

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：14603

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K17856

研究課題名(和文) 高反応性化学種を駆使した極性転換戦略による高歪み抗がん活性天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study of highly strained anti-cancer natural products by way of umpolung strategy using reactive chemical species

研究代表者

谷本 裕樹 (Tanimoto, Hiroki)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号：00581331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：強力な電子求引性基であるニトロソ基を有した高反応性化学種ニトロソアレンを世界で初めて合成し、その反応性や化学的性質を明らかにした。具体的には、高い反応性を巧みに利用した極性転換的置換反応の開発によって、通常の化学的性質では合成ができない、 α 位が求核剤で置換された不飽和オキシムを合成した。本手法により創薬分子に見られるフッ素などを導入できたほか、炭素-炭素結合や窒素・酸素結合の形成を迅速に達成することができた。また分子内反応により、不飽和結合を有した炭素環状骨格を含む分子構造の構築に成功したことから、抗がん活性天然物などにみられる高い歪みを持つ骨格の構築への本戦略の有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：First synthesis of nitrosoallenes showing highly strong reactivity was accomplished, and their characters on the reactions with various nucleophiles were also researched. These reactive species achieved umpolung substitutions compared to general chemical characters, which gave unsaturated oximes with α -substitution with nucleophiles. These reactions accepted various nucleophiles such as amines, alcohols, thiols, and carbon nucleophiles like enolates and cyanide. With enolates, highly complexed cyclic nitrones were produced. Toward application to synthesis of anti-cancer natural products, intramolecular cyclization reactions were also examined. Not only C-N bond, but also C-S, C-O, and C-C bond formations were successfully achieved to afford cyclic enoximes with formation of all-carbon quaternary centers. Our results revealed the efficiency of the nitrosoallene species in endo-type cyclizations to form hetero- and carbocycles toward strain skeletons in bioactive natural products.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ニトロソ 極性転換 アレン 環化反応 ニトロソ オキシム

1. 研究開始当初の背景

生理活性を持った天然有機化合物の分子構造は鎖状、環状など多彩であり、中には構造的に極めて不安定、不利であると考えられるような天然物も存在する。2 環性骨格の橋頭位に不飽和結合を有する分子構造はそのような骨格の一つであり、これらは「架橋原子を持つ多環性骨格において、橋頭位に不飽和結合を持つことはできない」という Bredt 則に反している。このような構造は強力な抗がん活性を有する天然物に見られる骨格であり、その活性に重要な役割を担っている。そのため、より強力な非天然型誘導体の合成も含め、その効率的な骨格構築法の開発が求められている。

一方で近年、有用物質入手のため効率的な合成法の開発が一層重要となりつつある。特に従来の反応剤にみられる、極性の組み合わせという制限にとらわれない新反応ルートの開拓が求められている。なかでも、 α -不飽和カルボニル類は特に有用な合成素子として、生理活性物質や高分子材料の合成原料に利用されており、本化合物の α 位官能基化はその機能性や生物活性において非常に重要であることから汎用性のある手法が望まれている(図 1 左)。

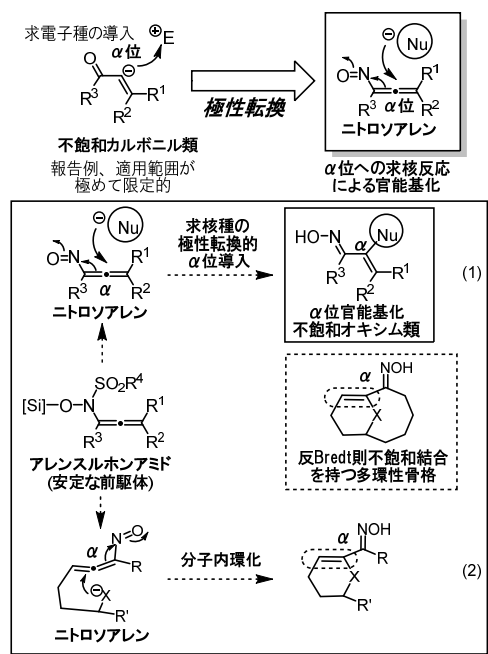


図 1. 研究の目的および計画

2. 研究の目的

申請者は、これまでに極性転換化学に関して、オキシムやアジドを用いた合成法開発と生理活性物質合成への応用といった成果を挙げてきた。その中で、アレニルアジド種が求核剤と極性転換的置換反応を起こすことを見出した。この知見から反応を改良し、高反応性ニトロソ基を利用することで、高収率

