

齡、体重7.4~11.0 kg)の股動脈にカテーテルを留置して実験を行った。プラセボ投与3時間後、犬用ルームランナーを用い時速約7 kmにて10分間走行させ、その後安静にした。実験開始時から30分間、5分毎に股動脈カテーテルにて脈拍数、動脈圧をモニターし、走行前、走行10分および安静10, 20および30分後に同カテーテルより採血し、血中レニン活性、アンジオテンシン I 転換酵素 (ACE)、アンジオテンシン II (Ang II)、アルドステロン濃度を測定した。また、走行前、走行10分および安静30, 60分後に採尿し、尿中アルドステロンおよびクレアチニン濃度を測定し、尿中アルドステロン/クレアチニン (Ald/Cre) 比を求めた。次いで、プラセボ実験翌日より塩酸ベナゼプリル0.5 mg/kgを7日間投与し、同様に走行実験を行った。

#### 【結果】

運動負荷により脈拍数は有意に増加 (負荷前 $94 \pm 20$  bpm, 負荷5分後 $174 \pm 24$  bpm) し、5分間の安静で急速に回復した (安静5分後 $104 \pm 24$  bpm)。この変化はACE阻害薬群でも同様に認められた (負荷前 $84 \pm 17$  bpm, 負荷5分後 $174 \pm 16$  bpm, 安静5分後 $109 \pm 15$  bpm)。動脈圧も両群とも運動負荷により有意に上昇し、5分間の安静で急速に低下した。

ACE阻害薬群の血中ACE濃度はプラセボ群と比較して有意に低値を示した (運動負荷前 プラセボ群: $4.0 \pm 1.5$  pg/ml, ACE阻害薬群: $0.9 \pm 1.0$  pg/ml)。運動負荷前の血中Ang II濃度はプラセボ群と比較して低い傾向を示した (プラセボ群: $104.0 \pm 45.0$  pg/ml, ACE阻害薬群: $34.0 \pm 22.3$  pg/ml)。血中アルドステロン濃度および尿中Ald/Cre比において両群間に明らかな差は認められず、運動負荷による変化も認められなかった。

#### 【まとめ】

短時間の運動負荷は、脈拍数および動脈圧を顕著に上昇させたが、RAA系には明らかな影響を及ぼさな

かった。また、ACE阻害薬投与によりACEは抑制されるものの、運動負荷時の脈拍数および動脈圧においてプラセボ群と比較して有意な差は認められなかった。以上のことから、運動による脈拍数および血圧の上昇は、主に交感神経の活性化が関与していることが示唆された。したがって、ストレスや運動による交感神経の活性化の抑制は、心不全を管理する上で必要であると思われる。

## 井上 誠一（研究分担者）

### A. 研究目的

石川らのこれまでの研究成果から、ベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプしかないが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型とよばれるサブタイプ(5型)は心臓に特異的に発現することがわかっている。さらに様々な化合物を用いた薬理学的実験から、石川らは心臓型アデニル酸シクラーゼに選択性を持つ阻害剤を同定している。我々は、既存の化合物ではなく、新規化合物のなかで、心臓型アデニル酸シクラーゼに選択性を持つ化合物の設計および合成を目的とした。

そのような新規心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害薬は、呼吸器抑制を起こさずにベータ遮断剤と同等の心不全治療ができるはずである。

### B. 研究方法

石川らの同定した様々な心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の化学構造をもとに、心臓型酵素の活性ドメインとの結合部位を変化させることなく、非活性化部位に結合するような化合物の設計および合成をおこなった。合成された化合物は、石川らによって生体組織（脳、心臓、肺など）のアデニル酸シクラーゼ活性に対する抑制効果を検討した。

### C. 研究結果

4種類の新規化合物が設計され、合成されたあとに、既存の心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤との阻害活性の比較検討をおこ

なった。少なくとも2種類の化合物において、心臓アデニル酸シクラーゼの選択的な抑制がみとめられた。

### E. 結論

心臓型サブタイプの新規合成阻害剤が設計および合成され、その抑制効果が示された。このことは、心臓を標的にした新規化合物が我々の手で開発できる可能性を示唆する。

アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬剤開発が行われ、英国では睡眠障害を対象として脳型サブタイプの阻害剤開発が進んでいる。心臓型サブタイプ抑制剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない薬としてだけでなく、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。

### F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Hoshino Y, Okuno M, Inoue S.

Base-mediated rearrangement of free aromatic hydroxamic acids (ArCO-NHOH) to anilines. Chem. Commun. 17; 2281-2283, 2009

