

様 式 F - 7 - 1

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（平成 27 年度）

1. 機関番号 

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学

3. 研究種目名 若手研究(B) 4. 補助事業期間 平成 27 年度～平成 28 年度

5. 課題番号 

1	5	K	1	7	8	5	6
---	---	---	---	---	---	---	---

6. 研究課題名 高反応性化学種を駆使した極性転換戦略による高歪み抗がん活性天然物の合成研究

## 7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
0 0 5 8 1 3 3 1	タニモト ヒロキ 谷本 裕樹	物質創成科学研究科	助教

## 8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

## 9. 研究実績の概要

本年度はニトロソアレンの前駆体となる基質の合成法の確立、ニトロソアレンを用いた極性転換反応の開発、ならびにその求核剤の適用範囲の検討を中心に行った。

新規化学種ニトロソアレンを発生させるための前駆体としてN-シロキシスルホニルアレンアミドを選定しフッ素イオンを作用させたところ、系内にてニトロソアレンを、世界で初めて発生させることに成功した。また、発生したニトロソアレンは脱離したスルフィン酸と速やかに反応し、 $\alpha$ -スルホニル不飽和オキシムが得られた。そこでスルフィン酸の捕捉剤を用いたところ、アミン、フッ素、アミド、シアニドなどの様々な求核剤を導入することに成功した。また、得られた基質は速やかに創薬分子の構造として重要なキノリン骨格やイソキサゾリン骨格へと変換することができ、これまでに合成できなかったような創薬分子の合成への展開が期待できる結果となった。

また求核剤としてカルボニル類を用いたところ、単純な付加反応ではなく、[3+2]環化付加反応を通じ、これまでにない複雑な不飽和環状ニトロソ分子を得た。エステルやニトリル、ケトンを用いてニトロソアレンとの反応性を検討したところ、その化学種に応じて異なるタイプの環状ニトロソを与えることが分かった。環状ニトロソはそれ自身が複雑分子の合成に多用されている化学種であり、新しい多環性骨格分子の合成法としての有用性を示す結果となった。このニトロソアレンは今までに知られている不飽和ニトロソ化合物とは大きく違う反応性を示したことから、DFT軌道計算を行ったところ、反応に寄与するLUMO軌道の分布がほかの化合物と異なることが判明した。以上より、長い歴史を持つニトロソ化合物において、これまでにない化学種の創出と新規化学変換手法を提案することができ、今後の複雑分子の合成に有望な結果を得た。

## 10. キーワード

(1) 極性転換	(2) ニトロソ	(3) アレン	(4) 天然物化学
(5) 有機合成化学	(6)	(7)	(8)

## 11. 現在までの進捗状況

(区分)(2) おおむね順調に進展している。

(理由)

新規化学種であるニトロソアレンの生成と、それを利用した極性転換的反応の開発に成功し、最終的な合成ターゲットとなるTaxolやFR182877に必要な炭素-炭素結合、炭素-酸素結合の構築が可能であることも明らかにできた。また、当初想定していなかった複雑な環状ニトロソの合成反応を見出すことができ、その反応性について計算化学的アプローチからの解明を行うことができた。今後はより汎用性の高い反応前駆体合成法を確立し、分子内反応へと展開させることによって天然物の骨格形成へと展開できると考えられる。

## 12. 今後の研究の推進方策 等

(今後の推進方策)

今後は天然物合成に向けたより汎用性の高い前駆体合成法の開発と分子内反応への展開を進める。具体的には以下の通りである。

現在のところ、天然物合成にすぐに展開できる自由度の高い反応前駆体の合成が行えていない。しかし、ニトロソアレンのみならず、その反応前駆体もこれまでに我々以外で合成例が見られないことから、様々なアプローチによる自由度の高い前駆体合成法を模索する。具体的には金属触媒によるクロスカップリングや異性化反応を中心に検討を進める。

同時に、昨年度までに達成した極性転換的付加反応を分子内反応へと適用させることで、生物活性天然物の骨格合成へのアプローチを行う。炭素-炭素結合ならびに炭素-酸素結合構築を中心に、特に高いひずみ骨格を持つ不飽和中員環骨格の構築を目的とし、抗がん活性天然物骨格の構築を進めていく計画である。

(次年度使用額が生じた理由と使用計画)

(理由)

