

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6月5日現在

機関番号：36102
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590032
 研究課題名（和文） 動的不斉認識と新光延反応を活用した効率的な分子構造変換法の開発と生物活性天然物の開発
 研究課題名（英文） Development of efficient method to convert molecular structure utilizing new Mitsunobu reaction and kinetic molecular recognition and its application to the synthesis of biologically active natural products.
 研究代表者
 角田 鉄人 (TSUNODA TETSUTO)
 徳島文理大学・大学院薬学研究科・教授
 研究者番号：00172049

研究成果の概要（和文）：本研究によって、世界的に見て研究例のほとんどない不斉分子認識法や新光延反応が開発できた。例えばラセミ体の3-ベンジル-2-ヘキサノン光学活性なホスト分子と塩基性条件下で処理すると、93%の収率で99%eeの*S*体に変化した。一方、新しい光延試薬CMMP、CMBP等のホスホラン型の試薬を世界で先駆けて開発できた。これら新試薬は炭素、窒素求核剤の反応を申し分ない収率で進行させた。さらにこれら新反応を利用して生物活性天然物の全合成を行った。

研究成果の概要（英文）：We developed efficient method to convert molecular structure utilizing new Mitsunobu reaction and kinetic molecular recognition. For example, the use of host molecule with alkaline converted racemic 3-benzy-2-hexanone and to the *S*-isomer of 99% ee in 93% yield. Furthermore, new Mitsunobu reagents such as CMBP and CMMP prepared were mediated C-C and C-N forming reaction in excellent yield. Utilizing these new reaction, we synthesized biologically active natural products.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

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：新光延試薬，不斉分子認識，デラセミ化，不斉全合成，アンチマイシン、アブラムシ色素

1. 研究開始当初の背景

当研究室で開発された「デラセミ化法」は、光学活性カルボニル化合物を調整する効率的な手法として、これまでにないものである。本手法は包接錯体化を利用した不斉分子認

識法であり、理論的にもこの研究分野は、おおいに発展することが期待されていた。

一方、新しい光延試薬を開発しようという研究例は世界的に見ても数少ない。さらに、光延反応を利用した2級炭素上での効率的な

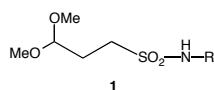
炭素-炭素結合形成反応の成功例も多くはなかった。また、酸性条件下に除去出来る窒素活性化剤はこれまでに開発されていない。このような背景の下、新しい光延試薬を開発することで、上記課題がいきに解決できる展望が生まれてきた。研究の成功は大きな波及効果をもたらすものと期待されていた。

2. 研究の目的

(1) 不斉分子認識を基盤とした包接錯体化により、熱力学的支配のもとにラセミの α -置換環状ケトン類を光学活性体に変換してしまう方法（デラセミ化法）の開発を目指した。ラセミのケトン塩基性条件下にホスト分子と混合するだけで光学活性体になってしまうデラセミ化法は、これまでにない斬新な方法であり、光学活性なカルボニル化合物やアルコール類の効率的な調製法として広く普及する可能性がでてきた。そこで今回、この新手法を鎖状ケトン類やラクタム、ヒダントインなどに適用し、光学活性体として効率的に供給することを企画した。

(2) 応募者が開発した CMMP, CMBP 等のホスホラン型の新光延試薬は、 pK_a の制約から従来の光延試薬では活性化できない炭素、窒素求核剤の反応を申し分ない収率で進行させた。そこで、本研究ではアセチレン誘導体や新たに開発したスルホン基によって活性化されたアミド (1)

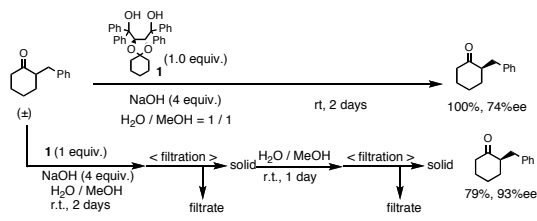
の反応性を精査することを企画した。



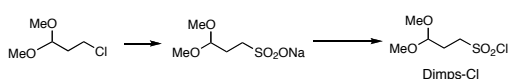
(3) 不斉分子認識法や新光延反応の有用性を示す意味も含め生物活性を有する天然有機化合物の全合成を行う。対象化合物には応募者のグループで発見したアブラムシ色素も含む。それらはアポトーシス誘導活性を示し、医薬品のリード化合物としての可能性も秘めている。

