

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 若手研究(B)
 研究期間： 2008 ～ 2009
 課題番号： 20780082
 研究課題名(和文) グリカル分子変換反応による官能基化環状骨格の構築と生理活性天然物の合成研究
 研究課題名(英文) Synthesis of functionalized cycloalkene by transformation of glycolal and synthetic study on bioactive natural product.
 研究代表者
 安立 昌篤 (ADACHI MASAATSU)
 名古屋大学・大学院生命農学研究科・助教
 研究者番号：80432251

研究成果の概要(和文)：

本研究では、キラルプールである糖の不斉中心と環状立体制御を活用して、グリカル分子変換反応による官能基化環状分子の骨格構築法を検討した。その結果、多様性に富んだ糖を出発原料として利用することで、糖特有の反応性や立体配座反転を生かした基質を設計し、シグマトロピー転位によるグリカル変換反応を機軸とした官能基化環状分子の合成を成功した。

研究成果の概要(英文)：

Synthesis of the functionalized cycloalkene skeleton has been developed through transformation of substituted glycolal. The glycolal with great diversity of functionality played a crucial role in this reaction not only for the conformational flexibility but also for synthesis of a functionalized cycloalkene ring system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：天然物化学、有機化学、合成化学、糖

1. 研究開始当初の背景

生理活性天然物には、不斉炭素中心やスピロ環から構成される多環性骨格が数多く存在しており、特にその特徴的な分子構造は興

味深い立体配座、物性そして生理学的機能発現の鍵を握っている。報告されている不斉炭素の構築法は、対称性分子の非対称化、アキラルな基質に対する不斉触媒や不斉補助基を利用するエナンチオ選択的な反応、キラル

な基質に対するジアステレオ選択的な反応に分類することができる。しかし、複雑で特異な分子構造を有する天然物の合成研究において、これら酵素的あるいは化学的な既知合成法が有効でない場合にしばしば直面する。そのため、高立体および高収率、更に短行程を可能にする効率的で汎用性のある不斉炭素を有する骨格構築法が求められていた。

2. 研究の目的

本研究では糖の不斉中心と環状立体制御を活用し、グリカール変換反応を機軸とした不斉炭素を含む官能基化環状分子の骨格構築法の開発を目的とした。具体的には、グリカール特有の反応性と配座反転を生かした基質を設計することで、糖構造を立体制御の基盤としたグリカール変換反応が進行するものと期待した。さらに骨格構築後、グリカール由来の水酸基を足がかりとした更なる官能基化が可能であるため、高度に多官能基化された第四級不斉炭素含有化合物を合成することができる。また、多様性に富んだ糖を考慮し、立体配置（天然型・非天然型）や種類の異なる基質を用いて上記の合成法を実践することで、望む立体配置を有する多様な骨格を合成仕分けられると考えた。

3. 研究の方法

安価で入手容易なグリカールは1位-2位間に二重結合を有する糖で、O-又はC-グリコシル化反応で利用されている。この環状エーテル構造のグリカールでは、椅子型の最も安定な⁴C₁立体配座と¹C₄立体配座間での相互変換が比較的容易に起こる。特に、グリカールは1位-2位間に二重結合を持つ自由度の高い基質であるため、配座反転で問題となる1,3-ジアキシャル反発が存在しない。そのことから、グリカールとシグマトロピー転位反応を利用することで、不斉炭素含有分子の骨格構築が可能になると考えた。即ち、グリカールの6位水酸基を足がかりに二重結合部位を導入しておけば、有利な遷移状態へ立体配座が反転して反応が進行し、その結果不斉炭素含有分子の骨格構築が実現できると考え、基質を合成し検討を行った。

本研究の有用性を明らかにするために、一置換、二置換及び三置換アルケンを持つグリカールを利用したシグマトロピー転位によるグリカール分子変換反応に重点を置いて検討を行った。出発原料であるグリカールとして、グルコース型・デオキシ型を用いて、以下の点に留意した反応条件の最適化を検討した。(1) 熱的あるいはルイス酸条件下によるクライゼン転位、(2) 遷移状態におけ

