

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 28 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 29 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とカルボニル化合物との反応によるヘテロ環状ニトロンの合成、並びに本課題の応用である分子内反応による不飽和結合含有ヘテロ小～中員環骨格の構築を行った。

前年度までの成果をもとに高い反応性を持つニトロソアレンとカルボニル化合物を反応させたところ、これまでの化学種ではみられない独特の反応性を示し、単純な合成法では得られない複雑な複素環状ニロン分子を得た。ニトリルやエステル、ケトンでもその化学種に応じて異なる種類の環状ニロンを与えることが明らかとなった。環状ニロンは複雑分子の合成に用いられる化合物であり、当初の研究から想定していなかった成果ではあるが、複雑分子合成におけるニトロソアレンの新しい利用法を提案することができた。また、この検討により、エステル類の置換基が、付加反応の位置選択性に重要な影響を与えることを見出し、最終目的となる分子内反応における重要な知見を得た。

これらの知見を活かし、分子内反応によるヘテロ中員環の合成を検討した。残念ながらクロスカップリングや異性化反応によるニトロソアレン前駆体の合成ならびに8員環骨格は形成できなかったものの、温和な条件にて迅速に7, 6, 5員環骨格を形成できることを明らかにし、ニトロソアレンを用いることで窒素、硫黄、酸素含有の中～小員環複素環骨格を容易に合成できることが実証された。また、先の結果を受けた検討により、炭素求核剤を用いた炭素環状骨格の形成にも成功した。一方、本研究におけるendo型環化は小サイズの環状骨格程不利になるはずであるが、興味深いことに、ニトロソアレンを用いた本骨格形成では小サイズでもきわめて迅速に環化反応が進行することが分かった。そこで、本研究をさらに環サイズの小さい、これまでの歴史上全く実現しえなかった4-endo-dig型環化の達成を目指し研究を継続している。

10. キーワード

(1) ニトロソアレン	(2) 中員環形成	(3) 複素環合成	(4) 極性転換
(5)	(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)

当初の目的である2環性骨格は基質合成の問題から達成できなかったものの、芳香族置換基を持ったきわめて高い官能基を有している、7員環といった中員環合成が達成できていることからおよその目的は達成できたと考えている。しかし、本研究において、ニトロソアレン類は中員環合成だけでなくきわめて環ひずみの大きい4,5員環といった環状骨格の形成に有効に活用できる可能性が見出されたため、中員環だけでなく小員環における(複素)環骨格形成を実証する必要性が生じた。特に4員環形成は4-endo-dig型環化となり、これはこれまでの歴史上、経験則的には有利な環化といわれながらその実証例が一つも存在しない。そこで、研究当初の中員環高歪み骨格だけでなく、高歪み「小員環」骨格形成における有用性、ならびに4-endo-dig環化の世界初の達成をニトロソアレンを用いて示し、それらと合わせて環状複素環骨格形成の報告を行う必要があると考えたため、期間を延長して研究継続することとした。

12. 今後の研究の推進方策 等

(今後の推進方策)

今後は高歪み「小員環」骨格形成における有用性を示すこと、特に、Baldwin則において有利とされながらこれまで実証例のない4-endo-dig型環化の世界初の達成をニトロソアレンを用いて示す。併せて、計算化学者との共同研究を通じ、その分子内環化の量子力場計算に基づく反応機構解析を行う。これらの研究とすでに達成している中員環(複素)環骨格形成とを合わせて論文報告を行う予定である。

(次年度使用額が生じた理由と使用計画)

(理由)

今年度の研究を通じ、当初目的としていた中員環合成だけでなく、きわめて環ひずみの大きい4,5員環といった環状骨格の形成に、本課題手法が有効に活用できる可能性が見出された。特に4員環形成は4-endo-dig型環化となり、これはこれまでの歴史上、経験則的には有利な環化といわれながらその実証例が一つも存在しないため、実現すれば世界初となる。そこで、高歪み「小員環」骨格形成における有用性、ならびに4-endo-dig環化の世界初の達成をニトロソアレンを用いて、理論科学計算とともに示し、それらと合わせて環状複素環骨格形成の発表・論文を行う必要があると考えたため、期間を延長して研究継続することとした。

(使用計画)

4員環構築のための試薬や溶媒、金属触媒などの購入に加え、9月の国際学会をはじめとした国内外における成果発表、ならびに理論科学計算の科学者との共同研究における交通費・日当・渡航費・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 28 年度の研究成果)

〔雑誌論文〕 計 (3) 件 / うち査読付論文 計 (3) 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, Takashi Shitaoka, Keiichi Yokoyama, Tsumoru Morimoto, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi		Formal [3+2] Cycloaddition of Nitrosoallenes with Carbonyl and Nitrile Compounds to Form Functional Cyclic Nitrones				
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	8722-8735	-	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.1021/acs.joc.6b00758						
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				
Taiki Yokoi, Takahiro Sugiura, *Hiroki Tanimoto, Tsumoru Morimoto, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi		Approach to Phenanthroindolizidine Alkaloids Using Organic Azides with 1-Aryl Allylic Alcohols: Unexpected Tandem Reactions to Indenyl Aziridines via Nazarov Cyclization				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Heterocycles	有	92	2016	1313-1327	-	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.3987/COM-16-13489						
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, Hendry Astuty, Fadilah, Anton Bahtiar, Hiroki Tanimoto, Kiyomi Kakiuchi		Design and Screening of Gallic Acid Derivatives as Inhibitors of Malarial Dihydrofolate Reductase (DHFR) By In Silico Docking				
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	10	2017	330-334	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						

(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。

(3/5)

〔学会発表〕 計(3)件/うち招待講演 計(1)件/うち国際学会 計(2)件

発表者名	発表標 題	
Hiroki Tanimoto	Novel Reactions Utilizing Reactive Nitrogen Functional Groups Toward Bioactive Molecule Synthesis	
学会等名	発表年月日	発表場所
2nd International Seminar on Chemistry (ISoC 2016) (招待講演) (国際学会)	2016年07月26日 ~ 2016年07月27日	Surabaya, Indonesia

発表者名	発表標 題	
Hiroki Tanimoto, Keiichi Yokoyama, Takashi Shitaoka, Sho Ueda, Yusuke Mizutani, Kiyomi Kakiuchi	NITROSOALLENES: REACTIVITY AND APPLICATIONS TO HETEROCYCLES SYNTHESIS	
学会等名	発表年月日	発表場所
27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (EHC 2016) (国際学会)	2016年07月03日 ~ 2016年07月06日	Amsterdam, The Netherlands

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
第46回複素環化学討論会	2016年09月26日 ~ 2016年09月28日	石川県金沢市, 金沢歌劇座

〔図書〕 計(0)件

著者名	出版 社		
書 名	発行年	総ページ数	

(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。

(4/5)

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：-

17. 備考

--