

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18550102
 研究課題名（和文）カテコール-銅-酸素分子の配列を組み込んだ酸化反応の精密有機化学への応用
 研究課題名（英文）Application of oxidation reaction using an assembly of catechol-copper-molecular oxygen toward fine chemistry
 研究代表者
 細川 隆弘（HOSOKAWA TAKAHIRO）
 高知工科大学・工学部・教授
 研究者番号：90029520

研究成果の概要：

食品化学の分野で抗酸化剤とされているポリフェノール類やその最小単位となるカテコールは酸素分子を活性化させる作用を持つ。このことを基礎として、パラジウムと銅錯体にカテコールを組み込んだ新しい酸化反応触媒を開発し、ヒト白血病細胞に対して抗がん作用を示す種々の 2 - アルコキシ - 4 - ベンジリデンテトラヒドロフランの効率的合成法を確立した。また、ポリフェノール類の酸化促進力の評価法も開発した。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2006 年度 | 2,200,000 | 0 | 2,200,000 |
| 2007 年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 2008 年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,700,000 | 450,000 | 4,150,000 |

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：ファインケミカルズ、有機金属触媒、選択的合成反応、ヒト白血病細胞

1. 研究開始当初の背景

(1) ポリフェノール類の最小単位となるカテコールと酸素分子の関わり方は、カテコールオキシダーゼの作用機構を明らかにする観点から幅広く研究されている。しかし、酸素分子を活性化させる一つの手法として、カテコール-銅-酸素分子の組み合わせを精密有機化学に積極的に利用しようとする研究はなかった。シンナミルアルコール類とビニルエーテルから 2 - アルコキシ - 4 - ベンジリデンテトラヒドロフラン体を得る方法は、1987年に大嵐らによって見出されていた。しかし、パラジウム触媒の効率が優れないことや反応の応用性に欠けることから注目を浴びていなかった。

(2) ポリフェノール類の抗酸化作用は、食品化学や医化学等の分野で強い関心が持たれ、精力的な研究が行われている。最近、天然物由来のポリフェノールが酸化促進作用を持つとの報告もあるが、その能力の定量的評価や作用機構の分子論的理解に関する研究はほとんどなかった。

こうした経緯の中で、我々はカテコールと銅塩と酸素の組み合わせがアルコール等を酸化させる能力があることを見出し、このことを活用する研究を行った。

2. 研究の目的

(1) 環境と調和する有機合成法を工業化に橋渡しするとの観点から、我々は 2 価パラ

ジウム触媒と空気中の酸素分子を酸化剤に用いる有機合成法の開発に取り組んでいる。特に、オキシパラジウム化を経由して進行する酸化反応の開発とその機能向上を目指した研究を行っている。オキシパラジウム化とは、パラジウムに配位したアルケンへに酸素求核剤とパラジウムが付加することを言う。本研究では、酸素求核剤となるアリルアルコールのビニルエーテルへのオキシパラジウム化とそれに続く環化反応を取り上げた。この反応を引き起こすパラジウム触媒に、カテコール - 銅 - 酸素分子の配列を組み込み、種々の 2 - アルコキシテトラヒドロフラン誘導体の効率的合成法を確立することを目的とした。また、細胞生化学者と共同して、これらの 2 - アルコキシ - 4 - ベンジリデンテトラヒドロフラン体をヒト白血病細胞がん細胞増殖阻害活性試験に供し、その構造活性相関を調査した。

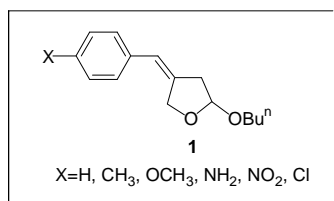
(2) カテキンに代表されるポリフェノール類は、老化や癌の原因となる活性酸素を消去し抗酸化剤として生体内での酸化反応を抑制するとされている。この分野では、ポリフェノール化合物の抗酸化力は種々の方法で測定されている。しかし、ポリフェノール化合物が酸化促進剤として作用する反応例はほとんどない。本研究では、カテコール - 銅 - 酸素分子の協同作用によるシンナミルアルコールのシンナムアルデヒドへの酸化反応を基礎として、天然物由来のポリフェノール類の酸化促進力を評価する方法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 抗がん剤リード化合物の効率的合成
シンナミルアルコールとブチルビニルエーテルとの反応で、種々の置換基を持つカテコールを組み込んだ触媒系の活性調査を行い、最適カテコール体を選択する。続いて、シンナミルアルコールのフェニル基の *p*-位に一連の置換基を導入した基質を用いて、アルコキシテトラヒドロフラン誘導体 1 (下図) の合成を行う。

