

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2005 ～ 2008  
 課題番号：17310129  
 研究課題名（和文） 特異な構造をもつ含窒素天然物の合成研究  
 研究課題名（英文） Synthetic studies of nitrogen-containing natural products with unique structures  
 研究代表者  
 市川 善康（ICHIKAWA YOSHIYASU）  
 高知大学・教育研究部 自然科学系・教授  
 研究者番号：60193439

## 研究成果の概要：

研究成果の概要：特異な構造をもつ含窒素天然物の合成研究を行った。含窒素天然物として、異常アミノ酸である  $\alpha$ ,  $\beta$ -ジアミノ酸、海洋天然物アゲラスタチン A とパチャストリサミン、アミノ糖系抗生物質グリコシンナスペリミシン D を標的化合物として選んだ。アシルシアナートの転位反応を基軸として研究を推進して、従来法に比べ効率的な合成ルートの開拓に成功した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	8,800,000	0	8,800,000
2006 年度	2,400,000	0	2,400,000
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
総計	15,300,000	1,230,000	16,530,000

## 研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：天然物化学，生物有機化学，有機合成化学，含窒素化合物，転位反応，糖化学

## 1. 研究開始当初の背景

多くの医薬品として人類の健康と福祉を維持するために汎用されている含窒素天然物は、世界的に活発に合成研究が展開されている領域である。このため、含窒素天然物を効率よく合成するため、新しい合成手法の発展が最重要課題として認識されている

含窒素天然物を化学合成する際に有効なアシルイミデートの転位反応が、1974 年に米国の Overman によって報告された。グラニオールから調製したアシルトリクロロイミデートをキシレン中で加熱還流すると転位反応が進行して、トリクロロアセトアミドを生

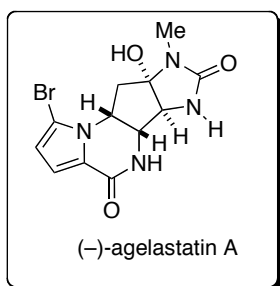
成する。この手法は立体障害のあるアミン合成に有効であり、様々の含窒素生理活性物質の合成に用いられている。

これに対してアシルシアナートのシグマトロピー反応は穏和な条件（室温以下）で進行する。さらに転位生成物のイソシアナートはアミンと反応してウレアを、トリメチルアルミニウムを用いるとアセトアミドを、またスズアルコキシドを触媒としてアルコールと反応させればカーバメートを目的に応じて作り分けることができる。

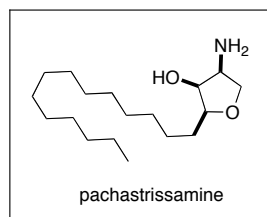
Overman 反応によっても合成が難しい立体障害が顕著なアリルアミン合成もアリルシアナートのシグマトロピー反応を用いれば可能である。国外の研究者による2例が報告されている (Kapferer, P.; Sarabia, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 645. Roulland, E.; Monnert, C.; Florent, J-C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4399)。アリルシアナートのシグマトロピー反応の有効性を示すためには、実践の場—含窒素天然物の合成—で活用する必要がある。

## 2. 研究の目的

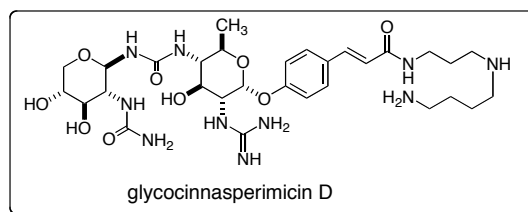
アリルシアナートの転位反応を基軸とした、特異な構造をもつ含窒素天然物の合成ルート開発を目的とする。具体的には、構造単位として1,2-ジアミノ骨格を有する含窒素天然物アゲラストチン A を標的化合物とした。アゲラストチン A は, Pietra 等によって KB 腫瘍細胞に対する毒性試験を指標として、海綿 *Agelas dendromorpha* より単離・構造決定された天然物である。この海洋天然物は陸上生物が産する天然物には見られない高度に縮環した四環性ピロール骨格構造を有している。海水産小エビの幼生に対し LC<sub>50</sub> が 1.7 ppm を示し、また抗癌作用や殺虫作用などの興味ある生物活性が確認されている。最初に、1,2-ジアミノ骨格構築法の開発を目的として、 $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の合成を目的とした。



