

機関番号：32612
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20510203
 研究課題名（和文） 新規生物活性物質の創成を指向した環境低負荷型合成法の開発
 研究課題名（英文） Development of environmentally benign synthesis towards new biologically active substance
 研究代表者
 西山 繁（NISHIYAMA SHIGERU）
 慶應義塾大学・理工学部・教授
 研究者番号：20137988

研究成果の概要（和文）：イソジチロシン型天然有機化合物に共通するジアリールエーテル部位の効率的な構築法としてハロゲン化フェノールの陽極酸化反応を鍵反応とする方法論を展開し、ユーリパミドの環化反応の最適化、ジアリールヘプタノライド類の合成、メチルタリブリンの合成を行った。また、有機電気化学の汎用性の拡充を目指して、電気化学的に発生させた超原子価ヨウ素試薬を活用するキノリノン類の合成、およびそれを重要中間体とするテトラヒドロピロロイミノキノナルカロイド類の合成を行った。さらに、アミノジアリール類に同様の酸化を施すことでカルバゾール類の効率的な合成を達成した。一方、メタノール中 BDD 電極によるメトキシラジカルの発生を実証するとともにネオリグナン類の生成機構に検討を加えた。

研究成果の概要（英文）：Anodic oxidation of halogenated phenols, which was an efficient synthetic protocol of diaryl ethers shared by isodityrosine natural products, enabled optimization of cyclization reaction towards euryamide, synthesis of diarylheptanolides, and methylthalibrine. Electrochemically generated hypervalent iodine oxidant was utilized for a synthesis of quinolinone derivatives, some of which were intermediates of tetrahydropyrroloiminoquinone alkaloids. Oxidation of aminodiaryls with the same oxidant provided carbazoles. Generation of methoxy radicals by BDD electrode in methanol solution was assessed, and reaction mechanism by this radical was discussed in neolignan synthesis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：天然物有機化学

1. 研究開始当初の背景

様々な疾患に対する化学療法剤の開発が急務となっている背景において、バンコマイシ

ンに関連するジアリールエーテルを基本構造とする環状イソジチロシン型天然物の合成と生物活性を追求するケミカルバイオロ

ジー研究の途上、タリウム(III)塩によるジアリールエーテル骨格の構築法を見出した。本酸化法は、一般的なジアリールエーテル構築法の一つとして認知されてきた。通常、ジアリールエーテルの構築はUllmann反応等をはじめとして有機金属試薬の特性を引き出すために基質に特殊な官能基を配置する必要があるため、天然のアミノ酸に様々な修飾を行うにあたり、場合によっては独自に適切な官能基を有する基質を合成しなければならず、煩雑な工程を必要とすることが多い。これに対し本法は、アミノ酸基質に簡便なハロゲン化反応を施し、タリウムにより一挙に環構造を構築できる点に特長がある。しかし、このタリウム酸化は化学量論量の有毒酸化試剤を必要とする問題点を残している。本反応では化学量論量の有毒酸化試剤を必要とするため、生物活性評価に供する試料の合成法として改良の余地があった。

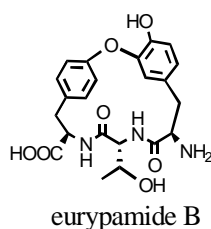
2. 研究の目的

本研究ではクリーンな電気エネルギーを駆使する有機電極反応によるタリウム(III)酸化試剤の触媒化を念頭に置いた研究を行うとともに、電気エネルギーによる化学合成の方法論の確立を目指し、多様性に富んだ生物活性が期待されるアルカロイド類の基本骨格の構築を試みることにした。その一例として、電気化学的に超原子価ヨウ素によるアミド基の酸化を行い、これを同一基質中の芳香環に求電子付加させることで環構造を構築するものとした。この様にして得られるキノリン誘導体を基本骨格として、天然・非天然生物活性物質の合成を行い、環境低負荷型の化学合成による新規生物活性物質創製に向けて研究を推進するものとした。

3. 4. 研究の方法および成果

(1) 環状イソジチロシン構築のための反応条件の改良-ユーリパミドについて-

パラオ産海綿 (*Microciona eurypha*) 由来のユーリパミドの合成において硝酸タリウムを用いた酸化的環化反応の条件を最適化し、96%の収率を得ることが出来た。本研究から、ユーリパミド誘導体においてイミペネムの抗MRSA活性増強作用を見出している。さらに、タリウム(III)を反応系内で発生させることを試みた。すなわち、タリウ