また、本反応の基質となるビニルエーテル体の合成を、種々の方法により検討する。キラルな配位

子を持つパラジウム錯体を触媒に用い、シンナミルアルコール体を種々のビニルエーテル体に反応させて、光学活性なアルコキシテトラヒドロフラン誘導体 1 の合成を行う。。これらの化合物を下記のヒト白血病細胞がん細胞増殖阻害活性調査に供する。



(2) ヒト白血病細胞がん細胞増殖阻害活性試験

ヒト白血病細胞 (U937 細胞) を培養した後、上に述べた方法で合成した化合物 1 を培地中に添加して一定時間培養する。その後、トリパンブルーで染まらない生細胞数を計測する。また、この化合物の添加培地で培養した U937 細胞を遠心分離で集めた後、DNA を抽出、電気泳動によって DNA ラダーを確認し、この細胞死がアポトーシスによるかどうかを調査する。

(3) ポリフェノール化合物の酸化促進力の評価法

アセトニトリル溶媒中で、塩化第一銅 - ポリフェノール化合物 - 酸素分子の組み合わせを用いて、シンナミルアルコールのシンナムアルデヒドへの酸化反応を行う。種々のポリフェノール化合物を用いてこの反応を行い、シンナムアルデヒドの生成量を調査する。この結果をもとにして、非水溶液中でのポリフェノールの酸化促進力の序列化を行う。また、この酸化反応と関連させ、ポリフェノール類の電子移動のし易さの評価を行う。すなわち、ヘキサシアノ鉄(III)イオンをポリフェノールにより還元し、還元された鉄(II)イオンの生成量をブルシアンプルーの吸光度測定から評価する。この結果をもとにして、非水溶液中での種々のポリフェノールの酸化促進力を序列化する。

4. 研究成果

(1) カテコール - 銅 - 酸素分子の配列を用いた Pd²⁺ 触媒の新しい活性化法により、シンナミルアルコールをビニルエーテルに反応させ、種々の 2 - アルコキシ - 4 - ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体の効率的合成法を確立した。その要点は、Pd²⁺/Cu²⁺ 触媒の使用量を 5 mol% 以下とし、パラジウムのクラスター化を避けることにある。この手法により、*cis*-シンナミルアルコールからは *E* 体配置の 2 - エトキシ - 4 - ベンジリデンテトラヒドロフランが、一方 *trans*-シンナミルアルコールからは対応する *Z* 体が選択的かつ効率よく合成できることを認めた。入手容易なアリルアルコールそれ自身とブチルビニルエーテルとの反応からは、この型の化合物の基本骨格となる 4 - エキソメチレン 2 - ブトキシテトラヒドロフラン体が容易に合成できることも分かった。この反応の汎用性を高めるため、反応基質となるビニルエーテルの合成法について検討した。その結果、イリジウム触媒存在下で種々のアルコールを酢酸ビニルに反応させる石井法が、これらのビニルエーテル体の合成に効果的であることが分かった。さらに、鉄(III) 触媒を用いて 2 - アルコキシ - 4 - ベンジリデン

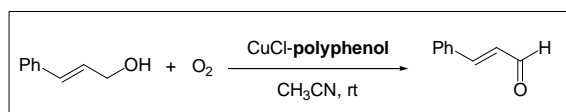
テトラヒドロフラン体と種々のアルコールを反応させる手法により、2-エトキシ基を2-アルコキシ基に変換させるアセタール交換反応を開発した。これらの手法を併用すると、広範囲な2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体が容易に入手できることが判明した。

カテコール-銅-酸素分子の配列を用いたPd⁺2 触媒の活性化法にキラルな配位子を組み込み、シンナミルアルコール体と種々のビニルエーテル体から光学活性な2-アルコキシ-4-ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体の新規合成法を見出した。例えば、C₂対称を持つ(*S,S*)-4,4'-ビスベンジリデン-2,2'-ピオキサゾリンを配位子として用いて、*trans*-シンナミルアルコールと種々のビニルエーテルをトルエン中、室温で反応させた。その結果、(*R*)-(+)-2-アルコキシ-4-ベンジリデンテトラヒドロフラン体が光学収率50%程度で得られることを見出した。生成した光学活性体の絶対配置は、ジアステレオマー誘導体の結晶解析により決定した。