3. 研究の方法

(1) 応募者が開発したこれまでのデラセミ化では、ホスト、ゲスト全てを一括して回収していたため、ホストの不斉分子認識力を正確に評価できない欠点があった。そこで、ろ別する操作を工程に加え、固体側に取り込まれるゲストについて、その収率と光学純度を正確に評価する。さらに、水-メタノールの混合比の変化（ゲストの溶解度の変化）がデラセミ化に及ぼす影響を上記評価法で系統的に調べる。さらに、その研究結果をふまえ、光学純度の高いゲスト分子の調製を目指す。具体的にはデラセミ化法と光学分割法を組み合わせて行う（例：下式）。これにより、回収されるケトンの光学純度は飛躍的に増加するものと期待される。

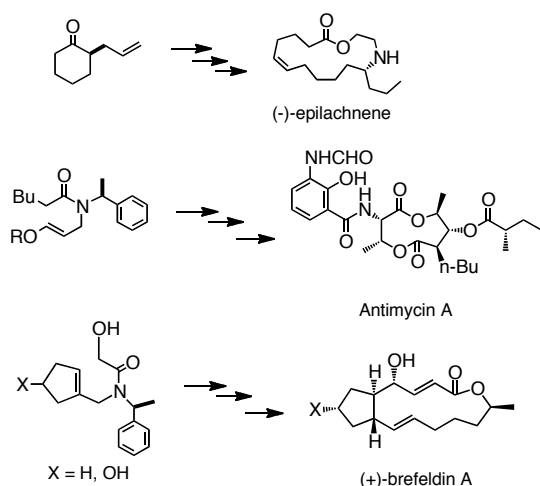


(2) Dimps 基を酸クロリドとして供給する方法を確立する。すでに Dios-Cl の合成には成功しているので、それに習い Dimps-Cl を調製する（下図）。



次いでこれらをアミンと反応させ、さらに新光延試薬を用いたアルキル化を行い、その正否を確認する。最後にスルホン基を除去する条件を確立する。このようにして確立した素反応をまとめると、新しい炭素-窒素結合形成反応が打ち立てられる（下図）。この手法により多様な光学活性アミン類を効率的に供給する方法を確立する。

(3) 応募者が開発した新反応を縦横に利用し、(-)-epilachnene, antimycin A 類, (+)-brefeldin A を合成する（下式）。



4. 研究成果

(1) 不斉分子認識を基盤とした包接錯体化により、熱力学的支配のもとにラセミの α -置換環状ケトン類を光学活性体に変換してしまう方法(デラセミ化法)の一般性を広く示すために、様々なラセミ体のカルボニル化合物をデラセミ化条件にふした。そして鎖状ケトンのデラセミ化に成功した。例えば3-ベンジル-2-ヘキサノンの場合、99% eeのS体が94%の収率で得られている。また、新規ホスト分子として、光学活性テトラフェニレン誘導体を多数合成し、それらの不斉分子認識能を評価した。

(2) 素反応開発の課題では、不斉アザクライゼン転位により、4級の不斉炭素構築法も開発できた。また温和な酸性条件下に脱保護できる新しいスルホニル基としてのDios, Dimps基を考案した。そして、Dios, Dimps基を酸クロリドとして供給する方法を確立できた。これらはアミンと効率よく反応し、さらに新光延試薬CMMP, CMBPを用いたアルキル化にも成功した。最後にスルホニル基を除去する条件も確立できた。

(3) このようにして確立した素反応を利用し、(-)-epilachnene, antimycin A類, (+)-brefeldin Cを合成できた。またアブラム

シ色素である幾つかのポリケタイドの全合成にも成功した。

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 12 件)

1. Xanthouroleuconaphin: a yellowish pigment from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* and its total synthesis. T. Nishimura, M. Horikawa, K. Yamada, A. Sogabe, T. Nishii, H. Kaku, M. Inai, M. Tanaka, S. Takahashi, T. Tsunoda,

Tetrahedron **2013**, *69*, 1808-1814.