ム(I)の陽極酸化に関する諸条件を検討し、これをユーリパミドの環化反応に応用することが出来た(変換収率 89%)。

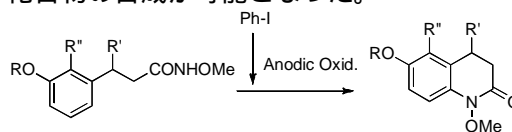
(2) 超原子価ヨウ素反応試剤の電気化学的調製と反応-天然物合成に向けて-

キノリン骨格の構築

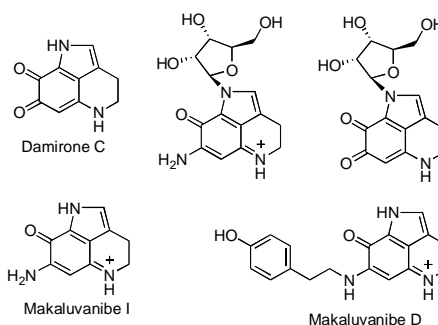
キノリンは、様々な生物活性を有する天然有機化合物の構成要素として知られている。本研究において、先に開発したクロマン類合成の方法論 (*Synlett*, 411-413 (2003)) を活用してキノリノン合成法を検討した。すなわち、酸化的手法により発生させたニトレニウムイオンあるいはその等価体を中間体として、諸基質で反応を検討したところ芳香環置換基に依存してキノリノンとアザスピロ生成物を選択的に構築することが出来た。特に、ニトレニウムイオン等価体の構築については、市販の超原子価ヨウ素反応試剤 PIFA および直接陽極酸化反応に対して、ヨードベンゼンをトリフルオロエタノール存在下に陽極酸化によって得られる活性種を用いた場合、より高収率で目的物が生成することを見出した。本法は、爆発性がなくかつ安価な酸化反応試剤として、有用な酸化剤と認められた。

電気化学的に調製した超原子価ヨウ素反応試剤のキノリノン骨格構築に向けた反応

標的天然物が有する置換基の構築を容易にするために種々の環化反応の条件を検討した結果、適切に配置されたアセトキシ基あるいは塩素置換基はキノリン環構築の酸化的環化反応時に1,2-シフトを起こすことを見出した。この知見により、より効率的な標的化合物の合成が可能となった。



テトラヒドロピロロイミノキノン型海産天然物の合成

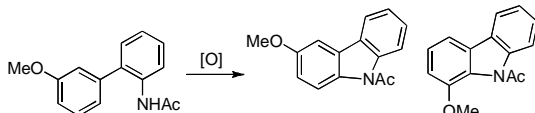


テトラヒドロピロロイミノキノン類は、特異

な構造を有する海産アルカロイドで顕著な細胞毒性を示すことが知られている。報告者らは、これまでインドール誘導体を経て表題化合物の合成を行い、合成中間体も含めてその生物活性に関する知見を得ている (*Tetrahedron*, 50, 13593-13600 (1994))。本研究では、電気化学的に発生させた超原子価ヨウ素を用いるキノリン誘導体を重要な中間体とした新規経路を開発し、マカルバミン類の合成を達成した。さらに、近年報告されている配当体型天然物の合成にも成功した。

カルバゾール類の合成

報告者らが開発した電極反応により発生させた超原子価ヨウ素酸化試剤の活用範囲の拡大を意図してカルバゾール類の合成について詳細な検討を加えた。特に、アミノピフェニル誘導体の酸化反応に対して双方の芳香環に配置されたメトキシ基、ニトロ基等の効果を検討した。さらに市販のPIFAとの反応収率を比較検討した結果、本カルバゾール環構築法においては、報告者らが開発した酸化剤が優れていることが判明した。また、天然物合成への応用としてインド産薬用植物 (*Glycosmis pentaphylla*) の成分として知られるグリコゾリンの合成を行った結果、既知物質より鈴木-宮浦カップリング反応を経て5行程50%で目的を達成することが出来た。この研究から、報告者らのトリフルオロエトキシ基を配位子として有する超原子価ヨウ素試薬は比較的穏和な酸化試剤としての有用性が認められた。



(3) イソジチロシンの合成手法の検討

本物質の合成は、報告者によりフェノール酸化の手法を鍵として既に報告しているが、環境に配慮した有用物質の合成法の検討として、より多く電気化学的方法論を組み込む合成を検討した。その結果、電気化学的臭素化、ジエノンおよび臭素置換基の陰極還元法の方法論を確立することが出来た。

