

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24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22780102

研究課題名（和文）

多置換シクロブタン骨格の構築を基盤としたシスト線虫孵化促進天然物の合成研究

研究課題名（英文）

Synthetic study on bioactive natural product, causing hatching phenomenon toward potatoCyst nematodes, by construction of highly-substituted cyclobutane skeleton.

研究代表者

安立 昌篤 (ADACHI MASAATSU)

名古屋大学・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、生理活性の詳細が明らかにされていない植物由来希少天然有機化合物ソラノエクレピン A に着目して、構造と活性発現の関係を明らかにするための合成的基盤の確立を検討した。エポキシドを利用した独自のシクロブタン合成法を行った結果、トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカンの合成研究に於ける中間体から、新規環拡大反応によるヘキサヒドロアズレン骨格の構築法を見出した。また、ソラノエクレピン A の左側部分に相当するオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の合成にも成功した。

研究成果の概要（英文）：

Synthesis of solanoeclepin A, the most active hatching agent of potato cyst nematode isolated from hydroponic potato cultures was examined not only for the chemical supply of solanoeclepin A but also for the structure-activity relationship study. As a result, the new ring expansion reaction was discovered for the synthesis of a chiral hexahydroazulene skeleton possessing an angular methyl group. Furthermore, synthesis of oxabicyclo skeleton, corresponding to the left-hand nucleus, was also achieved.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物有機化学

キーワード：天然物化学、有機化学、合成化学

1. 研究開始当初の背景

ソラノエクレピン A は、1986年 Mulder らによってジャガイモ水耕栽培液からジャガイモシスト線虫に対する強力な孵化活性を持つ化合物として単離され、1999年 Schenk らによりその相対構造が X 線結晶構造解析

によって決定された。しかし、ソラノエクレピン A は天然から極微量しか得ることができないため、詳細な生理活性や PCN の特異な生態機能に関する研究は現在も進展していない。また、水溶性の低いソラノエクレピン A がシスト線虫孵化促進活性の本体であることには疑問の余地があり、孵化機構解明のた

めには化学合成によるソラノエクレピン A の量的供給が必要不可欠であった。

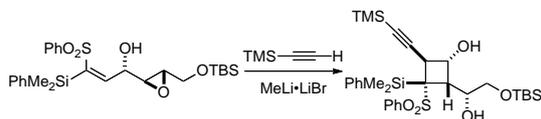
2. 研究の目的

本研究では、生理活性の詳細が明らかにされていないソラノエクレピン A に着目し、高度に歪んだシクロブタン骨格の効率的な合成法の開発ならびにソラノエクレピン A の合成を目的とした。その際、官能基化されたシクロブタンを持つ多環性天然物にも適用可能なシクロブタン合成法の確立を同時に、ソラノエクレピン A の特異なシクロブタン構造と活性発現の関係を明らかにするための合成的基盤の形成を目指した。

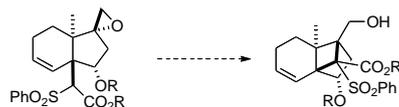
特に、三員環から七員環までの全ての炭素環から構成されたソラノエクレピン A の右側部分は、シクロブタンを含むトリシクロ [5.2.1.0^{1,6}]デカン構造からなり、生理活性発現に必須であると考えられている。しかし、連続する不斉四級炭素を含み高度に歪んだシクロブタンから構成されるトリシクロデカン構造の合成は極めてチャレンジングであった。そこで、ソラノエクレピン A の合成において最も困難であるシクロブタン骨格の合成に焦点を絞り、研究を展開してきた。本研究では、独自に開発したスルホンカルバアニオンとエポキシドによるシクロブタン合成法を基盤として、高度に歪んだシクロブタンを含むトリシクロデカンの構築法を重点的に検討し方法論を確立した後、ソラノエクレピン A の合成を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

我々は汎用性の高いシクロブタン構築法の開発を目指し、ヘテロ共役付加反応を活用した新規シクロブタン合成法について研究を行ってきた。エポキシド持つアリルアルコールに対して求核試薬を作用させると、付加反応とスルホンカルバアニオンによるエポキシド開環反応が連続的に進行し、多官能基化されたシクロブタンを高収率・高立体選択的に合成することに成功している。

