

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：32624
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590017
 研究課題名（和文）新規含窒素 1,3-双極子の開発

研究課題名（英文）DEVELOPMENT OF NOVEL NITROGEN-CONTAINING 1,3-DIPOLARS

研究代表者

田村 修 (TAMURA OSAMU)
 昭和薬科大学・薬学部・教授
 研究者番号：30257141

研究成果の概要（和文）：細胞原形質に存在する CERT は小胞体からゴルジ体へセラミドを輸送するタンパクである。C-アミド置換 O-シリルオキシムとスチレンとの $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下における *cis*-選択的な付加環化反応を用いることにより、CERT の阻害物質 *syn*-HPA-12 の合成に成功した。また、 Boc_2O により促進される分子内オキシム-オレフィン付加環化反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：A cytosolic protein, CERT, is known to mediate the transport of ceramide from the endoplasmic reticulum to the Golgi apparatus. Synthesis of *syn*-HPA-12, the selective inhibitor of CERT, was accomplished by using *cis*-selective cycloaddition reaction of C-amide substituted O-silyloxime with styrene in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Boc_2O -promoted intramolecular oxime-olefin cycloaddition was also explored.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

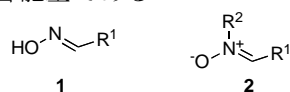
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：ヘテロ環化学

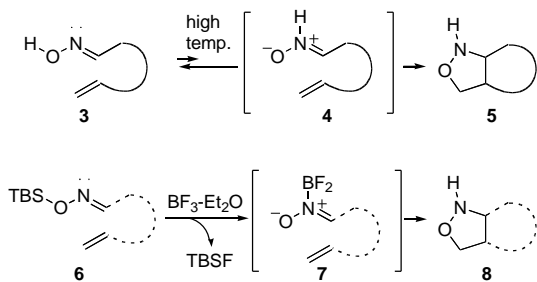
1. 研究開始当初の背景

オキシム **1** はニトロン **2** よりも安定かつ入手容易な官能基である。



しかし、安定であるが故に反応生に乏しく特に付加環化反応への利用は分子内反応のみであった (**3**→**4**→**5**)。この分子内オキシム-オレフィン付加環化反応も、反応に必須な **3**

から **4** への変換に高温が必要であり、反応の成否は基質の構造に大きく依存するという欠点は克服できなかった。そのため、2000 年以降研究は下火になり天然物等の複雑な化合物の合成への応用は殆どなされていない。報告者らは、この問題の間接的な解決法として N-ボラノニトロンの付加環化反応 (**6**→**7**→**8**)を開発してきた。この反応は $\text{Si} \leftrightarrow \text{F}, \text{N} \leftrightarrow \text{B}$ の親和性を利用したものである。

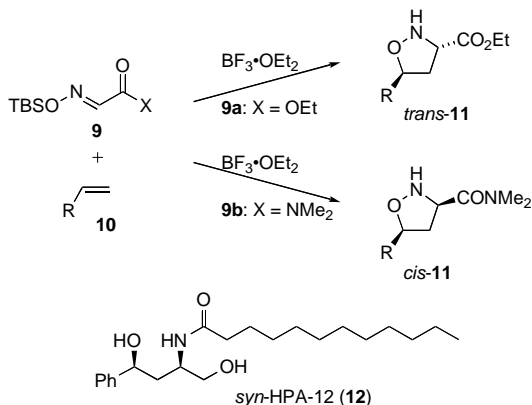


2. 研究の目的

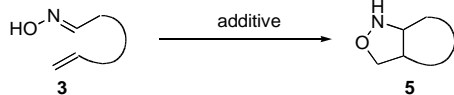
- (1) *N*-ボラノニトロン付加環化反応を用いて *syn*-HPA12 の合成法を開発する
- (2) 従来の分子内オキシム-オレフィン付加環化反応に替わる簡便な反応を開発する

3. 研究の方法

(1) 申請者らは、*C*-エステル置換 *O*-シリルオキシム **9a** と末端アルケン **10** とを $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下で反応させると *trans*-イソキサゾリジン体 *trans*-**11** が主生成物として得られるのに対し、*C*-アミド置換 *O*-シリルオキシム **9b** を用いると *cis*-イソキサゾリジン体 *cis*-**11** が主生成物となることを明らかにしている。そこで、この反応を用いた *syn*-HPA12 の合成法を開発する。