るグリカールの置換基や保護基の影響、(3) 副生成物から見出した新規反応の新たな展開

4. 研究成果

まず、反応条件の確立を目的として、一置換および二置換アルケンを持つ基質を利用したグリカール分子変換反応に重点を置いて検討した。特に、本合成系では通常適用される反応条件よりも高い温度が必要になると予想される。そこで、種々の高沸点溶媒と反応温度を組み合わせて検討することで、最適な反応条件の検討を試みた。

鍵中間体であるグルカールとして、グルコースを出発原料としてベンジル基の導入と6位水酸基を足がかりとした側鎖の導入によって、一置換および二置換アルケン部位を有するグルカールを6段階で合成した。このグルカールに対して、種々の高沸点溶媒と適切な反応温度を組み合わせた反応を検討した。その結果、一置換あるいは二置換アルケンを持つ基質においては、トルエンやジフェニルエーテルなどの高沸点溶媒を利用することで、グリカール分子変換反応が速やかに進行して、望む官能基化されたシクロヘキセンを高収率で合成できることが明らかとなった。また、より温和な条件としてルイス酸を利用した反応も検討した。ルイス酸を種々検討した結果、特に*t*Bu₃Alを用いた際速やかに副反応を伴うことなく反応が進行することが明らかとなった。

次に、ピラノース環状の官能基の効果を精査するため、3位がデオキシ化された一置換および二置換アルケン部位を有するグルカール誘導体を7段階で合成して、反応の検討を行った。先に最適化した溶媒と温度条件下で反応を行ったが、望むシクロヘキセンは得られなかった。また、ルイス酸を用いた反応でも同様の結果を与えた。これは、反応遷移状態を考慮した予測とは逆の結果であり、グルカール骨格上の水酸基の有無が本反応に非常に重要であることが明らかとなった。

さらに、三置換アルケンを持つグルカールについても検討を行った。アルキル基で置換された三置換アルケンを持つ基質に対して、ジフェニルエーテルを用いた反応を行ったところ、中程度の収率ではあったが望むシクロヘキセンを得ることに成功した。その際、興味深い結果を得ることになった。アルキル基の代わりに電子吸引性基で置換したグルカールを用いると、望むシグマトロピー転位が温和な条件下で進行した。そこで、再度置換基の最適化を行ったところ、エステルが必須な官能基であることが明らかとなった。一方、ヒドロメチル基で置換されたグルカールでは、望む転位反応ではなく予想に反してオキサビ

シクロ[3.2.1]オクテンが主生成物として得られる結果となった。オキサビシクロ骨格は、天然物や低分子化合物の基本骨格の一つである。このような興味深い結果を検討の課程で見出すことができたため、さらに反応の精査を行った。その結果、本反応ではルイス酸が3位の官能基を活性化して、続く配座反転と炭素-炭素結合が連続して進行し、官能基化されたオキサビシクロ[3.2.1]オクテンが得られた。この反応は新規な骨格構築法であり、見出した反応を利用した天然物合成も可能であると考え、さらに検討を行った。その結果、ルイス酸としてTiCl₄やBF₃・OEt₂を用いた場合、速やかに3位のベンゾイル基が活性化され、第四級不斉炭素を含むオキサビシクロ骨格の構築に成功した。

以上のように、本研究では糖の不斉中心と環状立体制御を活用し、グリカール変換反応を機軸とした不斉炭素を含む官能基化環状分子の骨格構築法の開発を目的として研究を行った。その結果、種々の置換アルケンを持つグリカールの変換反応に成功した。その際、グリカール骨格上の水酸基および電子吸引性基を有するアルケンが本反応系で重要な役割を果たしているという結果を見出した。一方、副反応として見出した結果を精査することで、本反応がオキサビシクロ[3.2.1]オクテンの新たな構築法であることも見出し、現在生理活性天然物の合成を検討中である。

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)