#### 2. 学会発表

Y. Hoshino, K. Suzuki, T. Fukuchi, K.

Honda, S. Inoue. Selective vanadium-catalyzed dehydrogenation of *t*-butyl *N*-hydroxycarbamate to *t*-butyl nitrosoformate and in situ Diels-Alder reaction with functionalized dienes. The eleventh international Kyoto conference on new aspects of organic chemistry (IKCOC-11). 2009年11月10日  
星野雄二郎・鈴木健三・本田清・井上誠一. バナジウム触媒によるニトロソカルボニルの発生とジヒドロ-1,2-オキサジン合成. 第39回複素環化学討論会. 2009年10月16日  
星野雄二郎・三宅晋平・本田清・井上誠一. 環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化を経由した光学活性クロマンの合成. 環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化を経由した光学活性クロマンの合成. 2009年11月8日  
星野雄二郎・新保雄基・本田清・井上誠一. 触媒量の活性化剤を用いた室温付近でのヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成. 日本化学会第90春季年会  
星野雄二郎・奥野盛朗・新保雄基・本田清・井上誠一. 塩基のみを用いるヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成. 日本化学会第90春季年会 2010年3月28日  
本田清・高須典明・佐藤剛・星野雄二郎・井上誠一. タンデム型[3,3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応第53回香料・テルペンおよび精油化学

に関する討論会 2009年11月8日  
本田清・小西麻理・高橋康彦・土本貴大・星野雄二郎・井上誠一. 分子内光環化付加反応によるベルガモテン誘導体の高立体選択的合成第58回有機合成化学協会関東支部シンポジウム2009年11月29日  
本田清・青野備平・大村一浩・星野雄二郎・井上誠一. 分子内[2+2]光環化付加反応を用いたビシクロ[3.2.0]ヘプタン環の立体選択的合成 第58回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 2009年11月29日  
本田清・真杉恵梨・藤本峻也・大澤智子・星野雄二郎・井上誠一. イソインドール誘導体の環化付加化合物の合成とその反応性 第58回有機合成化学協会関東支部シンポジウム2009年11月29日  
本田清・佐藤剛・高須典明・星野雄二郎・井上誠一. 脱離/転位/求核付加と続くタンデム反応を用いた炭素鎖伸長反応 日本化学会第90春季年会 2010年3月28日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

申請準備中 (このため結果の詳細は記載できない)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

## I. 関連研究成果

本研究課題に関連した事項として、バナジウム触媒によるニトロソカルボニルの発生とジヒドロ-1,2-オキサジン合成、環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化を経由した光学活性クロマンの合成、触媒量の活性化剤を用いた室温付近でのヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成、塩基のみを用いるヒドロキサム酸の転位反

### バナジウム触媒によるニトロソカルボニルの発生とジヒドロ-1,2-オキサジン合成

#### 1. 緒言

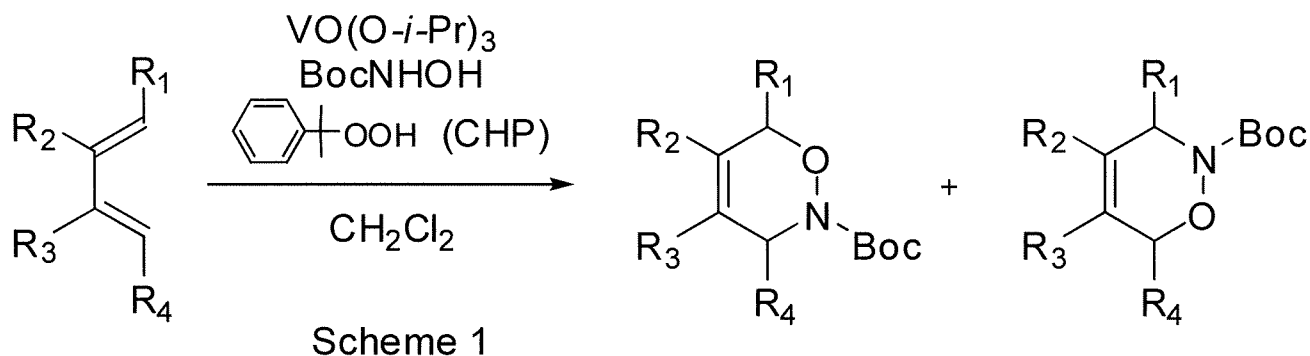
含窒素複素環化合物は優れた生理活性を有するものが多く、医農薬開発において重要な役割を果たしている化合物である。ジエンとニトロソ化合物を用いたニトロソDiels-Alder反応は、直接的窒素官能基化反応として注目されており、近年活発に研究が行われている。中でもニトロソカルボニル化合物は反応性が高く魅力的な窒素化剤であるが、単離が困難なため、系中で発生させる必要がある。最近、後周期遷移金属錯