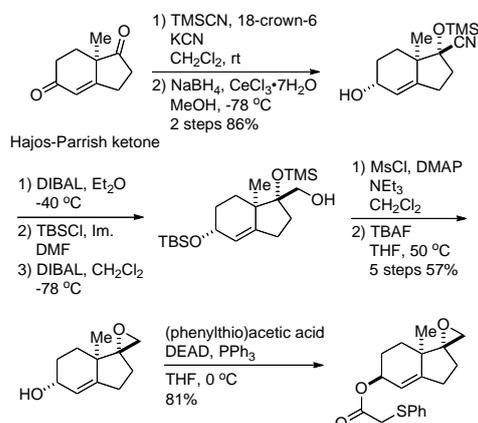


そこで、本構築法をソラノエクレピン A の右側部位の合成に応用し、スルホンカルバアニオンとエポキシドの反応性を生かした基質を設計することで、多置換化されたシクロブタンの合成が可能になると同時に、トリシクロ [5.2.1.0^{1,6}]デカン構造の全炭素骨格を一挙に合成する計画を立案した。

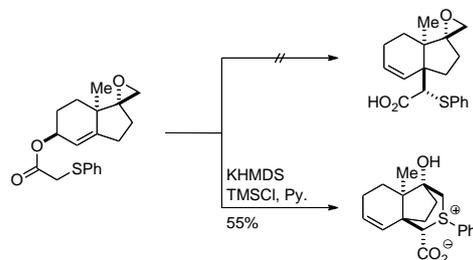


4. 研究成果

光学活性な Hajos-Parrish ケトンに対して、エポキシド構築の足がかりとなるニトリル基を立体選択的に導入し、Luche 還元によりアリルアルコールを得た。ニトリル基を還元してアルデヒドとした後、TBS 基によるアリルアルコールの保護と DIBAL 還元によってアルコールを合成した。一級水酸基をメシル化した後、TBAF を作用させることでシリル基の脱保護とエポキシドの形成が連続的に進行して、アリルアルコールが得られた。フェニルチオ酢酸を用いた Mitsunobu 反応を行うことで、エステルが良好な収率で得られた。

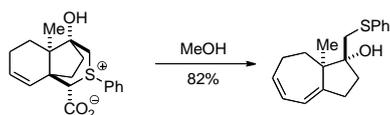


一般的な Ireland-Claisen 転位反応条件では、複雑な混合物を与えるのみであった。種々の条件を検討した結果、過剰量の TMSCl とピリジン存在下で KHMDS を作用させたところ、興味深いことに得られた生成物は望む転位体ではなく、双性イオン化合物が単一の生成物として得られた。



驚くべきことに、得られた双性イオン化合物をメタノール中で加熱すると、速やかに環拡大反応が進行し、シクロペンタジエンが収

率 82% で得られた。



次に、短行程での合成可能なシクロブタン合成法として、分子内[2+2]付加環化反応によるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築を検討した。その際、シクロヘキセン誘導体とアルデヒドから容易に調整可能なカルボン酸に対して、ケテン中間体を經由した熱的分子内[2+2]付加環化反応の最適化を行った。カルボン酸を酸クロリドに変換した後、種々の溶媒や添加剤を組み合わせることで反応を検討したが、望むトリシクロデカンは全く得られなかった。また、混合酸無水物を利用した環化反応も同様の結果を与えるのみであった。一方、Mukaiyama 試薬を用いてカルボン酸を活性化させた後加熱を行ったところ、予想通りケテン中間体が生成し、興味深いことに得られた生成物は望む[2+2]付加環化によるトリシクロデカンではなく、二環性化合物およびスピロ化合物であった。

さらに、ソラノエクレピン A の左側部分に相当するオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成を検討した。光学活性な D-パントラクトンに対して立体選択的な側鎖の伸長と Wittig 反応によって、不飽和エステルを合成した。その後、ラジカル環化と続く酸処理によって環化体を良好な収率で得た。ヨードエーテル化反応と官能基変換によって、望むオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築法を確立した。

以上のように、本研究ではソラノエクレピン A の右側部分に相当するシクロブタンを含むトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格および左側部分に相当するオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の合成法の確立を目的として研究を行った。その際、ソラノエクレピン A の右側部分であるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカンの合成研究に於ける中間体から、ヘキサヒドロアズレンが合成できることを見出した。本反応は、スルホニウムイオンの反応性を利用した、六員環から七員環への新規な環拡大反応であり、アズレン型セスキテルペンに共通のビシクロ[5.3.0]デカン骨格の構築が可能になった。また、光学活性な基質から短段階で双性イオン化合物が合成できることから、角間位にメチル基を持つ pseudoguaiane 型のセスキテルペン天然物の合成に有用である。また、ラジカル環化とヨードエーテル化反応によって、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の効率的な合成法の確立にも成功した。

