は世界的に見ても数少ない。さらに、光延反応を利用した2級炭素上での効率的な炭素-炭素結合形成反応の成功例も多くはなかった。また、酸性条件下に除去出来る窒素活性化剤はこれまでに開発されていない。このような背景の下、新しい光延試薬を開発することで、上記課題がいきなり解決できる展望が生まれてきた。研究の成功は大きな波及効果をもたらすものと期待されていた。

一方、当研究室で開発された「デラセミ化法」は、光学活性カルボニル化合物を調整する効率的な手法として、これまでにないものである。本手法は包接錯体化を利用した不斉分子認識法であり、理論的にもこの研究分野は、おおいに発展することが期待されていた。

### 2. 研究の目的

(1) 応募者が開発した CMMP, CMBP 等のホスホラン型の新光延試薬は、 $pK_a$  の制約から従来の光延試薬では活性化できない炭素、窒素求核剤の反応を申し分ない収率で進行させた。そこで、本研究ではインドールや新たに開発したスルホニル基によって活性化されたアミド(1)の反応性を精査することを企画した。



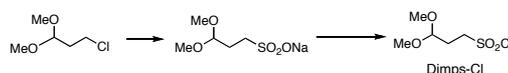
(2) 不斉分子認識を基盤とした包接錯体化により、熱力学的支配のもとにラセミの  $\alpha$ -置換環状ケトン類を光学活性体に変換してしまう方法(デラセミ化法)の開発を目指した。ラセミのケトン塩基性条件下にホスト分子と混合するだけで光学活性体になってしまうデラセミ化法は、これまでにない斬新な方法であり、光学活性なカルボニル化合物やアルコール類の効率的な調製法として広く普及する可能性がでてきた。そこで今回、この新手法を鎖状ケトン類やラクタム、ヒダントインなどに適用し、光学活性体として効

率的に供給することを企画した。

(3) 不斉分子認識法や新光延反応の有用性を示す意味も含め生物活性を有する天然有機化合物の全合成を行う。対象化合物には応募者のグループで発見したアブラムシ色素も含む。そしてアブラムシ色素が生体防御物質として機能していることを証明する。

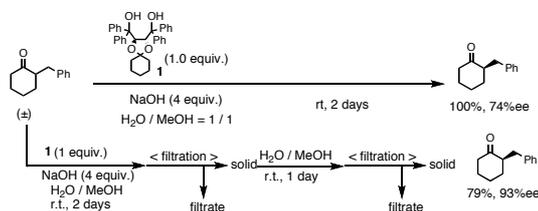
### 3. 研究の方法

(1) Dimps 基を酸クロリドとして供給する方法を確立する。すでに Dios-Cl の合成には成功しているので、それに習い Dimps-Cl を調製する(下図)。



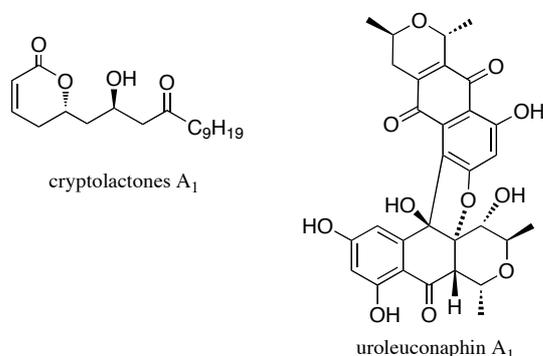
次いでこれらをアミンと反応させ、さらに新光延試薬を用いたアルキル化を行い、その正否を確認する。最後にスルホニル基を除去する条件を確立する。このようにして確立した素反応をまとめると、新しい炭素-窒素結合形成反応が打ち立てられる。この手法により多様な光学活性アミン類を効率的に供給する方法を確立する。

(2) 応募者が開発したこれまでのデラセミ化では、ホスト、ゲスト全てを一括して回収していたため、ホストの不斉分子認識力を正確に評価できない欠点があった。そこで、ろ別する操作を工程に加え、固体側に取り込まれるゲストについて、その収率と光学純度を正確に評価する。さらに、水-メタノールの混合比の変化(ゲストの溶解度の変化)がデラセミ化に及ぼす影響を上記評価法で系統的に調べる。さらに、その研究結果をふまえ、光学純度の高いゲスト分子の調製を目指す。具体的にはデラセミ化法と光学分割法を組み合わせて行う(例:下式)。これにより、回収されるケトンの光学純度は飛躍的に増加