応によるアミン合成、タンデム型[3,3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応、分子内光環化付加反応によるベルガモテン誘導体の高立体選択的合成、分子内[2+2]光環化付加反応を用いたビシクロ[3.2.0]ヘプタン環の立体選択的合成、イソインドール誘導体の環化付加化合物の合成とその反応性に関する研究内容をまとめる。

体と過酸化水素あるいはROOHからなる触媒反応系を用いて、系中でヒドロキサム酸などを酸化し、ニトロソカルボニル化合物を効率良く発生させる試みがなされている<sup>1)</sup>。しかし、これまでに報告された例ではいずれも単純ジエンとの反応であり、ニトロソDiels-Alder反応が本来秘めている可能性<sup>2)</sup>が十分に検討されてこなかった。金属触媒により低環境負荷で選択的酸化反応の構築が期待できることから、この分野での更なる発展が望まれる。そこで、当研究室では配位子交換が早く、比較的安価な前周期遷移金属に着目した<sup>3)</sup>。その結果、バナジウム

触媒がBocNHOHをニトロソカルボニルへと速やかに酸化し、ヒドロキシ基を持つジエンとの分子間ニトロソDiels-Alder反応が定量的に進行することを見出した。さらに、カルボキシル基などの官能基を持つジエンとの反応を検討し、中程度の収率ではある

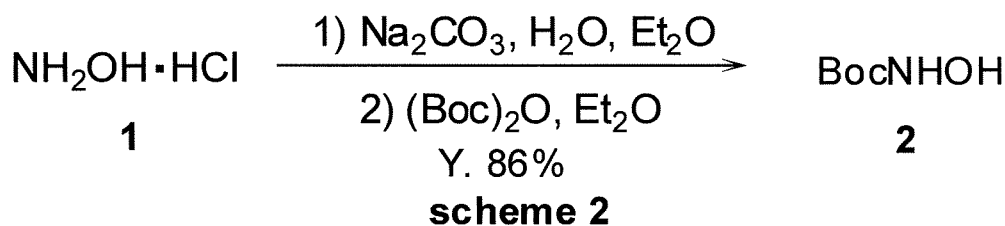
が高い位置選択性で反応が進行することを見出した。これにより官能基化されたジヒドロ-1,2-オキサジンを得ることに成功したので報告する。



## 2. 結果と考察

*N*-ヒドロシカルバミン酸*t*-ブチル(BocNHOH)は文献記載の方法に従い、(Boc)<sub>2</sub>Oと

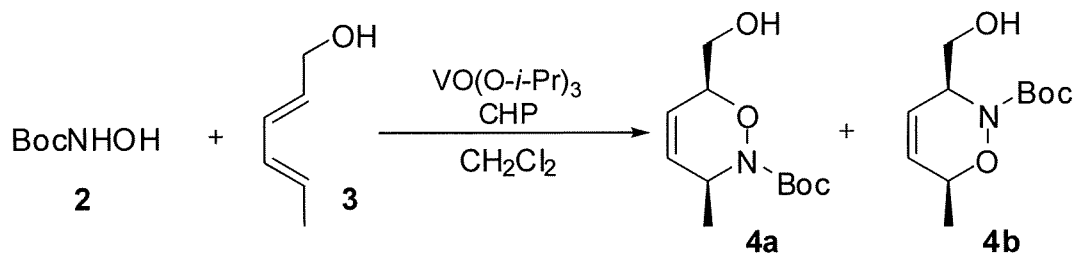
ヒドロキシルアミン塩酸塩(**1**)から収率86%で合成した。



BocNHOHとヒドロキシ基をもつ*trans,trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オール(3)を用いてDiels-Alder反応の条件検討を行った(Table 1)。検討の結果、室温でBocNHOHとCHPを2等量用いることで最高収率99%、異性体比79 / 22で環化物を得た(Entry 6)。ここで、反応

条件として遷移金属触媒とヒドロペルオキシドを使用するため、副反応として基質であるアリルアルコールの二重結合がエポキシ化された副生成物ができてしまうことが考えられたが、副反応はみられなかった。

Table 1



Entry	BocNHOH (eq)	CHP (eq)	Temp (°C)	Cat (mol%)	Time (h)	Yield (%)	4a / 4b
1	1	1	-20	1	4	66	79 / 21
2	1	1	-20	1	1	65	83 / 17
3	1.5	1.5	-20	1	1	94	79 / 21
4	1.5	1.5	rt	1	1	93	78 / 22
5	2	2	rt	1	1	99	79 / 21


