

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 5 月 24 日現在

機関番号：23903
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22790016
 研究課題名（和文） 新規カスケード反応を基盤とする複雑な分子構造を持つ天然物の全合成研究
 研究課題名（英文） Synthetic study of natural products with complex structures using a cascade reaction
 研究代表者
 加藤 信樹（KATO NOBUKI）
 名古屋市立大学・大学院薬学研究科・助教
 研究者番号：50400221

研究成果の概要（和文）：

単純な直鎖状の分子構造から σ -キノジメタンの生成、 6π -電子環状反応、続く分子内 Diels-Alder 反応を経て tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 構造へと変換するカスケード反応の開発を試みた。ところが、目的の化合物は得られず反応途中に望まない 8π 電子環状反応が進行した 8 員環化合物が得られた。しかしながら 8 員環生成物は有機合成化学的に有用な分子構造であり、この反応も有用な反応である。種々検討の結果、8 員環化合物の収率を向上させることができた。

研究成果の概要（英文）：

Construction of tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane structure using a cascade reaction including a formation of σ -quinodimethane, 6π electrocyclization and intramolecular Diels-Alder reaction was attempted. Although the desired reaction did not proceed, an useful 8-membered ring construction reaction was discovered.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 2011 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

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：有機反応学

1. 研究開始当初の背景

有機合成において、中間体を単離することなく、途中で反応剤を加えず、同一の反応条件で異なる反応を連続的に行う反応をカスケード反応と呼ぶ。カスケード反応は、複数の反応を 1 段階で行うために工程数が短縮

でき、中間体の単離・精製に関する手間やコストを削減できる。古くから世界中の化学者により研究・開発が盛んに行われているが、反応設計が難しく、効率的なカスケード反応の開発は今なお挑戦的なテーマである。申請者は、常々この魅力あるカスケード反応を開

発、それを用いた有用な生理活性物質の効率的な合成法を確立し、有用な生理活性物質を安価で大量に供給することで社会に貢献したいと考えていた。そんなある日、Salvileucalin B (**1**)という化合物の単離・構造決定ならびに生合成仮説についての論文を目にした。

Salvileucalin B (**1**)は、2008年、竹谷らにより *Salvia leucantha* から単離、構造決定された強力な抗腫瘍性を持つ Neoclerodane 系ジテルペンであり、小分子ながら、3つの不斉4級炭素から構成されるシクロプロパン環を有する複雑な tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 骨格を持っている (Figure 1)。申請者は、この構造を見た瞬間に、この複雑な骨格を Scheme 1 のようなカスケード反応により構築できるので

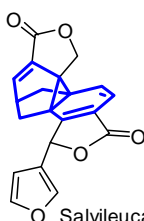
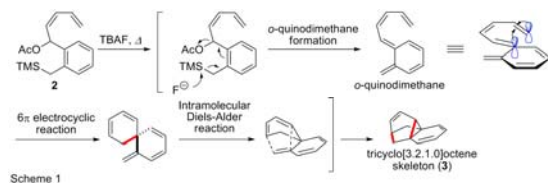


Figure 1

はないかと考えた。それは、化合物 **2** のような分子構造から *o*-キノジメタンの生成、6 π -電子環状反応、続く分子内 Diels-Alder 反応という3つの反応の組み合わせで tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 骨格(**3**)を構築するというものである。最後の分子内 Diels-Alder 反応については、Salvileucalin B (**1**)の生合成仮説をヒントにしている(Scheme 1)。



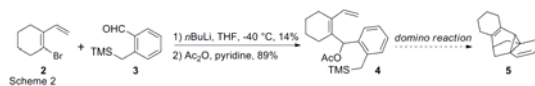
2. 研究の目的

本研究は、単純な直鎖状の分子構造から *o*-キノジメタンの生成、6 π -電子環状反応、続く分子内 Diels-Alder 反応を経て複雑な tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 構造へとわずか1段階で変換するカスケード反応を開発し、そ

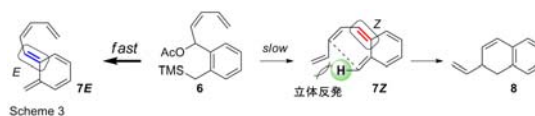
の反応を鍵段階とした抗腫瘍性物質 Salvileucalin B の効率的な合成法を確立することを目的とする。カスケード反応により得られる tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 骨格は、有用な生理活性天然物の部分構造や生理活性物質の合成中間体に多くみられることから本研究の手法はそれらの新たな合成法としての展開も期待できる。

3. 研究の方法

カスケード反応を検討するにあたり、まずはモデル化合物を用いて条件検討を行った。(Scheme 2)。

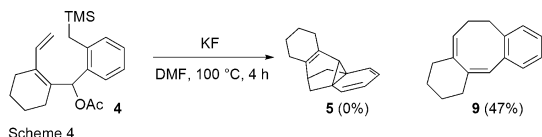


カスケード反応の際に起こり得る問題点として、Scheme 3 の **6** のような構造から *o*-キノジメタン形成の際、**7E** 型の構造のみならず枠で囲んだ二重結合の幾何異性が異なる **7Z** 型構造が生じ、望まない 6 π -電子環状反応が進行して **8** 型の生成物を与えることが考えられる。しかし、*o*-キノジメタン形成の際、**7Z** 型構造では下図のような立体反発があるため望む **7E** 型構造が優先して生成すると予想した。しかし、**7Z** 型構造が生成して **8** 型の生成物を与えるようであればエキソ二重結合の水素をラジカル反応などで除去可能なハロゲンに変えることで立体反発を増大させて二重結合の幾何異性を制御する。また、ポリオレフィン構造ゆえに紙面で見ると、様々な位置での電子環状反応が進行するように見えるが、分子モデルを組み立てる限り、望む反応点のみが接近し得る。ゆえに、望む 6 π -電子環状反応が優先して進行すると予想した。