かつ複雑な分子の構築が可能となる反応が実現できると考えた。すなわち、これまで報告されていない新化学種であるニトロソアレン類に求核剤を 1,4-付加的に作用させることで、通常の反応では合成困難な、 α 位が求核剤によって置換された置換不飽和オキシムが得られると考えた(図 1 右および式(1))。そして、本手法を分子内反応へと展開させることによって、強力な電子求引性基であるニトロソ基の反応性を駆使し、抗がん活性分子に見られる高い歪みを有する反 Bredt 則環状骨格の構築が期待できる(図 1 式(2))。また、こうした高活性なニトロソアレンを、安定なスルホンアミドを前駆体とすることで、より効率的に高活性剤を利用することができる考えた。

以上本研究は、強力な電子求引性基であるニトロソ基を高い反応性を巧みに利用した極性転換的置換反応の開発とその化学種の性質を精密に明らかにすることによって、温和な条件での高い歪みを持った分子骨格の構築の達成を目指し、全く新規な環状骨格構築法を提案するものである。

3. 研究の方法

本研究期間中は、以下の項目を検討した。
(1) ニトロソアレンを用いた極性転換的置換反応による置換不飽和オキシムの合成
アレンスルホンアミドを独自の前駆体とし、脱保護 脱スルホン化によってニトロソアレンを系内で発生させ、 α -置換不飽和オキシムへの変換を実証する。炭素、窒素をはじめとしたさまざまな求核剤を分子間で反応させ、その未知の化学的性質と適用範囲を明らかにする。

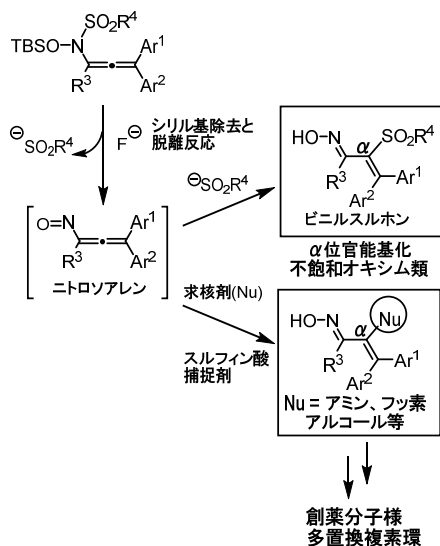
(2) 抗がん活性天然物の高歪み骨格構築に向けた分子内環化反応

(1)での結果を踏まえ、不飽和結合を有した多環性骨格の構築に向けた分子内反応による環状骨格の形成を行う。ヘテロ原子だけでなく炭素求核剤による閉環など様々に検討することで、通常の化学的性質を逆転させた合成戦略による多様な分子骨格の形成法を確立する。

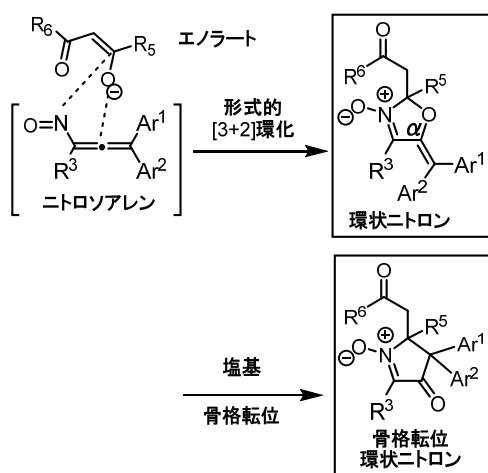
4. 研究成果

(1) ニトロソアレンを用いた極性転換的置換反応による置換不飽和オキシムの合成
アレンスルホンアミドを前駆体とし、フッ素アニオンにて処理することで、計画通りニトロソアレンを世界で初めて発生させることに成功した(図 2)。低温下においても速やかに求核剤と反応するこの活性種に対し、スルフィン酸が迅速に付加することで、ビニルスルホン骨格を持つ α -置換不飽和オキシムを高収率で得ることができた。一方スルフィン酸の捕捉剤を添加することで、アミン、アルコールなど様々な求核剤を導入することが可能となり、通常の化学種では合成できな

い 位が求核剤で置換された不飽和オキシムを得た。特に、弱い求核力のため、通常の化学的性質の分子では合成できないフッ化物も容易に得ることができたことから、ニトロソアレン活性種の高い反応性が示された。こうして得られた生成物はフッ化物といった創薬分子に見られる多置換複素環への変換も可能であり、生物活性分子合成への展開も期待できる結果となった。