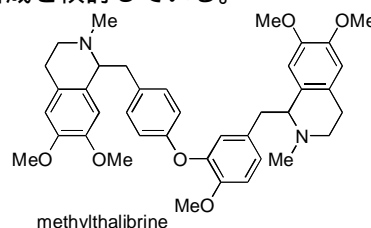
(4) 環状ジアリールエーテル化合物の合成研究と生物活性

ハロゲン化フェノールの定電流電解酸化反応 (CCE) の手法を鍵反応として、環状ジアリールエーテル天然物コンプレタスタチン D-4 およびガレオンの合成を達成した。ヒト HT-29 結腸がんに対しての活性を調べた結果、合成中間体において天然物を凌ぐ活性を

見出した。

(5) メチルタリブリンの合成

抗マラリアおよび抗腫瘍性を有するキンポウゲ科植物 (*Thalictrum revolutum* DC.) 由来のビスベンジルイソキノリンアルカロイド、メチルタリブリンの合成を行った。すなわち、ジハロ-p-ヒドロキシフェニル酢酸エステルを陽極酸化に付して生成するジアリールエーテル誘導体にチラミン誘導体を接続し、これをビシュラー・ナピエンスキー反応により環化せしめることによりイソキノリン部分を構築して標的化合物の平面構造の構築に成功している。さらなる問題点として、相当するフェノール基質の酸化的二量化反応の収率改善、および不斉補助基を有する基質に対してビシュラー・ナピエンスキー反応を行うことで生成する環状イミンの立体選択的還元反応から光学活性体の合成を検討した。特に、ジクロロ-p-ヒドロキシフェニル酢酸エステルを陽極酸化に付すことにより、目的とするジアリールエーテル誘導体の収率を改善することが出来た。さらに、ビシュラー・ナピエンスキー反応において、基質に光学活性1-フェニルエチルを導入することで不斉を発現させることを試みた。この結果、還元を選択性を見出すことが出来たため、より効果的な光学活性体の合成を検討している。



(6) ホウ素含有ダイヤモンド電極 (BDD電極) を活用する陽極酸化反応

ホウ素含有ダイヤモンド電極 (BDD電極) は、水溶液中におけるバックグラウンド電流小さいこと、広い電位窓を有することなど、また発生するヒドロキシラジカル等に対する耐腐食性に優れていることから生体系も含めて、主として水溶液中で多様な用途に活用されている。一方では、メタノール中、BDD電極を用いるとメトキシラジカルが発生することが提唱されている。本研究では、このラジカルの発生を検証し、さらに有用活性物質創製への活用を試みた。すなわち、ラジカルの発生は5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO) を用いたESRスペクトルの測定から、BDD、白金、グラッシーカーボンの順に顕著であることが確認された。さらにこの反応をC6-C3化合物

の酸化反応に活用してネオリグナン化合物の合成を行った。その結果、通常の直接陽極酸化に比較し、高収率で酸化生成体を得られることが判明するとともに、明らかにラジカル反応を経て生成する化合物を得ることが出来た。新たに得ることが出来た化合物については、種々の生物活性が認められたため、構造と活性の相関性について検討を行っている。

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 17 件, 査読あり)

- (1) Synthesis of tetrahydropyrrolo-iminoquinone alkaloids based on electrochemically generated hypervalent iodine oxidative cyclization. K. Inoue, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Organic Letters*, **12**(3) 436-439 (2010).
- (2) Electrochemical construction of the diaryl ethers: a synthetic approach to o-methylthalibrine. Y. Naito, T. Tanabe, Y. Kawabata, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron Letters*, **51**(36), 4776-4778 (2010).
- (3) A synthetic approach to carbazoles using electrochemically generated hypervalent iodine oxidant. D. Kajiyama, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, **66**(52), 9779-9784 (2010).
- (4) Synthetic studies of mangostin derivatives with an inhibitory activity on PDGF-induced human aortic smooth cells proliferation. Y. Nishihama, T. Ogamino, W. L. Shi, B. Y. Cha, T. Yonezawa, T. Teruya, K. Nagai, K. Suenaga, J. T. Woo, S. Nishiyama, *HETEROCYCLES*, **77**(2), 759-765 (2009).
- (5) Palladium-catalyzed aromatic C-H halogenation with hydrogen halides by means of electrochemical oxidation. F. Kakiuchi, T. Kochi, H. Mutsutani, N. Kobayashi, S. Urano, M. Sato, S. Nishiyama, T. Tanabe, *Journal of the American Chemical Society*, **131**(32), 11310-11311 (2009).
- (6) Synthesis and antitumor activity of combretastatin D-4. K. Uno, T. Tanabe, T. Ogamino, R. Okada, M. Imoto, S. Nishiyama, *HETEROCYCLES*, **75**(2),

291-296 (2008).