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 5 件)

1. Komada, T.; Adachi, M.; Nishikawa, T. A Concise Synthesis of a Highly Strained Cyclobutane in Solanoclepin A by Radical Cyclization. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 287-289. (査読有) DOI:10.1246/cl.2012.287
2. Adachi, M.; Higuchi, K.; Thasana, N.; Yamada, H.; Nishikawa, T. Stereocontrolled Synthesis of an Indole Moiety of Suspendole and Stereochemical Assignment of the Side Chain. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 114-117. (査読有) DOI: 10.1021/ol202895u
3. Adachi, M.; Yamada, H.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Total Synthesis of Polygalolide A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6532-6535. (査読有) DOI: 10.1021/ol2028256
4. Adachi, M.; Komada, T.; Nishikawa, T. A New Ring Expansion for a Chiral Hexahydroazulene Skeleton Possessing an Angular Methyl Group. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6942-6945. (査読有) DOI: 10.1021/jo201153h
5. 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) DOI: 10.1246/bcsj.20090223

[学会発表] (計 3 3 件)

1. 樋口恵子、安立昌篤、Nopporn Thasana、西川俊夫：インドールアルカロイド Suspendole 芳香環部分の合成研究と立体化学の決定。日本農芸化学会 2012 年度大会 (京都) 2012.3.22-2012.3.26.
2. 所 聖太、安立昌篤、磯部 稔、西川 俊夫：8-デオキシテトロドトキシンの立体制御合成。日本農芸化学会 2012 年度大会 (京都) 2012.3.22-2012.3.26.
3. 榊原 良、安立昌篤、西川俊夫：テトロドトキシンの合成研究。日本農芸化学会 2012 年度大会

- (京都) 2012.3.22-2012.3.26.
- 山田ひと美、安立昌篤、西川俊夫：植物毒素 Tagetitoxin の合成研究。日本農芸化学会 2012 年度大会 (京都) 2012.3.22-2012.3.26.
 - 駒田武馬、安立昌篤、西川俊夫：ソラノエクレピン A 右側部分の合成研究。日本農芸化学会 2012 年度大会 (京都) 2012.3.22-2012.3.26.
 - Masaatsu Adachi, Total Synthesis of Polygalolide A, Isolated from a Medicinal Plant. The 1st Nagoya Symposium on Green Synthesis & Catalysis (Nagoya, Japan) 2012.3.13.
 - Masaatsu Adachi, Hitomi Yamada, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. Total Synthesis of Polygalolide A. The 6th International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-6), The 2nd New phase International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (Hong Kong, P. R. China) 2011.12.11-2011.12.15.
 - 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：薬用植物由来の多環性化合物ポリガロリドAの化学合成。2011年度名古屋大学若手女性研究者サイエンスフォーラム (名古屋) 2011.11.29.
 - 榊原 良、安立昌篤、佐竹佳樹、磯部 稔、西川俊夫：テトロドトキシンおよびチリキトキシンの合成研究。第100回有機合成シンポジウム (東京) 2011.11.10-2011.11.11.
 - 樋口恵子、Nopporn Thasana、杉野公美、安立昌篤、中崎敦夫、西川俊夫：インドールアルカロイド Sespendole 芳香族部分の合成研究。第42回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (長野) 2011.11.5-2011.11.6.
 - 所 聖太、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：8-デオキシテトロドトキシンの立体制御合成。第42回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (長野) 2011.11.5-2011.11.6.
 - 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：Total Synthesis of Polygalolide A. 名古屋大学グローバル COE 「システム生命科学の展開：生命機能の設計」 第5回リトリート Keep Our Scientific Interaction Alive～科学で交流し続けよう～ (長浜) 2011.9.5-2011.9.6.
 - 安立昌篤、榊原 良、佐竹佳樹、磯部 稔、西川俊夫：Total Synthesis of 5,6,11-Trideoxytetrodotoxin. 名古屋大学グローバル COE 「システム生命科学の展開：生命機能の設計」 第5回リトリート Keep Our Scientific Interaction Alive～科学で交流し続けよう～ (長浜) 2011.9.5-2011.9.6.
 - 所 聖太、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：8-デオキシテトロドトキシンの合成研究。第46回天然化学談話会 (熱川) 2011.7.7-2011.7.9.
 - 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：分子内 C-グリコシル化反応を利用したポリガロリドAの全合成。第46回天然化学談話会 (熱川) 2011.7.7-2011.7.9.
 - 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：薬用植物由来の多環性天然物 polygalolide A の全合成。第9回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京) 2011.5.27-2011.5.28.
 - 榊原 良、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：5,6,11-トリデオキシテトロドトキシンの全合成。日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都) 2011.3.26-2011.3.28.
 - 鳥居真衣、安立昌篤、西川俊夫：ソラノエクレピン A 左側部分の合成研究。日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都) 2011.3.26-2011.3.28.
 - 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：分子内 C-グリコシル化反応を利用した Polygalolide A の全合成。日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都) 2011.3.26-2011.3.28.
 - Hitomi Yamada, Masaatsu Adachi, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. Total Synthesis of Polygalolide A by Intramolecular C-Glycosylation. Nagoya University Global COE-RCMS International Symposium on Organic Chemistry and 7th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture (Nagoya, Japan) 2011.3.17.
 - Hitomi Yamada, Masaatsu Adachi, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. A New Synthetic Approach to Oxabicyclo[3.2.1]octene Skeleton by Intramolecular C-Glycosylation. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM