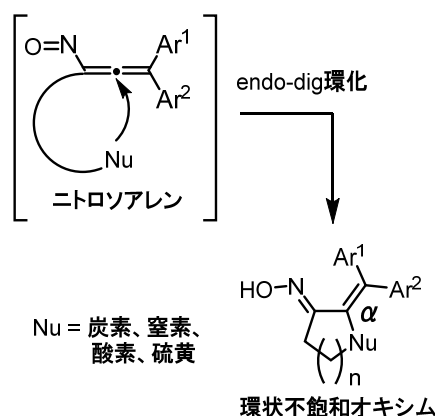
(2) 炭素求核剤とニトロソアレンとの反応による高度置換ニトロンの合成



ニトロソアレンに付加させる反応剤として、より多様な分子合成に適用できるように炭素求核剤としてエノラートを用いた。その結果、望みの極性転換的付加反応に加え、さらなる環化反応が進行した環状ニトロンを得た(図 3)。単純なケトンやエステルからのエ

ノラートでは付加反応が進行しなかったものの、1,3-ジケトンといった活性分子を用いることでカップリングに成功し、極性転換的に 位を置換することができた。しかし、当初の目的であった炭素-炭素結合ではなく酸素または窒素-炭素結合形成にとどまった。しかし、こうして予期せず得られた環状ニトロンは、迅速な骨格変換反応をはじめとした極めて特殊な反応性を示すことがわかり、ニトロソアレンが更なる高反応性分子を創出できるポテンシャルを示した。

(3) 抗がん活性天然物の高歪み骨格構築に向けた分子内環化反応



(1), (2) にて明らかにしたニトロソアレンの化学的性質を踏まえ、抗がん活性物質の高歪み環状骨格構築に向けて分子内環化反応による環骨格形成を行った(図 4)。いずれの場合も低温下においても 1 時間以内で反応は完結し、目的の環状不飽和オキシムを得た。求核剤としては、これまでの検討と同様窒素、酸素、硫黄で良好な結果が得られた。また、(2) で述べたように分子間反応では炭素-炭素結合形成、すなわち炭素環状骨格の形成は達成できなかったが、この分子内反応においては炭素-炭素結合形成が非常に良好に進行し、目的の炭素環状骨格へと変換することができた。従って当初の計画通り、天然物に見られる炭素環状骨格の形成に本合成戦略が有効であることが明らかとなった。残念ながら 8 員環形成には本手法は適用できなかったが、5, 6, 7 員環は容易に閉環反応が進行した。特にこのアニオン性 endo-dig 型環化は環が小さくなるほど不利になることが知られていながらもかわらず、ニトロソアレンを用いた本閉環は 5 員環形成においても有効であった。

現段階ではニトロソアレン前駆体の合成法が限定的なため、自由な基質デザインができないことが欠点となっている。そのため、今後はより汎用的なニトロソアレン前駆体

合成法を新たに開発する必要がある。しかしこれまで述べてきたように、我々が世界で初めて見出したニトロソアレンの高い反応性は、より複雑な複素環や構築困難な環状骨格の形成に有望であり、新たな生物活性創薬の開発や機能性材料の創出のみならず、基礎科学的見地からも新規活性種としての新たな学術研究分野を拓くものと期待される。

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 3 件)すべて査読有

Hiroki Tanimoto, Sho Ueda, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, "Nitrosoallene-mediated Endo Cyclizations for the Synthesis of (Hetero)cyclic -Substituted Exo-unsaturated Oximes", *J. Org. Chem.* **2018**, *83*(3), 1614-1626. (DOI: 10.1021/acs.joc.7b02936)

Hiroki Tanimoto, Takashi Shitaoka, Keiichi Yokoyama, Tsumoru Morimoto, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, "Formal [3+2] Cycloaddition of Nitrosoallenes with Carbonyl and Nitrile Compounds to Form Functional Cyclic Nitrones", *J. Org. Chem.* **2016**, *81*(19), 8722-8735. (DOI: 10.1021/acs.joc.6b00758)

Hiroki Tanimoto, Keiichi Yokoyama, Yusuke Mizutani, Takashi Shitaoka, Tsumoru Morimoto, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, "Synthesis of -Substituted Enoximes with Nucleophiles via Nitrosoallenes", *J. Org. Chem.* **2016**, *81*(2), 559-574. (DOI: 10.1021/acs.joc.5b02364)

[学会発表](計 10 件)

Hiroki Tanimoto, Sho Ueda, Takashi Shitaoka, Keiichi Yokoyama, Kiyomi Kakiuchi, "Nitrosoallenes: Inter- and Intramolecular Reaction for Heterocycles Synthesis by Their Strong Reactivities", 26th International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC) Congress, WED-P136, Regensburg, Germany, Sep/3-8/2017 (Presentation on Sep/6/2017).