(2) 分子内オキシムオレフィン付加環化反応の基質 **3** に何らかの添加剤を加えて容易に付加環化反応が進行する系を見つける。

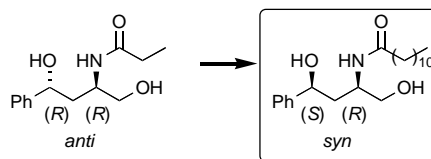


4. 研究成果

(1) *N*-ボラノニトロン付加環化反応を用いる *syn*-HPA12 の合成

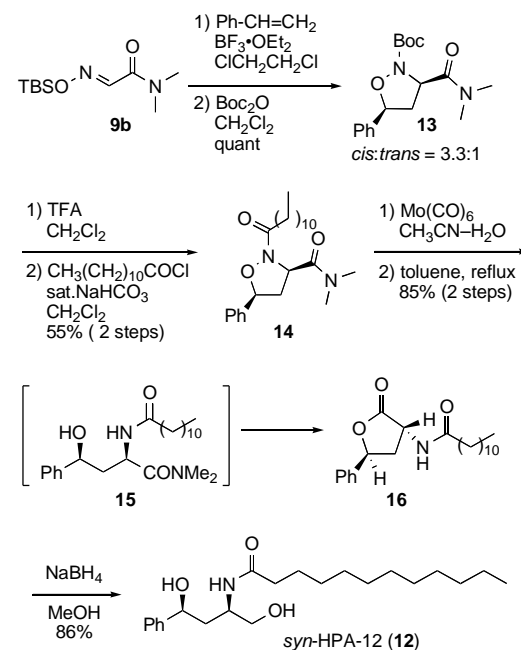
HPA-12 は、小胞体からゴルジ体へセラミドを輸送するタンパク CERT を阻害することにより、セラミドからスフィンゴミエリンの合成を阻害する。本化合物には4つの立体

異性体があるが、(1*R*,3*R*)-HPA-12 が最も高い活性を示すと報告されていた。しかし、最近になり最も高い活性を示した立体異性体のスペクトルデータは(1*R*,3*S*)-体のものであることが明らかとなった。



一方、報告者らは *C*-アミド置換 *O*-シリルオキシムと $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下における末端オレフィンとの反応が *cis*-イソキサゾリジン体を主生成物として与えることを明らかにしている。そこで、この反応を用いた *syn*-HPA12 の合成法を開発することとした。

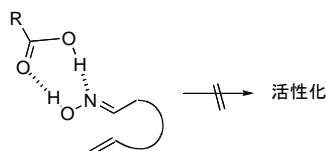
オキシム **9b** とスチレンとを $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下で反応させると付加環化反応が定量的に進行し、後処理後 Boc 化して *cis*-環化体 **13** を主生成物として得た。次いで保護機を除去した後、ドデカノイルクロリドで窒素をアシル化して **14** とした。アシル化体 **14** の N-O 結合を還元的に開裂すると **15** を経由してラクトン **16** を与えた。このラクトン化により2つのアミドの一方を切断できた。最後に **16** のラクトン環を還元して *syn*-HPA12 (**12**) の合成に成功した。本合成法でアルケンやアシル化剤を換えることにより誘導体の合成が可能になる。