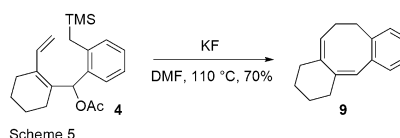
4. 研究成果

申請者は単純な直鎖状の分子骨格から tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 骨格へと1段階で変換する新規カスケード反応の開発を試みた。フッ化カリウムを用いてカスケード反応を試みたところ、オルトキノジメタンの生成の後、望む 6 π 電子環状反応ではなく望まない 8 π 電子環状が進行してしまい、8員環生成物 **9** が得られた (Scheme 4)。



反応温度や溶媒、反応溶液の濃度など種々反応条件の検討を行ったが、8 π 電子環状反応を抑制することは出来ずカスケード反応による tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 骨格構築を断念した。カスケード反応による tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 骨格の構築は達成できなかったが、歪んだ tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 骨格を分子内 Diels-Alder 反応により構築することは有機合成化学上意義深い。分子内 Diels-Alder 反応による tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane 骨格構築法の開発ならびにそれを用いた抗腫瘍性物質 Salvileucalin B の全合成を現在検討中である。

また、本来目的とはしていなかった 8員環形成反応も合成化学上有用な反応といえる。生理活性天然物の中には、6-8-6 や 6-8-5 員環のような三環性構造を持つものが存在する。このような分子の合成に本反応は有効であると考え、8員環形成反応についても検討を行った。種々検討した結果、DMF を反応溶媒、反応温度 110 $^{\circ}$ C、フッ素源としてフッ化カリウムを用いることで収率を 70% まで向上させることができた。現在、更なる収率向上をめざし、脱離基などの検討を行っている (Scheme 5)。



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 Yoshiyuki Manabe, Makoto Mukai, Satoko Ito, Nobuki Kato, Minoru Ueda, FLAG Tagging by CuAAC and Nano-gram Scale Purification of the Target Protein for Bioactive Metabolite Concerning Circadian Rhythmic Leaf Movement of Leguminosae, *Chem. Commun.* **2010**, 469-471.
- ② Naoki Umezawa, Nobuyoshi Matsumoto, Shinsuke Iwama, Nobuki Kato, Tsunehiko Higuchi, Facile synthesis of peptide-porphyrin conjugates: Towards artificial catalase, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 6340-6350.
- ③ Naoki Umezawa, Yuka Noro, Kazuhiro Ukai, Nobuki Kato, Tsunehiko Higuchi, Photocontrol of Peptide Function: Backbone Cyclization Strategy with Photocleavable Amino Acid, *ChemBioChem* **2011**, *12* 1694-1698.

[学会発表] (計 26 件)

- ① 田口知世, 加藤信樹, 梅澤直樹, 樋口恒彦, Salvileucalin B の合成研究、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2010、2010 年、11 月 28 日 (静岡)
- ② 浜口雄, 加藤信樹, 梅澤直樹, 樋口恒彦, ルテニウムポルフィリンの触媒するエーテル類の効率的酸化、日本病院薬剤師会

東海ブロック・日本薬学会東海支部合同
学術大会 2010、2010 年、11 月 28 日（静
岡）

- ③ 浜口雄、加藤信樹、梅澤直樹、樋口恒彦、
ルテニウムポルフィリンーピリジンN-オ
キシド系によるエーテル類の効率的酸化
反応、第 43 回酸化反応討論会、2010 年、
11 月 13 日（東京）
- ④ 浜口雄、加藤信樹、梅澤直樹、樋口恒彦
ルテニウムポルフィリンーピリジンN-
オキシド系による環状エーテル類の効率
的酸化反応、日本薬学会第 131 年会、
2011 年 3 月 29 日（静岡）
- ⑤ 則武幸延、加藤信樹、梅澤直樹、樋口恒
彦、酵素の触媒機構を考慮した効率的活
性酸素消去化合物の開発、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 18 日（京都）

他 21 件

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：抗マラリア活性化化合物及び抗マラリア
薬

発明者：樋口恒彦，梅澤直樹，加藤信樹

権利者：公立大学法人名古屋市立大学

種類：

番号：特願 2010-198651

出願年月日：平成 22 年 9 月 6 日

国内外の別：国内

○取得状況（計 1 件）

名称：Preparation of aminoquinoline compounds

as antimalarial agents

発明者：Higuchi, Tsunehiko; Umezawa, Naoki;

Kato, Nobuki

権利者：公立大学法人名古屋市立大学

種類：

番号：WO 2012032952

取得年月日：平成 24 年 3 月 15 日

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ysk/main/main.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 信樹 (KATO NOBUKI)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：50400221

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：