(2) これらの化合物のヒト白血病U937細胞に対する細胞増殖阻害活性を、細胞生化学者と共同して調査した。これまでに、2-ブトキシ-4-ベンジリデンテトラヒドロフラン1(X=H)はヒト白血病細胞U937の増殖阻害を引き起こすこと、また、この化合物はアポトーシス誘導活性を持つことを認めている。今回、この型の化合物の基本となる4-エキソメチレン-2-ブトキシテトラヒドロフラン体は、ほとんどその活性を示さないことが分かった。また、4-ベンジリデン基にニトロ基を導入した2-ブトキシ-4-ニトロベンジリデンテトラヒドロフランは、ニトロ基を持たない化合物に比べて、より強い活性を示すことも判明した。これらの成果は、動物実験や臨床試験に供することができる有用抗がん剤のリード化合物探索の基礎データとなる。また、本研究では、上記の種々の2-アルコキシテトラヒドロフラン体の2-アルコキシ基のアルキル基の長さがU937細胞膜への透過性と相関することを認めた。

(3) 我々はすでに、ポリフェノールの最小単位となるカテコールやピロガロールあるいは抗酸化剤として知られている天然ポリフェノールを水溶媒中で酸素分子と反応させると、酸素分子への一電子移動が起こり、活性酸素種が生成することを報告している(T. Inui, K. Nakahara, M. Uchida, W. Miki, K. Unoura, Y. Kokeyuchi, T. Hosokawa, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2004, 77, 1201; 参考: M. Akagawa, T. Shigemitsu, K. Suyama, Biosci. Biotechnol. Biochem. 2003, 67, 2632)。このことは、ポ

リフェノール類が酸化促進力を持つことを示す。このことと関連して、非水溶媒中でのポリフェノール類の酸化促進力の評価法を探索した。アセトニトリル溶媒中で塩化第一銅とポリフェノール化合物の組み合わせを用い、シンナミルアルコールに酸素分子を反応させるとシンナムアルデヒドが生成する(下式)。



この知見はカテコールや天然ポリフェノールが明らかに酸化促進力を持つことを示す。この酸化反応は、カテコール部位と塩化第一銅から形成される錯体から酸素分子への一電子移動を経て開始されると考えられる。そこで、この電子移動を評価する方法として、ポリフェノール類によりヘキサシアノ鉄(III)イオンを還元させる手法を取り上げた。還元されたFe(II)イオンの生成をブルシアンプルーの吸光度測定(Yen, G-C.; Chen, H-Y. J. Agric. Food Chem. 1995, 43, 27)から評価した結果、ポリフェノール類の電子移動のし易さと、上に示した酸化反応で生成するシンナムアルデヒドの収率に相関があることを見出した。例えば、酸化促進力の序列は、カテキン>ミルセチン>ケルセチン>ルチンの順となることが分かった。

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3件)

Yasufumi Kawamura, Yasuhiro Kawano, Tomohiro Matsuda, Yūta Ishitobi, and Takahiro Hosokawa, Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Coupling of Allylic Alcohols and Vinyl Ethers: Insight into Palladium and Copper Bimetallic Catalyst, J. Org. Chem. 74, 3048-3053 (2009). 査読有

Daisetsu Yamanaka, Sei Matsunaga, Yasufumi Kawamura, and Takahiro Hosokawa, Fe³⁺-Catalyzed Trans-acetalization of 2-Alkoxytetrahydrofurans with Alcohols, Tetrahedron Letters, 49, 53-56 (2008). 査読有

Yasufumi Kawamura, Takuro Imai, and Takahiro Hosokawa, Palladium(II)-Catalyzed Synthesis of 2-Alkoxytetrahydrofurans from Allylic Alcohols and Vinyl Ethers, Synlett, 18, 3110-3114 (2006). 査読有

[学会発表](計14件)

川村 泰史、河野 靖弘、松田 智博、石飛 悠太、細川 隆弘、2価パラジウム触媒を用いたアリルアルコール類のビニルエーテルの酸化的不斉応カップリング反応: パラジウム - 銅二核錯体触媒の性質、第55回有機金属討論会、大阪市立大学、大阪、2008年9月29日。

Yasufumi Kawamura, Tomohiro Matsuda, and Takahiro Hosokawa, Pd(II)-Catalyzed Addition and Cyclization of Allylic Alcohols and Vinyl Ethers, The 13th Symposium of the Latest Trends in Organic Synthesis, St. Catharines, Canada, 14, August, 2008.

Yasufumi Kawamura, Yasuhiro Kawano, and Takahiro Hosokawa, Asymmetric Wacker-type Reaction of Cinnamyl Alcohols and Vinyl Ethers, The 13th Symposium of the Latest Trends in Organic Synthesis, St. Catharines, Canada, 14, August, 2008.

