

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24580161

研究課題名(和文) 高度に歪んだ架橋型多環性骨格構築法の開発と植物寄生性線虫孵化促進化合物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study on a highly-substituted cyclic ring system including cyclobutane and a bioactive natural product causing hatching phenomenon toward potato cyst nematodes

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

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。光学活性なHajos-Parrishケトンから四段階で合成したアルデヒドに対して、SmI₂によるラジカル環化反応を行った結果、望むトリシクロデカンを良好な収率で合成することに成功した。これによって、ラジカル環化によるシクロブタンの構築を鍵反応とする独自の合成法を見出すことができ、高度に歪んだシクロブタンを持つトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築法を確立した。

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, we have demonstrated the power of 4-exo-trig radical cyclization for construction of the highly strained cyclobutane found in solanoeclepin A. Since the substrate is readily prepared from Hajos-Parrish ketone, samarium(II)-mediated 4-exo-trig radical cyclization could provide one of the most straightforward accessible routes to the tricyclo[5.2.1.0^{1,6}]decane skeleton of solanoeclepin A.

研究分野：農学

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

本研究では、農害虫であるジャガイモシスト線虫の孵化機構において重要な因子であり、高度に歪んだシクロブタン骨格を含むソラノエクレピン A の化学合成を目的としている。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、さらに 1999年 Schenk らにより X 線結晶構造解析によって決定された。このようなジャガイモシスト線虫に対する強力な孵化活性を利用して、宿主であるジャガイモが存在しない時期にソラノエクレピン A を利用してシスト線虫を孵化させ、駆除する方法には大きな期待が寄せられている。しかし、天然から極微量しか得ることができないため、詳細な生理活性やジャガイモシスト線虫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る。そのため、化学合成によりソラノエクレピン A を合成して、孵化機構解明のための量的供給が必要不可欠であった。

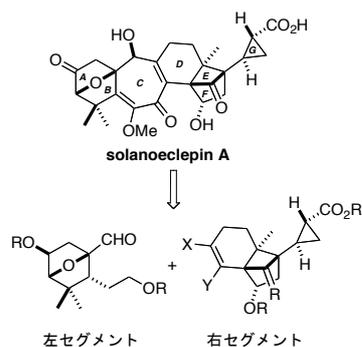
2. 研究の目的

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 に着目して、高度に歪んだシクロブタン骨格の構築法の開発とソラノエクレピン A の合成研究を行う。この研究では、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性を明らかにするための基盤を目的とした。

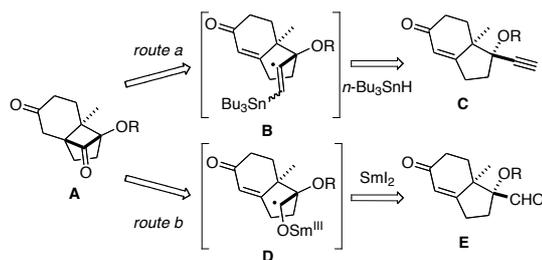
ソラノエクレピン A は三員環から七員環までの全ての炭素環から構成された非常に特異な化学構造を有している。特に、生理活性発現に必須であると考えられる右側部分は、連続する不斉四級炭素を含み高度に歪んだシクロブタンからなるトリシクロ [5.2.1.0^{1,6}]デカン構造であるため、その合成は極めてチャレンジングである。そこで本研究では、ソラノエクレピン A とその類縁体の効率的合成を可能にするため、ソラノエクレピン A の左右セグメントを個別に合成し、それを C 環で連結するという収束的な合成ルートを開発する。また、ラジカル環化を鍵反応として高度に歪んだシクロブタンを含むトリシクロデカン骨格を単工程で合成することを目的とした。