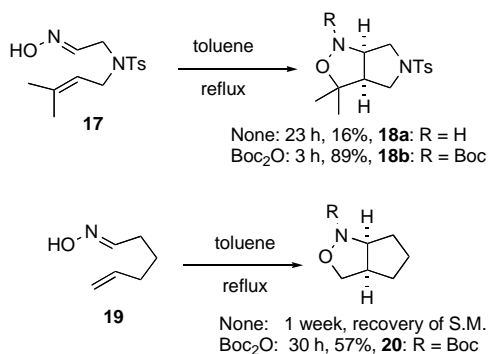
(2) Boc_2O により促進されるオキシムの分子内付加環化反応

当初、オキシムに対してカルボン酸を水素結合させることで活性化を試みたが、反応の

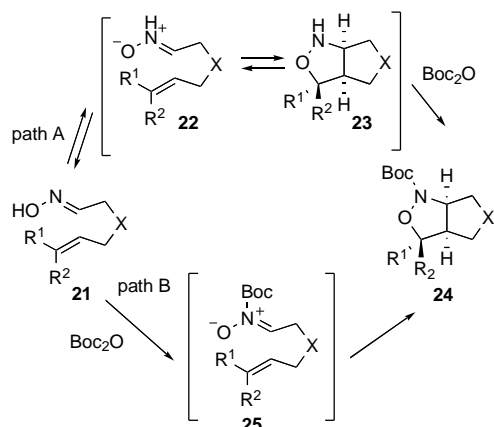
加速は見られなかった。



そこで、オキシムの窒素原子上に電子求引基を配することを考え、添加剤を加えて分子内オキシムオレフィン付加環化反応を検討したところ、 Boc_2O が反応を加速し、収率良く付加環化体を与えることを見いだした。例えば、オキシム **17** のトルエン溶液を 23 時間加熱還流しても付加環化体 **18a** は 16% の収率でしか得られないのに対し、 Boc_2O 存在下では、3 時間の加熱還流で 89% の収率で **18b** が得られた。同様に、**19** を 1 週間加熱還流しても環化体は全く得られず原料回収となるが、 Boc_2O 存在下では 30 時間の加熱還流で **20** が 57% の収率で得られる。

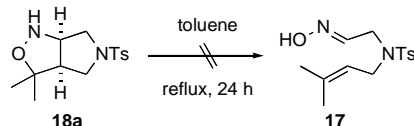


本反応の機構としては、**22** 及び **23** を介してオキシム **21** から環化体 **24** まで平衡であり、**23** を Boc 化することにより、平衡が右に動くという可能性 (path A) と、*N*-Boc ニトロソ **25** を経由して反応が進行するという可能性 (path B) がある。



環化体 **24** から **21** への逆反応が存在するかを確かめるために、先の反応でわずかに得られた **18a** をトルエン中 24 時間加熱還流しても **17** が生じなかったことから、現時点では、

path B を経由するものと考えている。



今後、更に反応例を多くすることにより本反応の適応範囲を明らかにすると共に、反応機構に関する知見を収集する。

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 6 件) ニトロソ及び含窒素化合物合成に関する論文

1. Stereoselective Vinylogous Mannich Reaction of 2-Trimethylsilyloxyfuran on to *N*-Gulosyl Nitrones. Osamu Tamura, Kodai Takeda, Naka Mita, Masanori Sakamoto, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hiroyuki Ishibashi, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 7411–7419.
DOI: 10.1039/C1OB06067H
(査読有り)
2. Synthesis of the Proposed Structure of Phaeosphaeride A. Kenichi Kobayashi, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 5825-5832.
DOI: 10.1039/C1OB05612C
(査読有り)
3. Synthesis and Biological Evaluation of Tubulyisin D Analogues Related to Stereoisomers of Tubovaline. Taku Shibue, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hiroshi Morita, Yusuke Hirasawa, Takahiro Hosoya, Osamu Tamura, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2011**, *21*, 431-434.
DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.10.118
(査読有り)
4. Total Synthesis of Tubulyisins. Taku Shibue, Toshihiro Hirai, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hyuma Masu, Isao Azumaya, Osamu Tamura, *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 11678-11688.
DOI: 10.1002/chem.201000963
(査読有り)
5. Products of Thymine Oxygenation by a Non-heme Oxygenation Model, $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{MeCN})_6^{2+}-\text{Ac}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}_2$, and the Transition State Model between Oxoiron

and Thymine. Shigeki Kobayashi, Akihiko Takagi, Toshiyuki Chikuma, Osamu Tamura, Eiichi Kotani, Takao Katase, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2010**, *58*, 775-781.
DOI: 10.1248/cpb.58.775

(査読有り)

6. Synthesis and Evaluation of Opioid Receptor-binding Affinity of Elaecarpenine and Its Analogs. Haruaki Kurasaki, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, *20*, 1601-1603.

DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.01.062

(査読有り)

[学会発表] (計 23 件)