- ① Nishikawa, T.; Koide, Y.; Adachi, M.; Isobe, M. Synthesis of an Advanced Intermediate Bearing Two Hydroxy Groups for (-)-Tetrodotoxin and Its Analogs. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 66-68. (査読有り)
 - ② Adachi, M.; Yamauchi, E.; Komada, T.; Isobe, M. Novel Stereocontrolled Synthesis of Highly-functionalized Cyclobutanes by Epoxide Opening through a Carbanion Intermediate in Heteroconjugate Addition. *Synlett* **2009**, 1157-1161. (査読有り)
 - ③ Masayama, A.; Takahashi, T.; Tsukada, K.; Nishikawa, S.; Takahashi, R.; Adachi, M.; Koga, K.; Suzuki, A.; Yamane, T.; Nakano, H.; Iwasaki, Y. *Streptomyces* Phospholipase D Mutants with Altered Substrate Specificity Capable of Phosphatidylinositol Synthesis. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 974-981. (査読有り)
- [学会発表] (計10件)
- ① 鳥居真衣、安立昌篤、西川俊夫：ジャガイモシスト線虫孵化促進物質ソラノエクレピンAの合成研究。日本農芸化学会2010年度大会(東京)2010.3.27-2010.3.30.
 - ② 山田ひと美、安立昌篤、西川俊夫、磯部稔：分子内C-グリコシル化反応を利用したポリガロリドの合成研究。日本農芸化学会2010年度大会(東京)2010.3.27-2010.3.30.
 - ③ 濱嶋祥就、馬場貴之、藤井泰志、細川誠二郎、黄国賢、池盛文毅、吉良和信、Kirschbaum Bettina、野々山彰人、劉同柱、Saeeng Rungnapha、沢田直隆、高井繁幸、田中成佳、Yenjai Chavi、安立昌篤、西川俊夫、磯部稔：シガトキシンの全合成。第51回天然有機化合物討論会(名古屋)2009.10.7-2009.10.9.
 - ④ 安立昌篤、卜部直樹、西川俊夫：破骨細胞形成阻害物質チャキシンの合成研究。日本農芸化学会第156回中部支部例会(名古屋)2009.10.3.
 - ⑤ 安立昌篤：ヘテロ共役付加反応を用いた多官能基化シクロブタンの立体制御合成。第44回天然物化学談話会(筑波)2009.7.8-2009.7.10.
 - ⑥ 山田ひと美、安立昌篤、西川俊夫、磯部稔：分子内C-グリコシル化反応を利用したポリガロリドの合成研究。日本農芸化学会2009年度大会(福岡)2009.3.27-2009.3.29.
 - ⑦ 駒田武馬、安立昌篤、西川俊夫、磯部稔：ジャガイモシスト線虫孵化促進物質ソラノエクレピンAの合成研究。日本農芸化学会2009年度大会(福岡)2009.3.27-2009.3.29.
 - ⑧ Masaatsu Adachi, Takema Komada, Eiji Yamauchi, Minoru Isobe. Stereocontrolled Synthesis of Highly-functionalized Cyclobutane Through Heteroconjugate Addition. The 22nd Naito Conference on Chemical

Biology [I] (Sapporo, Japan)
2008. 9. 9-2008. 9. 12.

- ⑨ Masaatsu Adachi, Takema Komada, Eiji Yamauchi, Minoru Isobe.
Stereocontrolled Synthesis of Highly-functionalized Cyclobutane Through Heteroconjugate Addition. IUPAC ICOS-17 (Daejeon, Korea)
2008. 6. 22-2008. 6. 27.

〔図書〕 (計 1 件)

- ① Nishikawa, T.; Adachi, M.; Isobe, M.
C-Glycosylation, Chemical Glycosylation Reactions, In *Glycoscience, 2nd edition*, Springer Verlag 2008, 756-811.

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~organic/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安立 昌篤 (ADACHI MASAATSU)
名古屋大学・大学院生命農学研究科・助教
研究者番号：80432251