3. 研究の方法

ソラノエクレピン A は、合成の最終段階で七員環部位 (C 環) を構築することとし、鍵中間体である左右セグメントから合成する計画を立案した。

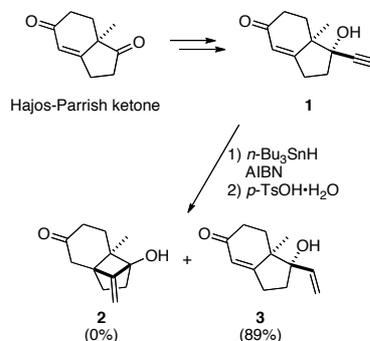


右セグメントに相当するシクロブタンを含むトリシクロ [5.2.1.0^{1,6}]デカンを合成するため、ラジカル環化反応を利用した合成法を計画した。モデル化合物としてトリシクロデカン A を設計し、二つのラジカル環化によるシクロブタン構築を鍵反応とする独自の合成を立案した。すなわち、ルート a では Bu₃SnH とアセチレン C から発生可能なビニルラジカル中間体 B を用いた環化反応によって、トリシクロデカン A を合成する。ルート b では、SmI₂ とアルデヒド E から生成するケチルラジカル中間体 D を用いた環化反応によって合成する。



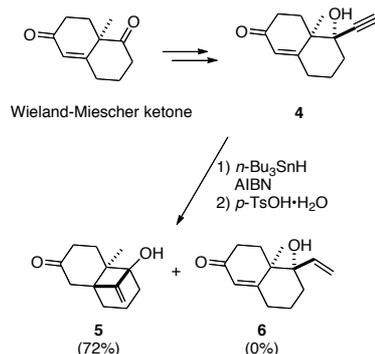
4. 研究成果

Hajos-Parrish ケトンから二段階で合成したアセチレン 1 に対して、*n*-Bu₃SnH と AIBN を用いたラジカル環化を行ったところ、環化反応は全く進行せず望むトリシクロデカン 2 は全く得られず、オレフィン 3 が得られるのみであった。

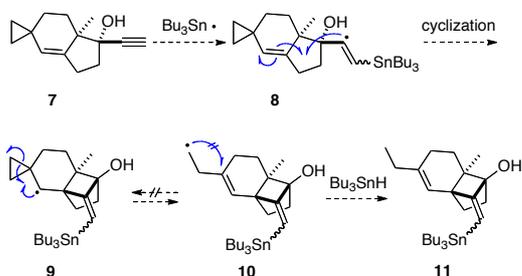


ラジカル環化反応に関する研究において、アセチレンとスズラジカルから生成するビニルラジカルを用いたシクロブタンの合成例はこれまで報告がない。そこで、このラジカル環化反応を詳細に検討することとした。

その際、ビスクロデカン **4** を用いて環化反応を行った。ビスクロデカン **4** は、Wieland-Miescher ケトンに対するトリメチルシリルアセチリドの付加と TMS 基の除去によって合成した。合成したビスクロデカン **4** に対して、*n*-Bu₃SnH と AIBN 存在下で加熱還流した後、*p*-TsOH・H₂O を用いたプロト脱スタニル化を行った。その結果、シクロブタンの環化が進行したトリシクロウンデカン **5** を得ることに成功し、オレフィン **6** は全く得られなかった。特に、溶媒として *t*-BuOH を用いた場合、良好な収率でトリシクロウンデカン **5** を合成できることを見出した。

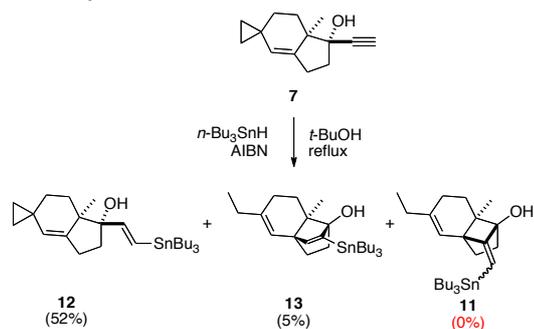


このような対照的な結果となった理由として、トリシクロウンデカン **5** がトリシクロデカン **2** に比べ環歪みが小さいことが挙げられる。また、一旦環化したシクロブタンがその歪みゆえに開環してしまう可能性を考えた。ラジカル環化反応における可逆性の有無を明らかにするために、ビニルシクロプロパン **7** を用いたラジカル環化反応を行うことにした。すなわち、Bu₃Sn ラジカルと **7** から生成するビニルラジカル **8** が、ビニルシクロプロパンへ共役付加すると、シクロプロピルラジカル **9** が形成する。このラジカル中間体は不可逆的な反応として隣接するシクロプロパンを開環させ、アルキルラジカル **10** が生成する。そのため、シクロブタン環化が進行すれば、**10** がスズヒドリドの水素を引抜いたシクロブタン **11** が得られるはずである。これによって、シクロブタンの開環の有無を明らかにすることができると考えた。