するものと期待される。

(3) 応募者が開発した新反応を縦横に利用し, cryptolactones A<sub>1</sub>, uroleuconaphin A<sub>1</sub>を合成する(下式)。



#### 4. 研究成果

(1) 温和な酸性条件下に脱保護できる新しいスルホニル基としてのDios, Dimps基を考案した。そして, Dios, Dimps基を酸クロリドとして供給する方法を確立できた。これらはアミンと効率よく反応し, さらに新光延試薬CMMP, CMBPを用いたアルキル化にも成功した。最後にスルホニル基を除去する条件も確立できた

(2) 不斉分子認識を基盤とした包接錯体化により, 熱力学的支配のもとにラセミの $\alpha$ -置換環状ケトン類を光学活性体に変換してしまう方法(デラセミ化法)の一般性を広く示すために, 様々なラセミ体のカルボニル化合物をデラセミ化条件にふした。そして鎖状ケトンのデラセミ化に成功した。例えば3-ベンジル-2-ヘキサノンの場合, 99%eeのS体が94%の収率で得られている。また, 新規ホスト分子として, 光学活性テトラフェニレン誘導体を多数合成し, それらの不斉分子認識能を評価した。

(3) このようにして確立した素反応を利用し, cryptolactones A<sub>1</sub>を合成できた。また, uroleuconaphin A<sub>1</sub>の合成にも着手できた。さらにアブラムシ色素である幾つかのポリケタイドの全合成にも成功した。

#### 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 件)

1. Xanthouroleuconaphin: a yellowish pigment from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* and its total synthesis. T. Nishimura, M. Horikawa, K. Yamada, A. Sogabe, T. Nishii, H. Kaku, M. Inai, M. Tanaka, S. Takahashi, T. Tsunoda, *Tetrahedron* **2013**, 69, 1808-1814.
2. A Facile Method to Prepare Optically Active Acyclic Ketones by Thermodynamically Controlled Deracemization. H. Kaku, T. Imai, R. Kondo, S. Mamba, Y. Watanabe, M. Inai, T. Nishii, M. Horikawa, and T. Tsunoda. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 8208-8213.
3. Isolation and Total Syntheses of Cytotoxic Cryptolactones A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, and B<sub>2</sub>:  $\alpha, \beta$ -Unsaturated  $\delta$ -Lactones from a *Cryptomyzus* sp. Aphid. M. Horikawa,\* M. Inai, Y. Oguri, E. Kuroda, M. Tanaka, S. Suzuki, T. Ito, S. Takahashi, H. Kaku, and T. Tsunoda, *J. Nat. Prod.*, **2014**, 77 (11), 2459-2464

[学会発表] (計 件)

1. 熱力学的平衡条件下での光学活性置換シクロペンタノン類の調整. 加来 裕人, ○井藤 美浪, 上原李佳子, 谷由紀子, 堀川 美津代, 角田 鉄人. 日本薬学会第136年会、2016年3月26日-29日, 横浜市
2. ノルボルナン誘導体光学活性ホスト分子を用いたエナンチオ選択的な液膜移送. 加来 裕人, ○櫻間 大次朗, 大津留 更, 七條 友哉, 清水 雅子, 小村 沙耶馨, 堀川 美津代, 角田 鉄人. 日本薬学会第135年会、2015年3月26日-28日, 神戸市.
3. 加来裕人, 谷由紀子, 上原李佳子, 新垣友梨, 堀川美津代, 角田鉄人『包接錯体化を利用した平衡複雑系からの光学活性ケトン類の調製』第107回有機合成シンポジウム(1-19) 2015. 6. 9, 東京
4. 楠瀬明浩, 西村太一, 前川春賀, 加来裕人, 堀川美津代, 角田鉄人『6-Hydroxymusizinの全合成及びMegouraphin Glucoside Aの合成研究』第17回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2015. 6. 27, 徳島
5. 徳田勇人, 西村太一, 稲井誠, 加来裕人, 堀川美津代, 角田鉄人『uroleuconaphin B1の合成研究』第17回プロセス化学会東