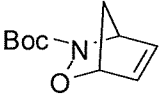

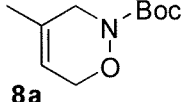
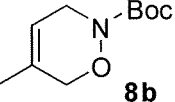
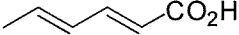
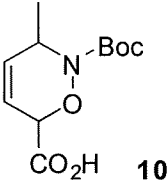
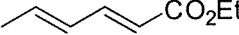
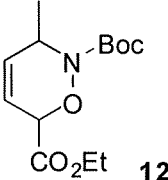
次に、対称・非対称ジエンやカルボキシル基をもつ官能性ジエンとの反応を検討した(Table 2)。シクロペンタジエン(5)を用いたEntry 1では環化物6を収率62%、イソ

プレレン(7)を用いたEntry 2では環化物8a、8bを異性体比50 / 50で収率46%、官能基をもつソルビン酸(9)やソルビン酸エチル(11)を用いたEntries 3, 4ではイソプレレン同

様に異性体が考えられるが、単一の環化物10、12をそれぞれ44%、70%で得た。これに

より官能基化されたジヒドロ-1,2-オキサジンを経由して単段階で得ることに成功した。

**Table 2**

Entry	Diene	Oxidant	Product(s)	Yield (%)
1	 5	CHP	 6	62
2	 7	TBHP	 8a 50	46
			 8b 50	
3	 9	CHP	 10	44
4	 11	TBHP	 12	70

1) (a) S. Iwasa, K. Tajima, S. Tsushima and H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 5897. (b) K. R. Flower, H. W

an, A. Whiting and A. P. Lightfoot, *Chem. Commun.*, 2001, 1812. 2) 例えば、F.

Li, B. Yang, M. J. Miller, J. Zajicek,



B. C. Noll, U. Möllmann, H.-M. Dahse and P. A. Miller, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2923. 3) 季刊「化学総説」No. 17, 学会出版センター, 1993.

環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化を経由した光学活性クロマンの合成

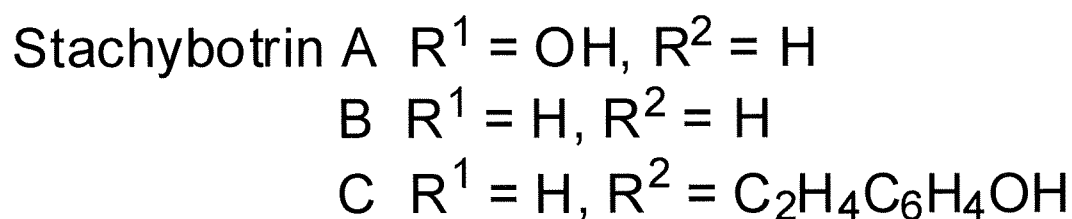
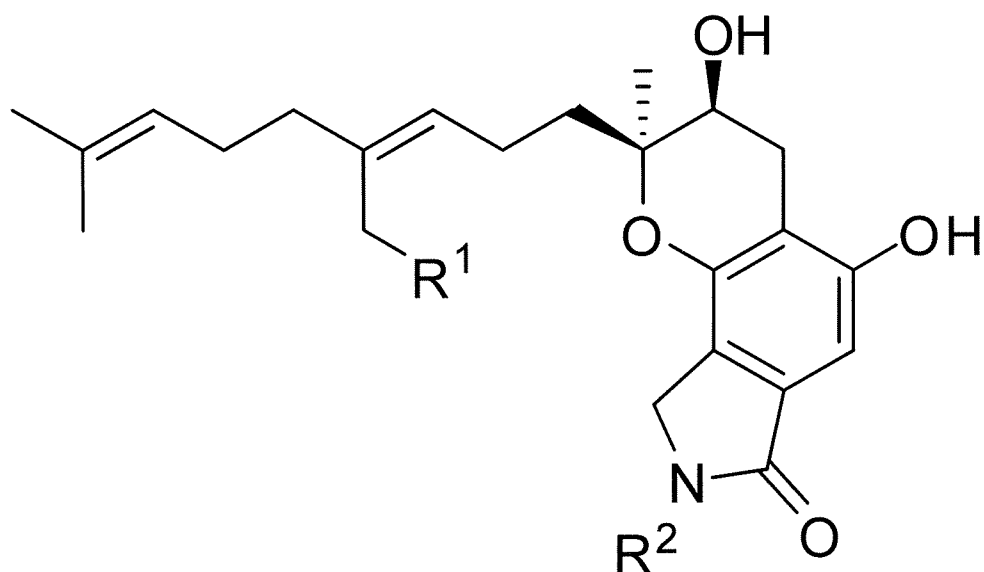