2002 年に琉球大学の比嘉らにより、海綿 *Pachastrissa* からパチャストリサミンが単離・構造決定された。これはスフィンゴシン骨格を持つ海洋天然物は、D-リキソ-ファイトスフィンゴシンが脱水し、テトラヒドロフラン環を形成した無水スフィンゴシンである。テトラヒドロフラン環の3つの連続する不斉炭素に結合した置換基は全てシス配置であり、天然のスフィンゴシンには見られない特徴的な構造である。生物活性として、ヒトの肺がん細胞である A549 を始めとする P388 や HT29 などの腫瘍細胞に対して、LC<sub>50</sub> 0.01 g/ml の毒性を示すことが報告され、多くの研究者が注目している。そこで、パチャストリサミンを標的化合物として選び、新規合成ルートの開発を目的とした。



グリコシナスペリミシン D は、微生物化学研究所の梅沢らにより単離・構造決定されたアミノ糖系抗生物質である。幅広い抗菌作用を示すことが確認されているが、産生菌の変異のため、天然からの供給が途絶え、研究の進展が中断されている。すでにガラクトースを出発原料として右側部分のアミノ糖を合成して、全合成を達成している。今回は安価に入手が容易なグルコサミンを出発原料として選んで、効率のよい合成ルートの開発を目的とした。



## 3. 研究の方法

アリルシアナートの転位反応を方法論として選び、含窒素天然物合成に応用する方法を採用した。キラルな合成中間体を得るために、出発物質は、天然由来の化合物をもちいる方法を追求した。

## 4. 研究成果

**2,3-ジアミノブタン酸の合成**：ペプチド系抗生物質の構成成分である 2,3-ジアミノブタン酸を合成標的として選んだ。出発物質として L-乳酸メチルエステルを選び、光学活性なホスホネートを合成した。このホスホネートをアセトアルデヒドと Horner-Emmons 反応を行うことで不飽和ケトンを合成した。得られたを立体選択的に還元し、97:3 の選択性でアルコールを得て、さらにカルバメートに誘導した。カルバメートの脱水反応によって発生するアリルシアナートは、[3,3]シグマトロピー転位反応により立体選択的に不斉を転写してアリルシアナートを生成する。アリルシアナートにベンジルアルコールを付加して、カルバメートを単離した。さらに2回目の転位反応によって化合物を合成した。そして末端の二重結合を酸化的に開裂してカルボン酸として、目的の(2*R*,3*R*)-ジアミノブタン酸の塩酸塩の合成に成功した。また、ジ

アステレオマーである(2*R*,3*S*)-ジアミノブタン酸の合成にも成功した。

**海洋天然物アゲラスタチンAの合成:** L-アラビトールを出発原料として、カルバメートの脱水反応によって生じるアリルシアナートの転位反応をもちいて、アリルアミンを合成した。Grubbsによって開発された閉環メタセシス反応によりシクロペンテン環を構築した。さらにアリルカルバメートに誘導して、脱水反応との転位反応により1,2-ジアミノ骨格を構築した。最後にプロモピロールの導入を経て、アゲラスタチンAの合成に成功した。

**海洋天然物パチャストリサミンの合成:**

酒石酸より誘導した不飽和アルデヒドに対して、(-)-MIBを配位子としたジエチル亜鉛の不斉付加反応を行い、立体選択的にアリルアルコールを構築した。アリルアルコールをカルバメートに誘導して脱水した。これによって発生するアリルシアナートは、不安定な中間体であり、室温以下の転位反応によってアリルイソシアナートを生成する。反応性の高いアリルイソシアナートは単離することなく、スズ触媒をもちいたメタノールの付加反応でカルバメートに誘導した。この一連の不斉転写によって、重要中間体であるアリルアミンの合成に成功した。アセトニド基を加水分解して、オキサゾリジン環を形成した。オゾン酸化をもちいて末端のアルケンを酸化的に切断すると、安定なラクツールが生じる。予想に反して、このラクツールは安定で、還元できなかった。そこでアセチル化して、TMSOTfを触媒としてトリエチルシランで還元して、テトラヒドロフラン環の構築に成功した。アルカリ条件でオキサゾリジンを加水分解してパチャストリサミンの全合成を完成した。さらにアセチル化して構造を確認した。

**アミノ糖系抗生物質の合成研究:** グルコサミンの誘導体をもちいて、立体選択的なフェニルグリコシル化反応により $\alpha$ -フェニルグリコシドを合成して、再結晶によって精製した。さらに6位水酸基のデオキシ化とフェニル基に対するヨウ素化反応によってとした。そしてHeck反応によって桂皮酸骨格の形成とスペルミジン部位の導入に成功した。

#### 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 16 件)

1. Stereocontrolled synthesis of cytotoxic anhydroshingosine pachastrissamine by

using [3.3] sigmatropic rearrangement of allyl cyanate. Ichikawa, Y.; Matsunaga, K.; Masuda, T.; Kotsuki, H.; Nakano, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11313-11318. 査読有り