上田翔, 谷本裕樹, 垣内喜代三, "ニトロソアレンを利用した環状不飽和オキシムの合成", 第 46 回複素環化学討論会, ポスター番号: 1P-09, 金沢歌劇座 (石川), (2016 年 9 月 26 日-28 日, 26 日発表)

【Keynote Lecture】 Hiroki Tanimoto, 2nd International Seminar on Chemistry (ISoC 2016), Garden Palace Hotel Surabaya, Surabaya, Indonesia, Jul/26-27/2016 (Presentation on Jul/27), "Novel Reactions Utilizing Reactive Nitrogen Functional Groups Toward Bioactive Molecule Synthesis".

Hiroki Tanimoto, Keiichi Yokoyama, Takashi Shitaoka, Sho Ueda, Yusuke Mizutani, Kiyomi Kakiuchi, "NITROSOALLENES: REACTIVITY AND APPLICATIONS TO HETEROCYCLES SYNTHESIS", 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (EHC 2016), 2. Heterocyclic Synthetic Methodology: OC04, Amsterdam, The Netherlands, Jul/3-6/2016 (Presentation on Jul/4/2016)

上田翔, 谷本裕樹, 垣内喜代三, "ニトロソアレンを利用した環状不飽和オキシムの合成", 日本化学会第 96 春季年会(日本化学会主催), 1H1-41, 同志社大学京田辺キャンパス(京都), (2016 年 3 月 24-27 日, 24 日発表)

Hiroki Tanimoto, Keiichi Yokoyama, Takashi Shitaoka, Yusuke Mizutani, Kiyomi Kakiuchi, "Nitrosoallenes: New reactive species for umpolung functionalization and heterocycles synthesis", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) 2015, Poster number: (4) Organic(#79):778, Honolulu, HI, The United States, Dec/15-20/2015 (Presentation on Dec/16/2015)

Yusuke Mizutani, Hiroki Tanimoto, Kiyomi Kakiuchi, "Development of umpolung functionalizations using nitrogen functional groups", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) 2015, Poster number: (4) Organic: 527, Honolulu, HI, The United States, Dec/15-20/2015 (Presentation on Dec/16/2015)

谷本裕樹, 下岡隆士, 横山敬一, 垣内喜代三, "ニトロソアレンによる環状不飽和ニトロソアレン類の合成", 第 45 回複素環化学討論会, 10-06, 早稲田大学国際会議場(東京), (2015 年 11 月 19-21 日, 19 日発表)

Hiroki Tanimoto, Keiichi Yokoyama, Takashi Shitaoka, Yusuke Mizutani, Kiyomi Kakiuchi, "Study of Nitrosoallenes: Nucleophilic -Functionalization of Enoximes and Cycloaddition Reactions

Producing Cyclic Nitrones”, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry(IKCOC-13), Poster number: PC(C)-02, Kyoto (Rihga Royal Hotel Kyoto), Nov/9-13/2015 (Presentation on Nov/12/2015)

下岡隆士, 横山敬一, **谷本裕樹**, 垣内喜代三, “新規化学種「ニトロソアレン」を用いた環状ニトロンの合成”, 第59回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2P11-2, 近畿大学・東大阪キャンパス(大阪), (2015年9月5-6日, 6日発表)

〔図書〕(計 0件)
該当なし

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)
該当なし

取得状況(計 0件)
該当なし

〔その他〕
ホームページ等
<http://mswebs.naist.jp/LABs/kakiuchi/index-j.html>
アウトリーチ活動
(1) 生駒市中学特別講義, 奈良先端科学技術大学院大学, 中学1年生(4クラス), 2015年11月16-17日.
(2) 西大和学園高校SSHプログラム, 奈良先端科学技術大学院大学, 高校生(4名), 2015年8月3-5日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷本 裕樹 (TANIMOTO, Hiroki)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号: 00581331

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

該当なし