- 四国フォーラムセミナー, 2015. 6. 27, 徳島
6. 櫻間大次朗, 加来裕人, 大津留更, 七條友哉, 清水雅子, 小村沙耶馨, 堀川美津代, 角田鉄人『液膜移送を指向した光学活性ノルボルナン誘導体ホスト分子の合成』第17回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2015. 6. 27, 徳島
  7.  $\alpha$ -モノ置換シクロペンタノンの不斉分子認識. ○井藤 美浪, 加来 裕人, 堀川美津代, 角田 鉄人. 第54回日本薬学会中国四国支部学術大会, 2015年10月31日-11月1日, 高知市.
  8. 新規ノルボルナン誘導体光学活性ホスト分子によるジカルボン酸類の不斉液膜移送. 加来 裕人, ○大津留 更, 清水雅子, 小村 沙耶馨, 堀川 美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第134年会, 2014年3月28日-30日, 熊本市.
  9. 熱力学的な平衡条件下, 包接錯体化を基盤とした光学活性鎖状ケトン類の調製. 加来 裕人, ○今井 崇景, 近藤 梨左, 渡邊 祐, 萬羽 志穂, 堀川 美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第134年会, 2014年3月28日-30日, 熊本市.
  10. 新規光学活性テトラフェニレン誘導体ホスト分子の合成研究. 加来 裕人, ○渡邊 祐, 比嘉 義太, 堀川 美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第134年会, 2014年3月28日-30日, 熊本市.
  11. アブラムシ色素 megouraphin glucoside A の合成研究. ○前川 春賀, 西村 太一, 稲井 誠, 堀川 美津代, 加来 裕人, 角田 鉄人, 日本薬学会第134年会, 2014年3月28日-30日, 熊本市.
  12. アブラムシ *Cryptomyzus* sp. の生体成分 Cryptolactone 類の合成及び生物活性評価. 小栗 友紀, ○加来 裕人, 堀川 美津代, 稲井 誠, 黒田 英莉, 鈴木 真也, 田中 正己, 伊藤 卓也, 高橋 滋, 角田 鉄人. 第56回天然有機化合物討論会, 2014年10月15日-17日, 高知市.
  13. フマロニトリル-トリフェニルホスフィン系新光延試薬の開発. ○安村麻貴, 川田裕太, 青柳千愛, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 第30回有機合成化学セミナー, 2013年9月18日, 倉敷市.
  14. アブラムシ色素合成と生物活性. ○西村太一, 西井 健, 前川春賀, 稲井 誠, 伊藤卓也, 鈴木真也, 島津光明, 竹林 純, 八木康行, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 第55回天然有機化合物討論会, 2013年9月18-20日, 京都市.
  15. 新規光学活性テトラフェニレン誘導体ホスト分子の合成研究. 加来裕人, ○渡邊 祐, 比嘉義太, 堀川美津代, 角田鉄

人, 第12回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2013年10月12日, 徳島市(徳島文理大学).

16. Megouraphin glucoside A の合成研究. ○西村太一, 前川春賀, 稲井 誠, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 第52回日本薬学会中国四国支部学術大会, 2013年10月27日, 松山市.
17. 包接錯体化を利用したジアステレオメリ化による光学活性ケトン類の調製. ○加来裕人, 新垣友梨, 上原李佳子, 谷由紀子, 堀川美津代, 角田鉄人, 第39回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013年11月6日, 福岡市.
18. 熱力学的平衡条件下, 包接錯体化を基盤とした光学活性鎖状ケトン類の調製. ○加来裕人, 今井崇景, 近藤梨左, 萬羽志穂, 渡邊 祐, 堀川美津代, 角田鉄人, 2013年日本化学会中国四国支部大会, 2013年11月17日, 東広島市.

[その他]

ホームページ等

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab03/HINKA/HOME.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

角田 鉄人 (TSUNODA TETSUTO)  
徳島文理大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号: 00172049

### (2) 研究分担者

堀川 美津代 (HORIKAWA MITSUYO)  
徳島文理大学・大学院薬学研究科・助教  
研究者番号: 50148772  
加来 裕人 (KAKU HIROTO)  
徳島文理大学・大学院薬学研究科・準教授  
研究者番号: 90299339