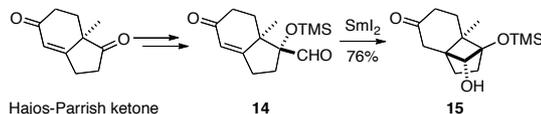
別途合成した得られたビニルシクロプロパン **7** を用いて、実際にラジカル環化反応を試みた。*n*-Bu₃SnH と AIBN 存在下で加熱還流したところ、ビニルスタナン **12** (52%) とシクロヘキセン **13** (5%) が得られたが、シクロブタン **11** の生成は全く確認できな

かった。

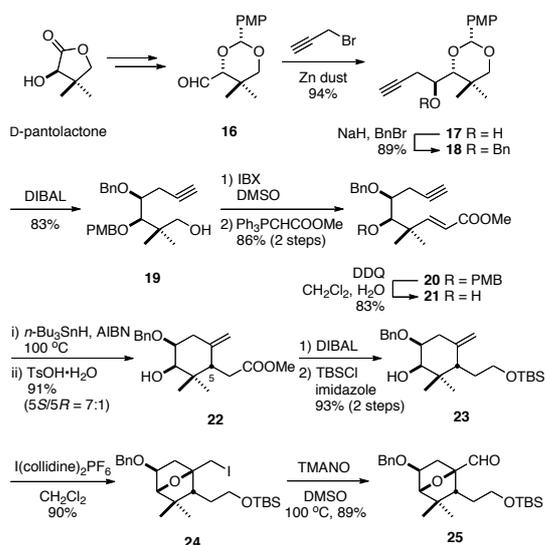


以上の結果から、ビスクロノナン **1** を用いたラジカル環化反応によってシクロブタンを得ることができなかった理由は、環化反応の可逆性による開環ではなく、4-*exo* 環化反応そのものが進行しないためと明らかになった。また、環化反応が進行しない理由は、ビニルラジカル中間体の反応遷移状態における Bu₃Sn 基の立体障害と五員環の歪みによって、反応点が接近できないためと考えた。

次にルート b を検討した。光学活性な Hajos-Parrish ケトンから四段階で合成したアルデヒド **14** に対して、SmI₂ でケチニルラジカルを発生させたところ速やかに環化反応が進行して、望むトリシクロデカン **15** を 76% の収率で合成することに成功した。これによって、ラジカル環化によるシクロブタンの構築を鍵反応とする独自の合成法を見出すことができ、高度に歪んだシクロブタンを持つトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築法を確立した (*Chem. Lett.* **2012**, *41*, 287-289)。



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]ヘプタンの合成法は既に確立している。すなわち、D-pantolactone から三段階で得られる既知のアルデヒド **16** に対して、立体選択的なプロパルギル化反応を行い、アルコール **17** を合成した。水酸基をベンジル化した後、DIBALH を用いてベンジリデンアセタールを位置選択的に開裂して、アルコール **18** を得た。続いて酸化と Wittig 反応によって側鎖を伸長し、不飽和エステル **21** へと誘導した。Bu₃SnH と AIBN を用いたラジカル環化反応を行った後、酸性条件下でプロト脱スタニル化を行い、環化体 **22** を良好な収率で得た。アルコールへと誘導した後、ジクロロメタン中 I(collidine)₂PF₆ によるヨードエーテル化を行うことで、望むオキサビシクロ **24** を高収率で合成した。続いて、DMSO 中トリメチルアミン *N*-オキシドを作用させることで、アルデヒド **25** へと変換した。