- (7) Oxidative access to quinolinone derivatives with simultaneous rearrangement of functional groups. Y. Amano, K. Inoue, S. Nishiyama, *Synlett*, **2008**(1), 134-136.
- (8) Effects of aromatic substituents of electrochemically generated hypervalent iodine oxidant on oxidation reactions. Y. Amano, S. Nishiyama, *HETEROCYCLES*, **75**(8), 1997-2003 (2008).

[学会発表](計 50 件)

- (1) 川端有紀, 内藤 雄, 石川裕一, 西山 繁. 陽極酸化法を鍵段階とした o-methylthalibrine の合成研究. 電気化学会第 76 回大会. 横浜, 2011 年 3 月 31 日.
- (2) 梶山大地, 井上柱輔, 石川裕一, 西山 繁. 有機電気化学的手法により調製した超原子価ヨウ素試薬の化学. 電気化学会第 76 回大会. 横浜, 2011 年 3 月 31 日.
- (3) 角 武法, 斉藤 毅, 夏井敬介, 山本崇史, 石川裕一, 栄長泰明, 西山 繁. BDD 電極を用いた陽極酸化反応によるネオリグナンの合成. 電気化学会第 76 回大会. 横浜, 2011 年 3 月 31 日.
- (4) 梶山大地, 井上柱輔, 石川裕一, 西山 繁. 有機電極反応を活用したカルバゾール骨格含有天然物の合成研究. 日本化学会第 91 春季年会. 横浜, 2011 年 3 月 29 日.
- (5) 川端有紀, 内藤 雄, 石川裕一, 西山 繁. 陽極酸化法を鍵段階とした o-methylthalibrine の合成研究. 日本化学会第 91 春季年会. 横浜, 2011 年 3 月 29 日.
- (6) 松井香織, 斉藤 毅, 石川裕一, 西山 繁. スピロイソキサゾリン類の合成. 日本化学会第 91 春季年会. 横浜, 2011 年 3 月 29 日.
- (7) 角 武法, 斉藤 毅, 夏井敬介, 山本崇史, 石川裕一, 栄長泰明, 西山 繁. 陽極酸化反応による生物活性天然物の合成. 日本化学会第 91 春季年会. 横浜, 2011 年 3 月 28 日.
- (8) T. Saitoh, T. Sumi, K. Natsui, T. Yamamoto, Y. Ishikawa, Y. Einaga, S. Nishiyama. Electrochemical method for natural products synthesis. PACIFICHEM, Honolulu, USA. December 18, 2010.