- 2010) (Honolulu, U.S.A.)
2010.12.15-2010.12.20.
22. Takema Komada, Masaatsu Adachi, Toshio Nishikawa. Synthetic Studies on Solanoclepin A, a Substance Causing Hatching Phenomenon Toward Potato Cyst Nematodes. The 9th NRCT-JSPS Joint Seminar 2010 "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Furture Collaboration" (Bangkok, Thailand) 2010.12.8-2010.12.9.
23. Masaatsu Adachi, Hitomi Yamada, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. Synthetic Studies on Polygalolides Isolated from a Medicinal Plant. The 9th NRCT-JSPS Joint Seminar 2010 "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Furture Collaboration" (Bangkok, Thailand) 2010.12.8-2010.12.9.
24. Toshio Nishikawa, Kumi Sugino, Atsuo Nakazaki, Keiko Higuchi, Masaatsu Adachi, Nopporn Thasana, Minoru Isobe. Synthetic Studies on Biologically Active Natural Products. The 9th NRCT-JSPS Joint Seminar 2010 "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Furture Collaboration" (Bangkok, Thailand) 2010.12.8-2010.12.9.
25. Toshio Nishikawa, Masaatsu Adachi, Ryo Sakakibara, Yoshiki Satake, Minoru Isobe. Multi-functionality of *N*-Trichloroacetyl Group Developed in the Synthesis of Tetrodotoxin and its Analogues. The 5th International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-5), The 1st New phase International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (Hsinchu, Taiwan) 2010.11.7-2010.11.11.
26. Masaatsu Adachi, Hitomi Yamada, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. Total Synthesis of Polygalolide A. The Pre-Symposium of 5th International Conference on Organic Chemistry in Asia (Kaohsiung, Taiwan) 2010.11.5-2010.11.7.
27. 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。日本農芸化学会中部支部第159回例会（名古屋）2010.10.30.
28. 駒田武馬、安立昌篤、西川俊夫：Synthetic Studies on Solanoclepin A, Causing Hatching Phenomenon Toward Potato Cyst Nematodes. 名古屋大学グローバルCOE「システム生命科学の展開：生命機能の設計」第4回リトリート『Labo-Net』（豊橋）2010.9.14-2010.9.15.
29. 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：分子内 C-グリコシル化反応を利用した polygalolide 類の合成研究。第52回天然有機化合物討論会（静岡）2010.9.29-2010.10.1.
30. 安立昌篤、山田ひと美、磯部 稔、西川俊夫：新規グリコシル化反応を利用した Polygalolide 類の合成研究。糖鎖科学名古屋拠点 第8回「若手の力」フォーラム（名古屋）2010.9.6.
31. 榊原 良、佐竹佳樹、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：5,6,11-トリデオキシテトロドトキシンの全合成。第45回天然物化学談話会（蒲郡）2010.7.6-2010.7.8.
32. 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：薬用植物由来の多環性天然物ポリガロリドの合成研究。第45回天然物化学談話会（蒲郡）2010.7.6-2010.7.8.
33. 安立昌篤：Synthetic Studies on Polygalolides. 第1回有機分子構築法夏の勉強会（仙台）2010.5.22-2010.5.23.
- [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