今後は、確立したトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築法に基づき、水酸基とシクロプロパン側鎖の導入を経て官能基化された右セグメントを合成する。さらに、左セグメントに相当するアルデヒド **25** とのカップリングと7員環構築によって、ソラノエクレピン A の合成を行う予定である。

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おいて、ラジカル環化反応を用いたシクロブタンの合成を検討した。その結果、光学活性な Hajos-Parrish ケトンから四段階で合成したアルデヒドに対して、SmI₂ を用いたラジカル環化反応を行ったところ、望むトリシクロデカンを高収率で合成することに成功した。これらのラジカル環化反応によるシクロブタン合成法は、ソラノエクレピン A 右側部分のトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築だけでなく、他の天然物合成にも応用可能である。

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 13 件)

1. 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
2. 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

3. Adachi, M.; Imazu, T.; Isobe, M.; Nishikawa, T. An Improved Synthesis of (-)-5,11-Dideoxytetrodotoxin. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1699-1705. (査読有) DOI: 10.1021/jo302773f
4. Yamada, H.; Adachi, M.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Stereocontrolled Total Synthesis of Polygalolide A. *Chem. Asian. J.* **2013**, *8*, 1428-1435. (査読有) DOI: 10.1002/asia.201300362
5. Yotsu-Yamashita, M.; Abe, Y.; Kudo, Y.; Ritson-Williams, R.; Paul, V. J.; Konoki, K.; Cho, Y.; Adachi, M.; Imazu, T.; Nishikawa, T.; Isobe, M. First Identification of 5,11-Dideoxytetrodotoxin in Marine Animals, and Characterization of Major Fragment Ions of Tetrodotoxin and Its Analogs by High Resolution ESI-MS/MS. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 2799-2813. (査読有) DOI: 10.3390/md11082799
6. Yamada, H.; Adachi, M.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Stereocontrolled Synthesis of the Oxathiabicyclo[3.3.1]nonane Core Structure of Tagetitoxin. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11221-11223. (査読有) DOI: 10.1039/C3CC46949B
7. Adachi, M.; Imazu, T.; Sakakibara, R.; Satake, Y.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Total Synthesis of Chiriquitoxin, an Analogue of Tetrodotoxin Isolated from the Skin of a Dart Frog. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1247-1251. (査読有) DOI: 10.1002/chem.201304110
8. Satake, Y.; Adachi, M.; Tokoro, S.; Yotsu-Yamashita, M.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Synthesis of 5- and 8-Deoxytetrodotoxin. *Chem. Asian. J.* **2014**, *9*, 1922-1932. (査読有) DOI: 10.1002/asia.201402202
9. Adachi, M.; Sakakibara, R.; Satake, Y.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Synthesis of 5,6,11-Trideoxytetrodotoxin. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1719-1721. (査読有) DOI: 10.1246/cl.140684
10. Adachi, M.; Hashimoto, H.; Sakakibara, R.; Imazu, T.; Nishikawa, T. A New Deprotection Procedure of MTM Ether. *Synlett* **2014**, 2498-2502. (査読有) DOI: 10.1055/s-0034-1379027
11. Adachi, M.; Torii, M.; Nishikawa, T. Stereocontrolled Synthesis of ABC-Tricycle of Solanoclepin A. *Synlett* **2015**, 965-969. (査読有) DOI: 10.1055/s-0034-1380399
12. Adachi, M.; Nakajima, M.; Isobe, M.