1. Boc₂O により促進されるオキシムの分子内付加環化反応: 竹内祐輝, 高橋和紗, ○外山亮介, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 27-30 日, 横浜.
2. N-ボラノニトロンを用いる syn-HPA12 の合成研究: 宮澤明日香, ○稲葉有香, 河野莉奈, 森田延嘉, 岡本 巖, 田村 修, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 27-30 日, 横浜.
3. Stereoselective Vinylogous Mannich Reaction of 2-Trimethylsilyloxyfuran with N-Gulosyl Nitrones: Application to Syntheses of Intermediates of Polyoxin C and Dysiherbaine: Osamu Tamura, Kodai Takeda, Naka Mita, Masanori Sakamoto, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hiroyuki Ishibashi, 13th Tetrahedron Symposium Asia Edition, 2012, November 27-30, Taipei, Taiwan.
4. STAT3 依存性シグナリング阻害物質 Phaeosphaeride A の合成研究: ○小林健一, 古源 寛, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修, 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2012 年 11 月 28-30 日, 東京.
5. 抗腫瘍性ペプチド tubulysin 類の合成: ○田村 修, 澁江 卓, 岡本 巖, 森田延嘉, 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012 年 11 月 5 日-6 日, 東京.
6. N-グロシルニトロンへの 2-シリルオキシフランの付加反応とその応用:
○田村 修, 武田広大, 岡本 巖, 森田延嘉, 石橋弘行, 第 42 回複素環化学討論会, 2012 年 10 月 11-13 日, 京都.
7. Boc₂O 存在下におけるオキシムの分子内付加環化反応: ○竹内祐輝, 高橋和紗, 外山亮介, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修, 平成 24 年度有機合成化学北陸セミナー, 2012 年 10 月 5-6 日, 富山.
8. Total Synthesis of Tubulysins and Their Stereoisomers: Osamu Tamura, Taku Shibue, Toshihiro Hirai, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, 19th International Conference on Organic Synthesis, 2012 July, Melbourne, Australia.
9. アミド置換 O-シリルオキシムの cis 選択的な環化付加反応: 河野莉奈, 森田延嘉, 岡本 巖, ○柴田仁奈, 田村 修, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 28-31 日, 札幌.
10. 数種の含窒素天然物の合成研究: 田村 修, 金沢大学薬学シンポジウム 2011, 2012 年 2 月 10 日, 金沢.
11. Synthesis and Biological Evaluation of Tubulysins and Their Analogues: Taku Shibue, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hiroshi Morita, Yusuke Hirasawa, Takahiro Hosoya, Osamu Tamura, AIMECS 11, 2011, November 29-December 2, Tokyo.
12. Phaeosphaeride A の合成研究: 小林健一, 岡本 巖, 森田延嘉, ○田村 修, 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム 2011 年 11 月 7-8 日, 徳島.
13. ボラノニトロンの cis-選択的環化付加反応: 河野莉奈, 森田延嘉, 福井健仁, 岡本 巖, ○田村 修: 第 41 回複素環化学討論会, 2011 年 10 月 20-22 日, 熊本.
14. ボラノニトロンを用いる negamycin の合成研究: ○彦坂一成, 森田延嘉, 福井健仁, 岡本 巖, 田村 修: 第 41 回複素環化学討論会, 2011 年 10 月 20-22 日, 熊本.
15. アミド置換 O-シリルオキシムの環化付加反応: ○河野莉奈, 福井健仁, 森田延嘉, 岡本 巖, 田村 修, 日本

薬学会第 131 年会（要旨上にて発表），
2011 年 2 月 1 日公開。

16. 光学活性 *O*-シリルオキシムを用いる環化付加反応: ○彦坂一成, 平井俊弘, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修, 日本薬学会第 131 年会（要旨上にて発表），2011 年 2 月 1 日公開。
17. *Elaeocarpus* アルカロイドの全合成とオピオイド受容体結合能の評価: ○倉崎晴彰, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修, 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2010 年 11 月 17-19 日, 京都。
18. アレンを有するニトロンの分子内環化付加反応の開発: ○齋藤由香理, 森田延嘉, 岡本 巖, 田村 修, 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010 年 11 月 1-2 日, 名古屋。
19. *Grandisine* 類および *Tubulysin* 類の合成研究: 田村 修, 相模中央化学研究所 開所 45 周年記念（公益財団法人認定記念）講演会, 2010 年 10 月 22 日, 綾瀬。
20. 光学活性な *N*-ボラノニトロンの環化付加反応: ○彦坂一成, 平井俊弘, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修, 第 54 回日本薬学会関東支部大会, 2010 年 10 月 2 日, 八王子。
21. *Grandisine* 類および *Tubulysin* 類の全合成: 田村 修, 明治薬科大学ハイテクリサーチセンター公開セミナー, 2010 年 7 月 8 日, 清瀬。
22. Total synthesis of tubulysins: Taku Shibue, Mika Yamazaki, Hiroyuki Eibisu, Toshihiro Hirai, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, 240th ACS National Meeting, 2010, August 22-26, Boston, USA.
23. *Tubulysin* 類の合成と生物活性: ○澁江 卓, 平井俊弘, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修, 第 97 回有機合成シンポジウム, 2010 年 6 月 18-19 日, 東京。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 修 (TAMURA OSAMU)

昭和薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30257141