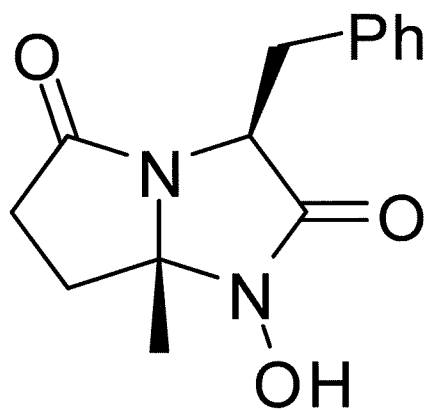
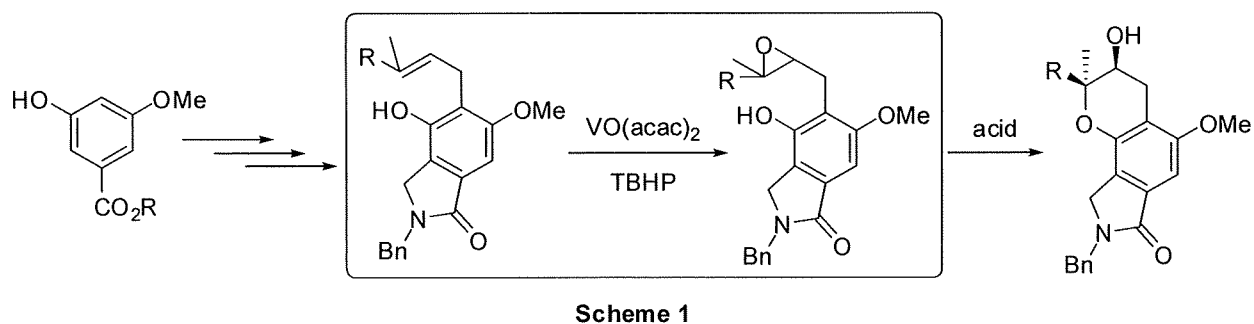
Figure 1

1. はじめに
- 光学活性クロマン誘導体は自然界に広く存在し、強い生理活性を有するものが多数見出されている重要な化合物である。近年、Stachybotrys菌株から2位にイソプレノイド側鎖を、3位に水酸基を有する新規光学活性クロマン化合物Stachybotrin類が単離され、その特異的な構造と生理活性に関心もたれている (Fig. 1)。Stachybotrin A, B は抗菌・抗カビ活性を示すことが、Stachybotrin Cは神経成長因子様活性を示すことが報告されている<sup>1, 2)</sup>。しかしながら、

その絶対立体配置は未だ決定されておらず、提案された相対立体配置の確認も含めて Stachybotrin類の全合成が強く望まれている。

当研究室ではこれまで、Stachybotrin類の合成研究においてScheme 1に示す選択的

*o*-アリルフェノールのエポキシ化反応を鍵反応とする合成経路の検討を展開してきた<sup>3, 4)</sup>。そこで次の段階として、このエポキシ化反応を不斉触媒反応で行い、光学活性クroman化合物を効率よく得ることを目指した。



**Figure 2**

我々は、環状構造が堅固な不斉環境を構築できると期待し、新規光学活性環状ヒドロキサム酸(HA)配位子の合成と、それを用いた触媒反応の開発を行っており、 $\alpha$ -アミノ酸由来の光学活性二環式HA (Fig. 2)を短段階かつ簡便な方法で合成することに成功している<sup>6)</sup>。そこで当研究室では光学活性二環式HAを配位子として、触媒的不斉エポキシ化の反応検討を行った。その結果、まだ十分な収率とエナンチオ選択性は得られ