- Asymmetric Synthesis of 3-Azide-4-fluoro-L-phenylalanine. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2015**, *79*, 707-709. (査読有) DOI: 10.1080/09168451.2014.997185
13. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Adachi, M.; Isobe, M. Multifunctionality of the *N*-Trichloroacetyl Group developed in the Synthesis of Tetrodotoxin, a Puffer fish Toxin. *Synlett* **2015**, *in press*. (査読有)
- [学会発表] (計 32 件)
1. 安立昌篤、山田ひと美、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。新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御」第 1 回若手研究者ワークショップ（東京）2012.6.16.
 2. 西川俊夫、安立昌篤、此木敬一：サブタイプ選択的 Na⁺チャネル阻害剤創製を目指したテトロドトキシン類縁体の合成研究。新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御」第 2 回領域公開シンポジウム（東京）2012.6.17-2012.6.18.
 3. 樋口恵子、Nopporn Thasana、山田ひと美、杉野公美、中崎敦夫、安立昌篤、西川俊夫：インドールアルカロイド セスペンドールの合成研究。第 47 回天然化学物談話会（熊本）2012.7.4-2012.7.6.
 4. 今津拓也、安立昌篤、西川俊夫：5,11-ジデオキシテトロドトキシンの合成。第 47 回天然化学物談話会（熊本）2012.7.4-2012.7.6.
 5. 松原真史、山田ひと美、安立昌篤、西川俊夫：ポリガロリド類縁体の合成研究。第 47 回天然化学物談話会（熊本）2012.7.4-2012.7.6.
 6. 山田ひと美、安立昌篤、西川俊夫：植物毒素 Tagetitoxin の合成研究。第 29 回有機合成化学セミナー（静岡）2012.9.5-2012.9.7.
 7. 樋口恵子、Nopporn Thasana、山田ひと美、杉野公美、中崎敦夫、安立昌篤、西川俊夫：インドールアルカロイド セスペンドールの合成研究。名古屋大学博士課程教育リーディングプログラム グリーン自然科学国際教育研究プログラム 自然科学連携講座 2（基礎生物学研究所）&リトリート研究所研修（岡崎）2012.9.10-2012.9.11.
 8. 今津拓也、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：5,11-ジデオキシテトロドトキシンの全合成。日本農芸化学会中部支部第 165 回例会（名古屋）2012.10.27.
 9. Toshio Nishikawa, Masaatsu Adachi, Ryo Sakakibara, Takuya Imazu, Yoshiki Satake, Minoru Isobe : Synthesis of Marine Toxins Aiming at Developing Ion-Channel Inhibitors. The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity (Kyoto) 2012.10.31-2012.11.1.
 10. Toshio Nishikawa, Masaatsu Adachi, Ryo Sakakibara, Shouta Tokoro, Takuya Imazu, Yoshiki Satake, Minoru Isobe : Collective Synthesis of Tetrodotoxin and its Analogues. The 7th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia and The 3rd New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-7/NICCEOCA-3) (Singapore) 2012.12.11-2012.12.14.
 11. 山田ひと美、安立昌篤、西川俊夫：植物毒素 Tagetitoxin の合成研究。名古屋大学博士課程教育リーディングプログラムリーディングプログラム 成果報告会（名古屋）2013.1.10.
 12. Toshio Nishikawa, Masaatsu Adachi, Ryo Sakakibara, Shouta Tokoro, Takuya Imazu, Yoshiki Satake, Minoru Isobe : Synthetic Studies on Nitrogen-Containing Natural Products. Pure and Applied Chemistry International Conference 2013 (Bangsaen Beach, Thailand) 2013.1.23-2013.1.25.
 13. 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 2013 年度大会（仙台）2013.3.24-2013.3.28.
 14. 今津拓也、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：5,11-ジデオキシテトロドトキシンの全合成。日本農芸化学会 2013 年度大会（仙台）2013.3.24-2013.3.28.
 15. Keiko Higuchi, Nopporn Thasana, Kumi Sugino, Atsuo Nakazaki, Masaatsu Adachi, Toshio Nishikawa : Synthetic Studies on Suspendole. Thieme Chemistry - Nagoya Symposium 2013 (Nagoya) 2013.5.23.
 16. 樋口恵子、Nopporn Thasana、山田ひと美、杉野公美、中崎敦夫、安立昌篤、西川俊夫：インドールアルカロイド セスペンドールの合成研究。第 48 回天然化学物談話会（滋賀）2013.7.3.-2012.7.5.
 17. 安立昌篤、今津拓也、榊原 良、安立昌篤、佐竹佳樹、磯部 稔、西川俊夫：矢毒カエル毒チリキトキシンの全合成。第 55 回天然有機化合物討論会（京都）2013.9.18-2013.9.20.
 18. 樋口恵子、Nopporn Thasana、杉野公美、中崎敦夫、安立昌篤、西川俊夫：インドールアルカロイド セスペンドールの合成研究。名古屋大学博士課程教育リーディングプログラム グリーン自然科学国際教育研究プログラム 「企業研究者を志すための合成化学セミナー」（名古屋）2013.9.20.
 19. 安立昌篤：多環式天然物の合成研究。天