2. Microwave-Assisted and Ln(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Homo-conjugate Addition of *N*-Heteroaromatics to Activated Cyclopropane Derivatives. Uddin, M-I.; Mimoto, A.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5867-5870. 査読有り

3. A Novel Method for the High-Pressure-Promoted, Uncatalyzed Aza-Michael Reaction of Nitrogen Heterocycles with Enones in Water. Uddin, M-I.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Synlett* **2008**, 1402-1406. 査読有り

4. Synthesis of (-)-Agelastatin A by [3.3] Sigmatropic Rearrangement of Allyl Cyanate. Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989-2992. 査読有り

5. A Novel Design of Roof-shaped Anthracene-fused Chiral Prolines as Organocatalysts for Asymmetric Mannich Reactions. Sasaoka, A.; Uddin, M-I.; Shimomoto, A.; Ichikawa, Y.; Shiro, M.; Kotsuki, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, **2006**, 2963-2969. 査読有り

6. A Stereocontrolled Route to Vicinal Diamines by Allyl Cyanate-to-isocyanate Rearrangement: Asymmetric Synthesis of *anti* (2*R*,3*R*)- and *syn* (2*R*,3*S*)-2,3-Diaminobutanoic Acids. Ichikawa, Y.; Egawa, H.; Ito, T.; Isobe, M.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5737-5740. 査読有り

7. Synthesis of Urea-tethered Disaccharides in Water. Ichikawa, Y.; Matsukawa, Y.; Tamura, M.; Ohara, F.; Isobe, M.; Kotsuki, H., *Asian J. Chem.*, **2006**, *1*, 717-723. 査読有り

8. A New Approach to the Neoglycopeptides: Synthesis of Urea- and Carbamate-tethered *N*-Acetyl-D-glucosamine Amino Acid Conjugates. Ichikawa, Y.; Ohara, D.; Kotsuki, H.; Nakano, K. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5009-5012. 査読有り

9. High Pressure-Promoted Uncatalyzed Cyanation of Acetals Using Trimethylsilyl Cyanide as a Cyanide Source in Nitromethane. K. Kumamoto, K. Nakano, Y. Ichikawa, and H. Kotsuki. *Synlett*, **2006**, 1968-1970. 査読有り

10. Synthesis of Urea-tethered Neoglycoconjugates and Pseudo-oligosaccharides in Water. Ichikawa, Y.;

- Matsukawa, Y.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3934–3398. 査読有り
11. Synthesis of (–)-(5*R*,6*S*)-6-Acetoxyhexadecanolide Based on L-Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions. Ikishima, H.; Sekiguchi, Y.; Ichikawa, Y.; H. Kotsuki, H. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 311–316. 査読有り
12. Stereoselective Allyl Amine Synthesis via Enantioselective Addition of Diethylzinc and [1,3]-Chirality Transfer; Synthesis of Lentiginosine and Polyoxamic Acid Derivative. Ichikawa, Y.; Ito, T.; Isobe, M. *Chem.–Eur. J.* **2005**, 1949–1957. 査読有り
13. Allyl Cyanate-to-isocyanate Rearrangement for the Synthesis of Quaternary Stereocenter with Nitrogen Substituent. Ichikawa, Y.; Yamauchi, E.; Isobe, M. *Biosci. Biotech. Biochem.* **2005**, *69* (5), 939–943. 査読有り
14. Synthesis of (+)-Conagenin. Matsukawa, Y.; Isobe, M.; Kotsuki, H.; Ichikawa, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5339–5341. 査読有り
15. Total Synthesis of Glycocinnamoylsperimicin D. Nishiyama, T.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, *44*, 4372–4375. 査読有り
16. High-Pressure-Promoted Uncatalyzed Ketalization of Ketones and Oxy-Michael/Ketalization of Conjugated Enones. Kumamoto, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Synlett*, **2005**, 2254–2256. 査読有り

[学会発表] (計 21 件)

- ① 楠本 善史・原 加那子・市川 善康: 2G2-51, アミノ糖系抗生物質グリコシンナスペリミシンDの合成研究, 日本化学会 第88春季年会, 立教大学池袋キャンパス, 東京 (3.26~3.30, 2008)
- ② 松永 健志・市川 善康: 4G3-10, 海洋天然物 Pachastrissamine の合成研究, 第88春季年会, 立教大学池袋キャンパス, 東京 (3.26~3.30, 2008)
- ③ 奥村 健・市川 善康: 4G3-11, 転位反応を用いたマンザンジンの合成, 第88春季年会, 立教大学池袋キャンパス, 東京 (3.26~3.30, 2008)
- ④ 山本 俊一・市川 善康: 4H3-43 金属触媒を用いた新規 1,2-アミノアルコール合成法の開発, 第88春季年会, 立教大学池袋キャンパス, 東京 (3.26~3.30, 2008)
- ⑤ 松永健志・市川善康; **4H3-03**: 海洋天然物 Pachastrissamine (Jaspine B) の合成研究。日本化学会 第87春季年会, 関西大学