DOI: 10.1016/j.tet.2012.12.070

2. Modified Markó's aerobic oxidation of alcohols under atmospheric pressure with air or molecular oxygen at room temperature. T. Nishii, T. Ouchi, A. Matsuda, Y. Matsubara, Y. Haraguchi, T. Kawano, H. Kaku, M. Horikawa, T. Tsunoda,

Tetrahedron Lett. **2012**, *53*, 5880-5882.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.08.095

3. A Total Synthesis of Yellowish Aphid Pigment Furanaphin through Fries Rearrangement Assisted by Boron Trifluoride-Acetic Acid Complex. T. Nishimura, T. Iwata, H. Maegawa, T. Nishii, M. Matsugasako, H. Kaku, M. Horikawa,

M. Inai, T. Tsunoda, *SYNLETT* **2012**, 1789-1792.

DOI: 10.1055/s-0031-1290429

4. Construction of an Asymmetric Quaternary Carbon via an Asymmetric Aza-Claisen Rearrangement and Its Application in the Total Synthesis of (+)- α -Cuparenone. T. Nishii, F. Miyamae, M. Yoshizuka, H. Kaku, M. Horikawa, M. Inai, T. Tsunoda,

Tetrahedron; Asymmetry **2012**, 739-741.

DOI: 10.1016/j.tetasy.2012.05.016

5. Megouraphin Glucosides: Two Yellowish Pigments from the Aphid *Megoura crassicauda*.

M. Horikawa, D. Kikuchi, T. Imai, M. Tanaka, H.

Kaku, T. Nishii, M. Inai, S. Takahashi, T. Tsunoda, *Heterocycles* **2012**, 85, 95-101.
DOI: 10.3987/COM-11-12369

6. Promotion of Asymmetric Aza-Claisen Rearrangement of *N*-Allylic Carboxamides Using Excess Base. M. Yoshizuka, T. Nishii, H. Sasaki, J. Kitakado, N. Ishigaki, S. Okugawa, H. Kaku, M. Horikawa, M. Inai, T. Tsunoda, *SYNLETT* **2011**, 2967-2970.
DOI: 10.1055/s-0031-1289899

7. Viridaphin A1 Glucoside, a Green Pigment Possessing Cytotoxic and Antibacterial Activity from the Aphid *Megoura crassicauda*. M. Horikawa, T. Hoshiyama, M. Matsuzawa, T. Shugyo, M. Tanaka, S. Suzuki, M. Sato, T. Ito, Y. Asakawa, H. Kaku, T. Nishii, M. Inai, S. Takahashi, T. Tsunoda, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 1812-1816.
DOI: 10.1021/np2001286

8. Total Synthesis of (+)-Brefeldin C Utilizing Aza-Claisen Rearrangement. M. Inai, T. Nishii, S. Mukoujima, T. Esumi, H. Kaku, K. Tominaga, H. Abe, M. Horikawa, T. Tsunoda, *SYNLETT* **2011**, 1459-1461.
DOI: 10.1055/s-0030-1260762

9. Total Synthesis of the (+)-Antimycin A Family. M. Inai, T. Nishii, A. Tanaka, H. Kaku, M. Horikawa, T. Tsunoda, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2719-2729.
DOI: 10.1002/ejoc.201100034

10. Symbiotic Bacterium Modifies Aphid Body Color. T. Tsuchida, R. Koga, M. Horikawa, T. Tsunoda, T. Maoka, S. Matsumoto, J. Simon, T. Fukatsu, *Science* **2010**, 330, 1102-1104.
DOI: 10.1126/science.1195463

11. A facile and practical method of preparing optically active α -monosubstituted cycloalkanones by thermodynamically controlled

deracemization. H. Kaku, A. Nakamaru, M. Inai, T. Nishii, M. Horikawa, T. Tsunoda, *Tetrahedron* **2010**, 66, 9450-9455.
DOI: 10.1016/j.tet.2010.09.085

12. Enantioselective Total Synthesis of (*R*)- α -Lipoic Acid: An Application of Thermodynamically Controlled Deracemization of (\pm)-2-(2-Methoxyethyl)cyclohexanone. H. Kaku, N. Okamoto, T. Nishii, M. Horikawa, T. Tsunoda, *Synthesis* **2010**, No. 17, 2931-2934.
DOI: 10.1055/s-0030-1258167