当初予定していた機器購入が、業者からのレンタルでまかなえたことが大きい。その一方で次年度の海外渡航による成果報告の機会が増えたため、そのための予算を確保する必要があることがおもな理由である。

(使用計画)

招待講演における謝金、天然物合成に向けた研究のための試薬や溶媒、金属触媒などの購入、ならびに7月の国外での学会および招待講演のための渡航費・日当・宿泊費に充てる予定である。

(課題番号： 15K17856 )

(注) ・印刷に当たっては、A4判(縦長)・両面印刷すること。

## 13. 研究発表(平成27年度の研究成果)

(雑誌論文) 計(2)件/うち査読付論文 計(2)件/うち国際共著 計(1)件/うちオープンアクセス 計(0)件

著者名		論文標題				
Hiroki Tanimoto, Keiichi Yokoyama, Yusuke Mizutani, Takashi Shitaoka, Tsumoru Morimoto, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi		Synthesis of -substituted enoximes with nucleophiles via nitrosoallenes				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
The Journal of Organic Chemistry	有	81	2016	559-574	-	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.1021/acs.joc.5b02364						
オープンアクセス						
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難						

著者名		論文標題				
Ade Arsianti, Fadilah Fadilah, Kusmardi Kusmardi, Hiroki Tanimoto, Kiyomi Kakiuchi		Design, synthesis, and cytotoxicity evaluation of novel open-chain analogues of antimycin A3 as potential anti-colorectal cancer agents				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research	有	8	2015	120-124	該当する	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
なし						
オープンアクセス						
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難						

(学会発表) 計(6)件/うち招待講演 計(0)件/うち国際学会 計(3)件

発表者名		発表標題	
Hiroki Tanimoto, Keiichi Yokoyama, Takashi Shitaoka, Yusuke Mizutani, Kiyomi Kakiuchi		Nitrosoallenes: New reactive species for umpolung functionalization and heterocycles synthesis	
学会等名	発表年月日	発表場所	
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) 2015 (国際学会)	2015年12月15日 ~ 2015年12月20日	Honolulu, HI, United States	

発表者名	発表標題	
Yusuke Mizutani, Hiroki Tanimoto, Kiyomi Kakiuchi	Development of umpolung functionalizations using nitrogen functional groups	
学会等名	発表年月日	発表場所
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) 2015 (国際学会)	2015年12月15日 ~ 2015年12月20日	Honolulu, HI, United States

発表者名	発表標題	
Hiroki Tanimoto, Keiichi Yokoyama, Takashi Shitaoka, Yusuke Mizutani, Kiyomi Kakiuchi	Study of Nitrosoallenes: Nucleophilic -Functionalization of Enoximes and Cycloaddition Reactions Producing Cyclic Nitrones	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13) (国際学会)	2015年11月09日 ~ 2015年11月13日	Rihga Royal Hotel Kyoto (Kyoto)

発表者名	発表標題	
上田翔, 谷本裕樹, 垣内喜代三	ニトロソアレンを利用した環状不飽和オキシムの合成	
学会等名	発表年月日	発表場所
日本化学会第96春季年会	2016年03月24日 ~ 2016年03月27日	同志社大学京田辺キャンパス(京都府京田辺市)

発表者名	発表標題	
谷本裕樹, 下岡隆士, 横山敬一, 垣内喜代三	ニトロソアレンによる環状不飽和ニトロソンの合成	
学会等名	発表年月日	発表場所
第45回複素環化学討論会	2015年11月19日 ~ 2015年11月21日	早稲田大学国際会議場(東京都新宿区)

発表者名	発表標題	
下岡隆士, 横山敬一, 谷本裕樹, 垣内喜代三	新規化学種「ニトロソアレン」を用いた環状ニトロンの合成	
学会等名	発表年月日	発表場所
第59回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会	2015年09月05日 ~ 2015年09月06日	近畿大学・東大阪キャンパス(大阪府東大阪市)

(図書) 計(0)件

著者名	出版社		
書名		発行年	総ページ数
		----	

## 14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

(出願) 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

(取得) 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

## 15. 科研費を使用して開催した国際研究集会

(国際研究集会) 計(0)件

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

## 16.本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1)国際共同研究: 国際共同研究である

共同研究相手国	相手方研究機関			
Indonesia	University of Indonesia	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	/	/	/	/

## 17.備考