- 千里山キャンパス, 大阪 (3.25~3.28, 2007)
- ⑥ 渡邊 瞳・小原史代・富田ゆみ子・市川善康; **4H3-04**: グリコシルイソシアナートを用いた糖-アミノ酸複合体の合成研究。日本化学会 第87春季年会, 関西大学千里山キャンパス, 大阪 (3.25~3.28, 2007)
- ⑦ 楠本善史・原加那子・市川善康; **2H4-09**: アミノ糖系抗生物質の合成研究。日本化学会 第87春季年会, 関西大学千里山キャンパス, 大阪 (3.25~3.28, 2007)
- ⑧ 山岡具倫・市川善康; **2H4-10**: 海洋天然物 アゲラスタチン A の全合成研究。日本化学会 第87春季年会, 関西大学千里山キャンパス, 大阪 (3.25~3.28, 2007)
- ⑨ 松永健志・市川善康: 海洋天然物 Pachastrissamine の合成研究, 第24回有機合成セミナー, 兵庫県淡路島 (9.12~9.14, 2007)。
- ⑩ 楠本善史・奥村健・原加那子・市川善康, 西山泰平・磯部稔, **P-56**: アミノ糖系抗生物質の合成研究, 第49回天然有機化合物討論会, 札幌 (09.19~09.21, 2007)
- ⑪ 松永健志・市川善康; **P-14**: 海洋天然物 Pachastrissamine の合成研究。第24回有機合成化学セミナー, 淡路夢舞台国際会議場 (9.12~9.14, 2007)
- ⑫ 市川 善康 「医薬品・農薬をつくるには」 第61期 高知市民の大学 平成19年4月24日 18時30分~20時
- ⑬ Yoshiyasu Ichikawa,\* Tomonori Yamaoka **P-94: Synthesis of Marine Alkaloid (–)-Agelastatin A Using Enantioselective Addition of Diethylzinc and Ring Closing Metathesis (OMCOS 14)**, Nara, August 2–6, 2007.
- ⑭ 江川晴香, 市川善康; **3L3-49**: [3.3]-シグマトロピー転位反応を用いた 2,3-ジアミノブタン酸の合成研究。日本化学会 第86春季年会, 千葉船橋 (3.27~3.30, 2006) .
- ⑮ 山岡具倫, 市川善康; **3L3-50**: 海洋天然物 アゲラスタチン A の合成研究。日本化学会 第86春季年会, 千葉船橋 (3.27~3.30, 2006) .
- ⑯ 小原史代, 市川善康; **4L2-17**: 人口糖ペプチドの合成研究。日本化学会 第86春季年会, 千葉船橋 (3.27~3.30, 2006) .
- ⑰ 楠本善史, 原加那子, 市川善康; **4L2-16**: アミノ糖系抗生物質の合成研究。日本化学会 第86春季年会, 千葉船橋 (3.27~3.30, 2006) .
- ⑱ Y. Ichikawa, H. Egawa, Y. Matsukawa, T. Ito, and M. Isobe **P-5: Allyl Cyanate-to-isocyanate Rearrangement in Natural Product Synthesis** International Conference on Biodiversity and Natural Products (ICOB-5 & ISCNP-25), Kyoto, July 23–28, 2006.

⑱ T. Yamaoka and Y. Ichikawa

**P-413:** Synthetic Studies of Agelastatin A  
International Conference on Biodiversity and  
Natural Products (ICOB-5 & ISCNP-25), Kyoto,  
July 23-28, 2006.

⑳ S. Miyauchi, Y. Ichikawa, and K. Nakano

**P-425:** Synthetic Study of the Nucleoside  
Antibiotic Polyoxin J  
International Conference on Biodiversity and  
Natural Products (ICOB-5 & ISCNP-25), Kyoto,  
July 23-28, 2006.

㉑ 小原史代・田村真理・○市川善康，松川  
洋平・磯部稔

**P-38:** ウレアグリコシド結合をもつ人工ペ  
プチド・オリゴ糖の合成研究  
第48回天然有機化合物討論会，仙台（10.11  
～10.13，2006）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

市川 善康 (ICHIKAWA YOSHIYASU)  
高知大学・教育研究部自然科学系・教授  
研究者番号：60193439

### (2) 研究分担者

小槻 日吉三 (Kotsuki Hiyoshizo)  
高知大学・教育研究部自然科学系・教授  
研究者番号：80093954

中野 啓二 (Nakano Keijo)  
高知大学・教育研究部自然科学系・講師  
研究者番号：50399747

### (3) 連携研究者

無し