[学会発表] (計 32 件)

1. マイケル付加-脱離条件下での包接錯体化を利用した光学活性3-メトキシシクロアルカノン類の調製. 加来裕人, 新垣友梨, 山口高, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2013**, 3, 横浜.
2. 包接錯体化を基盤とした光学活性鎖状ケトン類の調製. 加来裕人, 今井崇景, 近藤梨左, 渡邊祐, 萬羽志穂, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2013**, 3, 横浜.
3. 包接錯体化を基盤とした光学活性ジ置換環状ケトン類の調製. 加来裕人, 上原李佳子, 谷由紀子, 西谷亮二, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2013**, 3, 横浜.
4. 光学活性ホスト分子によるジカルボン酸類の不斉液膜移送. 加来裕人, 大津留更, 清水雅子, 小村沙耶馨, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2013**, 3, 横浜.
5. フマロニトリル-トリメチルホスフィン系を用いる光延反応. 川田裕太, 安村麻貴, 青柳千愛, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2013**, 3, 横浜.
6. cryptolactone A及びその誘導体の合成と生物活性評価. 小栗友紀, 稲井誠, 伊藤卓也, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2013**, 3, 横浜.

7. アブラムシ (アリマキ) 色素の不思議. 堀川美津代, 角田鉄人, 第129回徳島生物学会, **2012**, 12, 徳島.
8. Fries転位を基盤としたナフトール系アブラムシ色素の合成. 西村太一, 岩田岳城, 前川弘典, 西井健, 曾我部彩香, 松々迫順雅, 稲井誠, 伊藤卓也, 鈴木真也, 島津光明, 竹林純, 八木康行, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 第38回反応と合成の進歩シンポジウム, **2012**, 11, 東京.
9. アブラムシに含まれる色素の構造と生物活性. 堀川美津代, 相部真希, 星山東燮, 松澤雅子, 修行孝典, 田中正己, 鈴木真也, 島津光明, 高橋滋, 加来裕人, 角田鉄人, 第54回天然有機化合物討論会, **2012**, 9, 東京.
10. 熱力学的支配下, 分子認識現象を利用した不斉合成法の開発. 加来裕人, 第二回有機分子構築法夏の学校 **2012**, 5, 蔵王.
11. 不斉分子認識を基盤とする光学活性2,3-及び2,5-ジ置換環状ケトン類の効率的供給法 (An Efficient Method for Preparation of Optically Active 2,3- and 2,5-Disubstituted Cyclohexanones under Asymmetric Inclusion Complexation). 加来裕人, 谷由紀子, 上原李佳子, 西谷亮二, 稲井誠, 堀川美津代, 角田鉄人, Symposium on Molecular Chirality ASIA 2012 (PP-49) **2012**, 5, 福岡.
12. Cryptolactone Aの全合成. 小栗友紀, 稲井誠, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2012**, 3, 札幌.
13. アンチマイシンA₅の全合成. 宜野座彩音, 稲井誠, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2012**, 3, 札幌.
14. 分子認識を利用した光学活性3-メトキシシクロアルカノン類の調製. 加来裕人, 新垣友梨, 山口高, 前川弘典, 稲井誠, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2012**, 3, 札幌.
15. アブラムシに含まれる色素の研究XI:セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシの高極性成分の構造, 吉井佑太, 堀川美津代, 田中正己, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2012**, 3, 札幌.
16. アブラムシ色素 Megouraphin の合成研究, 西村太一, 岩田岳城, 稲井誠, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第132年会, **2012**, 3, 札幌.
17. アブラムシ色素Xanthouroleuconaphinの全合成及び関連色素の活性試験. 西村太一, 岩田岳城, 前川弘典, 西井健, 稲井誠, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 第46回天然物化学談話会, **2011**, 7, 熱川.
18. アブラムシ色素Xanthouroleuconaphinの全合成. 西村太一, 岩田岳城, 曾我部彩香, 前川弘典, 西井健, 稲井誠, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第131年会, **2011**, 3, 静岡.
19. Wittig型光延試薬を用いたアセトニトリルの導入. 川田裕太, 青柳千愛, 稲井誠, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第131年会, **2011**, 3, 静岡.
20. セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシに含まれる赤色色素の昆虫病原菌に対する活性評価. 相部真希, 堀川美津代, 田中正己, 西井健, 稲井誠, 加来裕人, 角田鉄人, 島津光明, 日本薬学会第131年会, **2011**, 3, 静岡.
21. C-N bond forming reaction utilizing new Mitsunobu reaction. Tetsuto Tsunoda, Hiroto Kaku, Izumi Sakamoto, 2010環太平洋国際化学会議 (Pasifichem 2010), **2010**, 12, 米国ハワイ州ホノルル.
22. Thermodynamically controlled deracemization of ketones utilizing host-guest inclusion complexation. Hiroto Kaku, Takeshi Nishii, Mitsuyo Horikawa, Tetsuto Tsunoda, 2010環太平洋国際化学会議 (Pasifichem 2010), **2010**, 12, 米国ハワイ州ホノルル.