- 然物化学研究会「天然物化学の潮流を読む」(東京) 2013.10.18.
20. 千葉雪絵、長由扶子、安立昌篤、榊原 良、所 聖太、今津拓也、磯部 稔、西川俊夫、山下まり、此木敬一：Na_v安定発現系の構築と TTX 関連化合物の結合性評価。日本農芸化学会東北支部第 148 回大会 (盛岡) 2013.10.26.
21. Toshio Nishikawa, Masaatsu Adachi, Ryo Sakakibara, Takuya Imazu, Yoshiki Satake, Shouta Tokoro, Atsuo Nakazaki, Yuuki Ishikawa, Yusuke Sawayama, Minoru Isobe, Keiichi Konoki, Yukie Chiba, Mari Yotsu-Yamashita: Synthesis of Marine Toxins Aiming at Developing Ion-Channel Inhibitors. The 2st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity (Yokohama) 2013.10.28-2013.10.29.
22. 橋本穂果、今津拓也、榊原 良、安立昌篤、西川俊夫：MTM 基の新しい脱保護法に関する研究。第 44 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (浜松) 2013.11.2-2013.11.3.
23. Hitomi Yamada, Masaatsu Adachi, Toshio Nishikawa: Synthetic Studies on Tagetitoxin. The 8th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia and The 4th New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-8/NICCEOCA-4) (Osaka) 2013.11.25-2013.11.28.
24. Keiko Higuchi, Nopporn Thasana, Kumi Sugino, Atsuo Nakazaki, Masaatsu Adachi, Toshio Nishikawa : Synthetic Studies on Suspendole.名古屋大学博士課程教育リーダーディングプログラムリーダーディングプログラム 成果報告会 (名古屋) 2014.1.8.
25. 樋口恵子、杉野公美、中崎敦夫、安立昌篤、西川俊夫：インドールアルカロイドセスペンドールの合成研究。日本農芸化学会 2014 年度大会 (東京) 2014.3.27-2014.3.30.
26. 橋本穂果、今津拓也、榊原 良、安立昌篤、西川俊夫：MTM エーテルの新しい脱保護法の開発。日本農芸化学会 2014 年度大会 (東京) 2014.3.27-2014.3.30.
27. 西川俊夫、安立昌篤、此木敬一：グアニジン天然物の合成と新規イオンチャネル阻害剤の開発。新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御」第 6 回領域公開シンポジウム (名古屋) 2014.5.28-2014.5.29.
28. 宮澤 悠、安立昌篤、室岡孝信、宮崎雅雄、西川俊夫：イリドイド類の合成研究。第 49 回天然物化学談話会 (岡山) 2014.7.2-2014.7.4.
29. 宮澤 悠、安立昌篤、室岡孝信、宮崎雅雄、西川俊夫：イリドイド類の合成研究。日本農芸化学会中部支部第 171 回例会 (名古屋) 2014.10.11.
30. 橋本穂果、今津拓也、榊原 良、安立昌篤、西川俊夫：6-*epi* テトロドトキシンの合成研究。日本農芸化学会 2015 年度大会 (岡山) 2015.3.26-2015.3.29.
31. 千葉雪絵、塚本匡顕、長由扶子、安立昌篤、榊原良、所聖太、中崎敦夫、石川裕生、西川俊夫、山下まり、此木敬一：電位依存性ナトリウムチャネルのサブタイプを識別するテトロドトキシン類縁体の探索。日本農芸化学会 2015 年度大会 (岡山) 2015.3.26-2015.3.29.
32. Masaatsu Adachi: Total Synthesis of Chiriquitoxin, an Analogue of Tetrodotoxin Isolated from the Skin of a Dart Frog. 日本化学会第 95 春季年会：日本化学会アジア国際シンポジウム (船橋) 2015.3.27.

[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