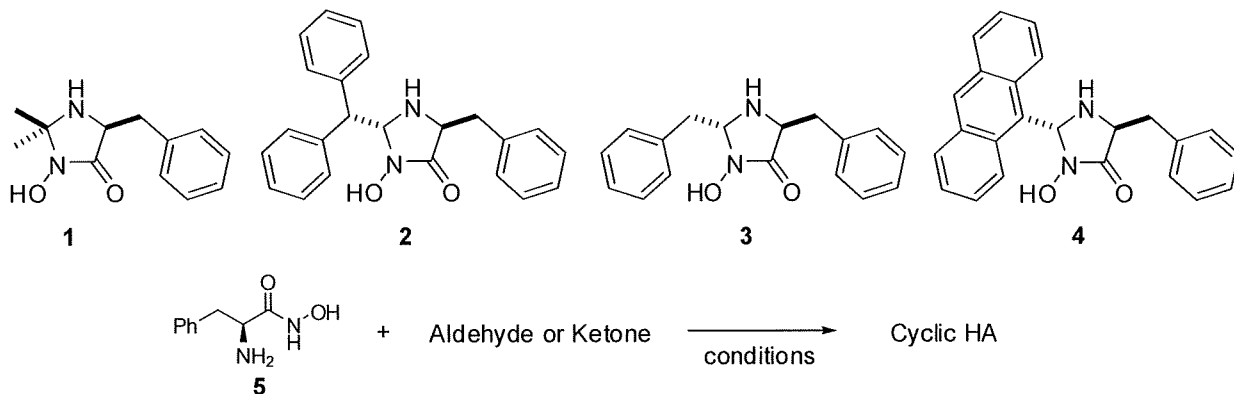
## 2. 結果と考察

今回新たにL-フェニルアラニンHA 5と様々なアルデヒドやケトンを用いてイミダ

ていないものの<sup>5)</sup>、イミダゾリジノン骨格の2位の置換基が大きな影響を及ぼしていることが示唆された。これらのことを踏まえ、より迅速に様々な環状HAを検討するために、新たにイミダゾリジノン骨格を有する単環式HAを配位子として検討することとした。本発表では、*N*-ヒドロキシイミダゾリジノンの合成に関する結果と、それを配位子とした*o*-プレニルフェノールの触媒的不斉エポキシ化の検討結果を報告する。

ゾリジノン骨格を有する単環式HAを合成した(Table 1)。

**Table 1.** Synthesis of Cyclic Hydroxamic Acid Ligands



Entry	Aldehyde or Ketone	Conditions	Cyclic HA	Yield (%)
1	Acetone	toluene, reflux, 5 h	<b>1</b>	96
2	Diphenylacetaldehyde	toluene, reflux, 24 h	<b>2</b>	N.D.
3	Diphenylacetaldehyde	DMSO, 4 Å MS, rt, 2 h → 50°C, 2 h	<b>2</b>	31 <sup>a</sup>
4	Phenylacetaldehyde	toluene, reflux, 24 h	<b>3</b>	N.D.
5	Phenylacetaldehyde	DMSO, 4 Å MS, rt, 24 h	<b>3</b>	56 <sup>a</sup>
6	9'-Anthracenecarbaldehyde	toluene, reflux, 24 h	<b>4</b>	N.D.
7	9'-Anthracenecarbaldehyde	DMSO, 4 Å MS, rt, 24 h	<b>4</b>	36 <sup>a</sup>

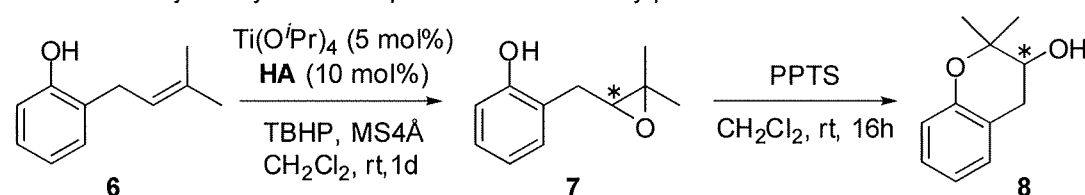
<sup>a</sup> Yield of *cis-trans* mixture.

アセトンを用いて反応を行ったところ、収率良く目的の環状HA **1**を得ることができた (Entry 1)。そこで次にアルデヒドとの環化反応を検討した。まずジフェニルアセトアルデヒドを用いて同様の還流条件下で反応を行ったところ、目的の環状HA **2**は得られず、熱によるアルデヒドの分解などが起きてしまったと思われ、反応系は複雑となった (Entry 2)。そこで反応温度を下げた環化反応を行おうと考え、脱水剤として4Å MS

を添加した系で反応を行ったところ、*cis-trans*混合物として環状HA **2**を得ることに成功した (Entry 3)。NMR分析より、立体選択性はおよそ1:4であった。フェニルアセトアルデヒド、アントラセンカルバルデヒドを用いた場合も、還流条件下では望む環状HAは得られなかったが、同様に4Å MSを用いた系でそれぞれ合成することができた (Entries 4-7)。立体選択性はそれぞれおよそ1:3、1:2であった。

続いて、合成した環状HA配位子を用いて *o*-プレニルフェノール **6** のエポキシ化、環化の検討を行った (Table 2)。Entry 1ではHA配位子1を用いて反応検討を行ったところ、収率20%、7%eeという結果となり、*o*-プレニルフェノール**9**が51%回収された。またEntry 2では配位としてHA **3**の*cis-trans*混合物を用いて行い、22%、15%eeという結果が得られた。

**Table 2.** Catalytic Asymmetric Epoxidation of *o*-Prenylphenol **9**



Entry	HA	<b>8</b>		Recovery of <b>6</b> (%)
		Yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)	
1	<b>1</b>	20	7	51
2	<b>3<sup>a</sup></b>	22	15	45

<sup>a</sup> *cis-trans* mixture. <sup>b</sup> Yields for 2 steps. <sup>c</sup> Ratio determined by chiral HPLC analysis.