平山 淳子、宮野 稔子、示野 絢子、石飛 悠太、山中 大雪、細川 隆弘、ポリフェノール類の酸化促進力の評価法、日本化学会第88春季年会、立教大学、東京、2008年3月27日。

川村 泰史、松田 智博、河野 靖弘、細川 隆弘、Pd(II)触媒を用いるアリルアルコール類のビニルエーテル類への付加・環化反応: Pd(II)触媒の反応性と助触媒の作用、日本化学会第88春季年会、立教大学、東京、2008年3月27日。

山中 大雪、松永 星、川村 泰史、細川 隆弘、過塩素酸鉄(III)触媒を用いる2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体のアセタール交換反応、日本化学会第88春季年会、立教大学、東京、2008。

岩越 裕哉、山中 大雪、松永 星、川村 泰史、細川 隆弘、単純なC₂対称キラルビスオキサゾリンパラジウム錯体の合成とそれらの不斉オキシパラジウム化反応への適用、第54回有機金属討論会、広島大学、東広島、2007年11月7日。

Yasufumi Kawamura, Daisetsu Yamanaka, and Takahiro Hosokawa, Pd(II)-Catalyzed Synthesis of 2-Alkoxytetrahydrofurans

from Allylic Alcohols and Vinyl Ethers and Their Apoptosis-Inducing Activity toward 937 Human Leukemia Cell, The 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Nara, Japan, 26, August, 2007.

岩越 裕哉、河野 靖弘、細川 隆弘、単純なC₂対称キラルビスオキサゾリンパラジウム錯体の合成とそれらの不斉オキシパラジウム化反応への適用、日本化学会第87春季年会、関西大学、吹田、2007年3月27日。

川村 泰史、高橋 麻矢子、山中 大雪、細川 隆弘、早川 清雄、宗像 浩、佐塚 正樹、ヒト白血病細胞 U-937 に対してアポトーシス誘導活性を持つ 2 - アルコキシテトラヒドロフラン誘導体の合成、日本化学会第87春季年会、関西大学、吹田、2007年3月27日。

Yasufumi Kawamura, Daisetsu Yamanaka, and Takahiro Hosokawa, Addition-Cyclization of Allylic Alcohols to Vinyl Ethers by Using Pd(II)-Cu(II)-Catechol Catalyst, The 10th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKOC-10), Kyoto, Japan, 14, November, 2006.

荅口 由貴、大西 直美、示野 絢子、宮野 稔子、平山 淳子、西 顕憲、志賀 昭信、細川 隆弘、ポリフェノール類の酸化促進力の評価法、第39回酸化反応討論会、産業技術総合研究所、つくば、2006年11月7日。

川村 泰史、山中 大雪、細川 隆弘、Pd(II)-Cu(II)-カテコール触媒を用いるアリルアルコール類のビニルエーテルへの付加・環化反応、第53回有機金属討論会、大阪市立大学、大阪、2006年9月9日。

川村 泰史、渡部 将、豊田 博規、細川 隆弘、Pd(II)-Cu(II)-カテコール触媒を用いるアリルアルコール類のビニルエーテルへの付加・環化反応、日本化学会第86春季年会、日本大学、千葉、2006年3月29日。

[図書](計1件)

細川 隆弘、酸素を酸化剤とする反応: Wacker 反応と Pd(II)触媒を用いるアルコールの酸化、“触媒便覧”、13. 1. 7 液相酸化触媒、講談社サイエンティフィック、2008。

〔産業財産権〕

出願状況（計1件）

名称：アルコキシテトラヒドロフラン誘導体
からなる癌細胞増殖阻害剤及びアポトーシ
ス誘導剤並びにこれらを含む医薬品
発明者：細川 隆弘、佐塚 正樹、南 貴美、
川村 泰史
権利者：高知工科大学
種類：特許権
番号：特許公開 2006 - 219459
出願年月日：平成 17 年 2 月 14 日
国内外の別：国内

取得状況（計0件）

〔その他〕

細川隆弘、酸化・還元 1. オレフィンの酸
化：ヘキストワッカー酸化、“日本化学会有
機化学デビジョンレポート 2007” (web 出
版)。

6 . 研究組織

(1)研究代表者

細川 隆弘 (HOSOKAWA TAKAHIRO)
高知工科大学・工学部・教授
研究者番号：90029520

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

佐塚 正樹 (SAZUKA MASAKI)
常盤大学・人間科学部・准教授
研究者番号：4210471022

早川 清雄 (KIYOO HAYAKAWA)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・講師
研究者番号：1010180422