- (9) S. Nishiyama, Y. Ishikawa. Synthetic studies on biologically important organic molecules by means of electrochemical technology. The 61st ISE Meeting, Nice, France. September 30, 2010.
- (10) 西山 繁. ホタル生物発光をモデルとした発光系の創製. 第 19 回日本バイオイメーシング学会学術集会. 横浜, 2010 年 9 月 9 日.
- (11) 角 武法, 齊藤 毅, 夏井敬介, 山本崇史, 石川裕一, 栄長泰明, 西山 繁. BDD 電極を用いた陽極酸化反応によるリグナン及びネオリグナンの合成研究. 2010 年電気化学秋季大会. 厚木, 2010 年 9 月 2 日.
- (12) 梶山大地, 井上桂輔, 石川裕一, 西山 繁. 有機電極反応を活用するカルバゾール骨格含有天然物の合成研究. 2010 年電気化学秋季大会. 厚木, 2010 年 9 月 2 日.
- (13) 川端有紀, 内藤 雄, 石川裕一, 西山 繁. 陽極酸化法を鍵段階とした *o*-methylthalibrine 及びジアリールエーテル骨格含有生物活性化合物の合成研究. 新規素材探索研究会第 9 回セミナー. 横浜, 2010 年 6 月 11 日.
- (14) 梶山大地, 井上桂輔, 石川裕一, 西山 繁. 有機電極反応を活用するカルバゾール骨格含有天然物の合成研究. 新規素材探索研究会第 9 回セミナー. 横浜, 2010 年 6 月 11 日.
- (15) T. Saitoh, E. Suzuki, A. Takasugi, R. Obata, Y. Ishikawa, K. Umezawa, S. Nishiyama. Synthesis of epoxyquinols via anodic oxidation and evaluation of NF- κ B inhibitory activity. The 217th ECS Meeting, Vancouver. April 25, 2010.
- (16) T. Saito, E. Suzuki, A. Takasugi, R. Obata, Y. Ishikawa, K. Umezawa, S. Nishiyama. Synthesis of (\pm)-parasitenone, a novel inhibitor of NF- κ B. The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11), Kyoto. November 11, 2009.
- (17) K. Inoue, Y. Ishikawa, S. Nishiyama. Synthesis of Pyrroloiminoquinones Based on the Electrochemical Method. The 216th ECS Meeting, Viena. October 5, 2009.
- (18) K. Uno, T. Tanabe S. Nishiyama. Electrochemical Multistep approach toward isodityrosine: a component of biologically important cyclic peptides. The 216th ECS Meeting, Viena. October 5, 2009.
- (19) Y. Naito, T. Tanabe, Y. Ishikawa, and S. Nishiyama. Synthetic study of *O*-methylthalibrine using anodic oxidation to construct the diaryl ether moiety as a key step. The 216th ECS Meeting, Viena. October 5, 2009.
- (20) 井上桂輔, 西山 繁. 海洋生物由来のテトラヒドロピロロイミノキノンアルカロイド類の合成. 電気化学 76 回大会. 京都, 2009 年 3 月 30 日.
- (21) 渡辺浩太郎, 石川裕一, 照屋俊明, 末永聖武, 禹 濟泰, 西山 繁. 天然物を模倣した C6-C3 化合物の合成研究. 日本化学会第 89 春季年会. 千葉, 2009 年 3 月 28 日.
- (22) 内藤 雄, 田邊貴將, 石川裕一, 西山 繁. 陽極酸化法によるジアリールエーテル骨格構築の研究. 日本化学会第 89 春季年会. 千葉, 2009 年 3 月 27 日.
- (23) S. Nishiyama. Synthetic studies on cyclic diarylheptanoids. The 9th International Symposium on Organic Reactions 2008-Chiayi. Chiayi, November 23, 2008.
- (24) 西山 繁. エレクトロオーガニックケミストリーを活用するグリーンプロセス創製に向けて. 第 2 回慶應義塾大学理工学部ハイテクリサーチセンターシンポジウム. 横浜, 2008 年 12 月 20 日.
- (25) 村山響子, 田邊貴將, 大西沙代, 小神野孝尚, 石川裕一, 西山 繁. 海洋天然物 gymnastatin 類の合成研究. 第 7 回早慶ワークショップ. 横浜, 2008 年 9 月 20 日.
- (26) 西山 繁. フェノール酸化を活用する生物活性物質の合成に向けて. 第 32 回エレクトロオーガニックケミストリー討論会. 大阪, 2008 年 6 月 26 日.
- (27) 村山響子, 田邊貴將, 大西沙代, 小神野孝尚, 西山 繁. 海洋性天然物 Gymnastatin 類の合成研究. 第 32 回エレクトロオーガニックケミストリー討論会. 大阪, 2008 年 6 月 26 日.
- (28) 井上桂輔, 天野良治, 石川裕一, 西山 繁. 有機電極反応を用いたキノリン骨格含有天然物の合成研究. 第 32 回エレクトロオーガニックケミストリー討論会. 大阪, 2008 年 6 月 26 日.

- (29) T. Tanabe, K. Uno, Y. Ishikawa, S. Nishiyama. Electrochemical behavior of thallium ion in organic conditions and its application for organic synthesis. The 213th Meeting of the Electrochemical Society. Phoenix, May 21, 2008.

〔図書〕(計1件)

- (1)フェノール酸化を活用する生物活性物質の合成. 新規素材探索-医薬品リード化合物・食品素材を求めて-(上村大輔監修)
西山 繁, シーエムシー出版, 16章
154-164 (2008).

6. 研究組織

(1)研究代表者

西山 繁 (NISHIYAMA SHIGERU)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号: 20137988

(2)研究分担者

牧 昌次郎 (MAKI SHOJIRO)
電気通信大学・電気通信学部・助教
研究者番号: 20266349

(3)連携研究者

該当なし