今後、*cis*体、*trans*体をそれぞれ単離し、

それらを用いてより詳細に検討を行う予定

【参考文献】

- 1) X. Xu, F. S. de Guzman, J. B. Gloer, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6700.
- 2) Y. Nozawa, K. Yamamoto, M. Ito, N. Sakai, K. Mizoue, F. Mizobe, K. Hanada, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 635.
- 3) 井上、二宮、金、市田、林、星野、本田、第 50 回 TEAC 講演要旨集、p. 25 (2006).
- 4) 井上、宮田、松本、林、星野、本田、第 52 回 TEAC 講演要旨集、p. 147 (2008).
- 5) 星野、小柳、本田、井上、第 52 回 TEAC 講演要旨集、p. 144 (2008).
- 6) 星野、小柳津、本田、井上、第 37 回複

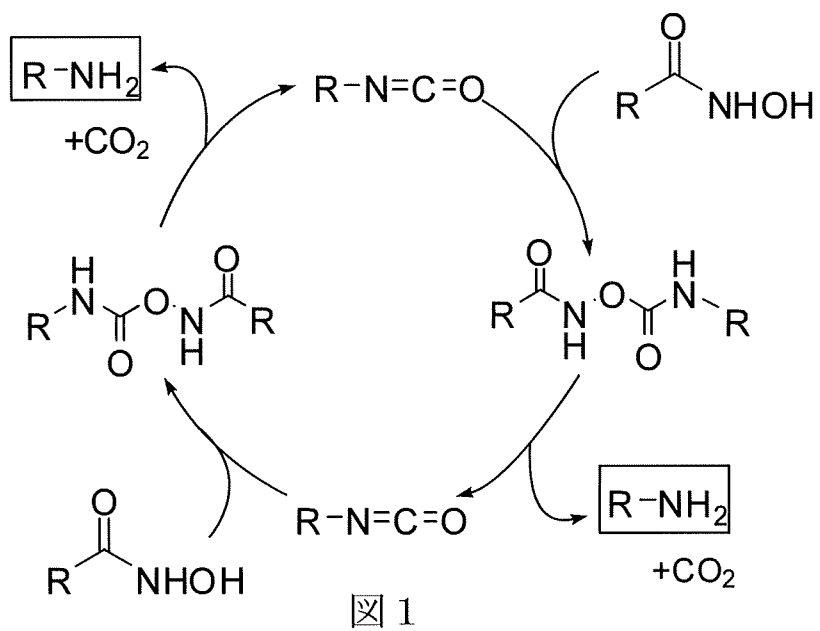
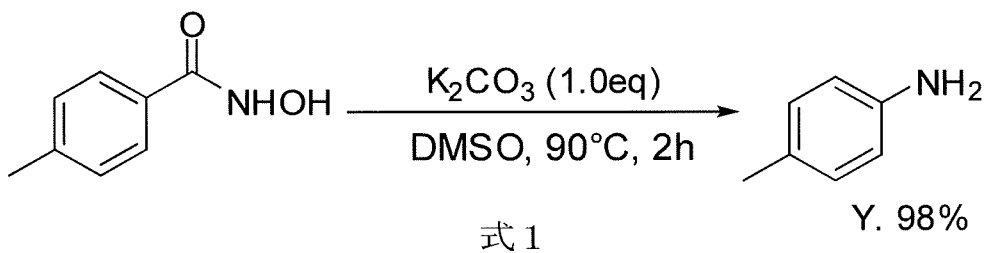
素環化学討論会講演要旨集、p. 295 (2007).

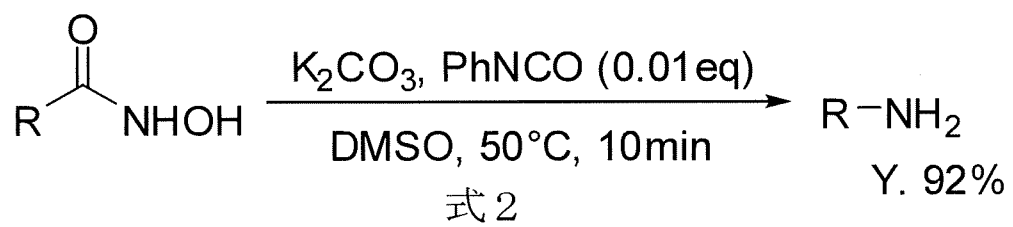
## 触媒量の活性化剤を用いた室温付近でのヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成

含窒素有機化合物は優れた生理活性を有するものが多く、医農薬開発において重要な役割を果たしている化合物である。最近、当研究室では安価に合成可能なヒドロキサム酸を使って、塩基のみで転位反応をさせ、アミン化合物を高収率で得ることに成功した（式1）。種々の反応結果から、我々はこの反応がイソシアナートを中間体とする連鎖型転位反応という作業仮説を立てるに至った（図1）。そこでこの作業仮説に基づいて、より汎用性の高いアミン合成法への開発を目指すこととした。