23. 反応を作り上げる楽しさ：新光延反応を確立する過程を例にして. 角田鉄人, 第3回プロセス化学 東四国フォーラムセミナー, **2010**, 11, 徳島.
24. Antimycin A類の網羅的全合成と生物活性評価, 稲井誠, 田中彩子, 宜野座彩音, 伊藤卓也, 川西賢司, 浅川義範, 西井 健, 加来裕人, 堀川美津代, 角田鉄人, 第36回反応と合成の進歩シンポジウム, **2010**, 11, 名古屋.
25. 包接錯体化を基盤とした光学活性2,3-および2,5-ジ置換シクロヘキサノンのジアステレオマー制御法, 加来裕人, 谷由紀子, 西谷亮二, 稲井誠, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 第36回反応と合成の進歩シンポジウム, **2010**, 11, 名古屋.
26. 感染性体色変化！：昆虫の体色を変える共生細菌の発見と機構の解析. 土'田努, 古賀隆一, Jean-Christophe Simon, 堀川美津代, 角田鉄人, 眞岡孝至, 松本正吾, 深津武馬, 日本進化学会第12回東京大会, **2010**, 8, 東京.
27. セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシに含まれる黄色色素xanthouroleuconaphinの構造と全合成, 西村太一, 岩田岳城, 曾我部彩香, 前川弘典, 西井健, 山田康二, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 第45回天然物化学談話会, **2010**, 7, 愛知県蒲郡.
28. Deracemization of α -Monosubstituted Acyclic Ketones using Chiral Molecular Recognition in Solid State. Hiroto Kaku, Lisa Kondo, Shiho Manba, Takeshi Nishii, Mitsuyo Horikawa, Tetsuto Tsunoda, 第6回ホストゲスト化学シンポジウム, **2010**, 6, 大阪.
29. 光学活性テトラフェニレン誘導体ホスト分子THTPによるフェネチルアルコール類の包接錯体化. 加来裕人, 御手洗彰信, 田中健太, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第130年会, **2010**, 3, 岡山.
30. 光学活性ノルボルナン誘導体ホスト分子によるジカルボン酸類の不斉液膜移送. 小村沙耶馨, 加来裕人, 清水雅子, 神原康祐, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第130年会, **2010**, 3, 岡山.
31. ペプチド鎖を有する新規光学活性テトラフェニレンホスト分子によるヒダントイン類の分子認識. 市川さやか, 加来裕人, 御手洗彰信, 田中健太, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第130年会, **2010**, 3, 岡山.
32. アブラムシ色素Xanthouroleuconaphinの合成研究. 西村太一, 岩田岳城, 曾我部彩香, 西井健, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第130年会, **2010**, 3, 岡山.
- [その他]
ホームページ等
<http://p.bunri-u.ac.jp/lab03/HINKA/HOME.html>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
角田 鉄人 (TSUNODA TETSUTO)
徳島文理大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：00172049
- (2) 研究分担者
堀川 美津代 (HORIKAWA MITSUYO)
徳島文理大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号：50148772
加来 裕人 (KAKU HIROTO)
徳島文理大学・大学院薬学研究科・講師
研究者番号：90299339