本研究では、反応系中に触媒量の活性化剤を加えることでイソシアナートの生成を促し、発生したイソシアナートによって転位反応が速やかに進むと期待し、50℃以下での室温付近における転位反応の検討を行った。活性化剤としてはイソシアナート（イソシアン酸フェニル）、無水酢酸など、比較的入手容易なものを使用した。その結果50℃、10分間の反応で目的のアミンを高収率で得ることに成功した（式2）。さらに、汎用性のある反応溶媒の検討や、室温付近での反応性、反応時間の検討を行ったので報告する。



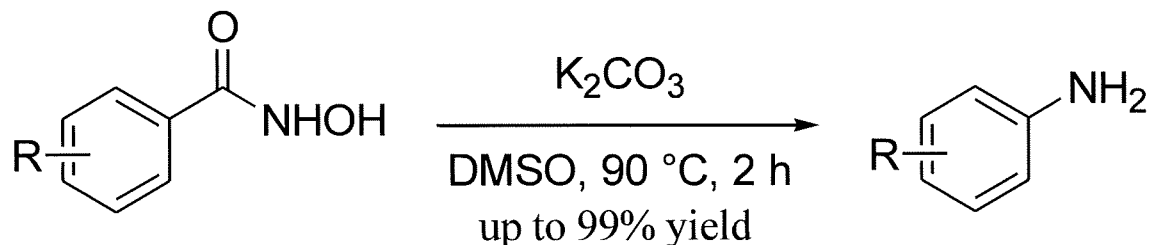




### 塩基のみを用いるヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成

Lossen転位はHofmann転位やCurtius転位、Schmidt転位と同様に、カルボン酸から一炭素減少したアミン化合物を得る合成法としてよく知られている。しかし、Hofmann転位やCurtius転位に比べると、全合成などにおける応用例は活発でなく、文献情報が少な

いのが現状である。最近我々は、ヒドロキサム酸（RCONHOH）を用いた炭素一窒素結合形成反応の研究において、偶然、塩基のみで転位反応が進行し、一炭素減炭したアミンが高収率で得られてくる反応を見出した<sup>1)</sup>。



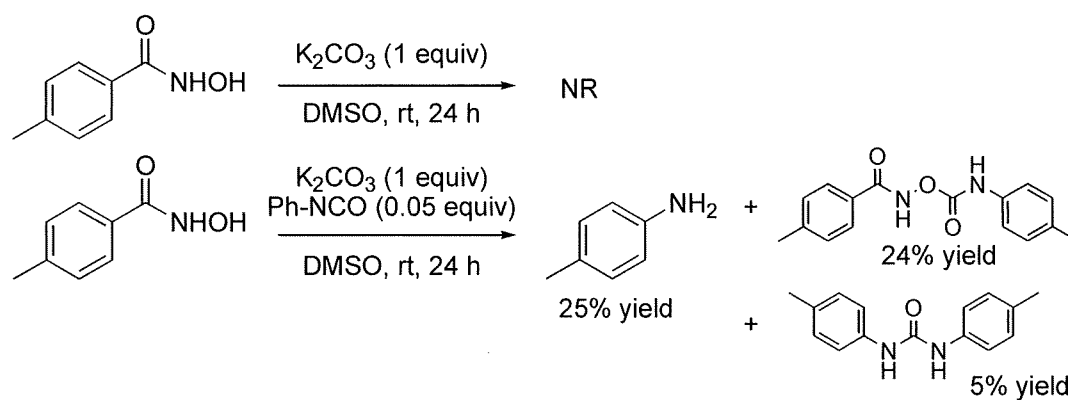
この反応はヒドロキサム酸の事前活性化（O-アシル化）、あるいは新たな活性化剤を必要としないことが大きな特徴である。芳香族化合物だけでなく、脂肪族化合物に対しても適用可能で、汎用性が高いアミン合

成法の可能性が秘められている。そこで、本研究では反応機構に関する検討を含め、より低温下での転位反応を行うための検討を行ったので報告する。

2, 3. 反応温度を室温まで低下させて反応

を行ったところ、反応時間1日では反応の進行は認められなかった。そこで触媒量の活性化剤としてフェニルイソシアナートを添加したところ、反応が進行し、対応するアニリンが得られるとともに、反応中間体

と考えられるO-カルバモイルヒドロキサム酸も得られてきた。この様に低温でも触媒量の活性化剤の添加により反応が進行することが確かめられた。



1) Y. Hoshino, M. Okuno, E. Kawamura, 2281.

K. Honda, S. Inoue, *Chem. Commun.* **2009**,