

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06979

研究課題名(和文)多環性天然有機化合物の効率的全合成法の開発

研究課題名(英文)Development of efficient synthetic method for polycyclic natural products

研究代表者

伊藤 久央 (Ito, Hisanaka)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：70287457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：多官能基化された多環式テルペノイドは多様な生理活性を有することから、古くから天然物化学の領域のみならず医薬品の開発を目的とした様々な領域において脚光を浴び続けている。今回、多環式テルペノイドとして複雑な構造を有するyonarolide とcallilongisin Bに着目し、その効率的な全合成法の開発について検討を行い、callilongisin Bの不斉全合成を達成し、さらに類縁体であるcallilongisin Cの不斉全合成も達成した。また、yonarolideに関しては、七員環の構築には至らなかったものの、全合成に向けてさまざまな知見を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多官能基化された多環式テルペノイドは多様な生理活性を有し、医薬品の開発を目的として脚光を浴びている。複雑な炭素骨格を有するテルペノイドは、タキソールを始め医薬品として用いられている化合物が数多く存在し、その全合成経路の開発と類縁体合成に基づいた構造活性相関に関して活発に研究がなされている。このような多環式テルペノイドの効率的かつ独創的な全合成経路の開発における学術的な意義は高い。さらに、極力保護基を用いず全合成の効率性を高めれば、学術的な意義はより高まる。標的化合物が興味深い生理活性を有する場合、構造活性相関の解明を目的とした類縁体合成は、メディシナルケミストリーの観点からも重要である。

研究成果の概要(英文)：Since polyfunctionalized polycyclic terpenoids have various physiological activities, they have been in the limelight not only in the field of natural product chemistry but also in various fields aimed at the development of pharmaceuticals. This time, we focused on yonarolide and callilongisin B, which have complicated structures as polycyclic terpenoids, and investigated the development of an efficient total synthesis method, achieved asymmetric total synthesis of callilongisin B and callilongisin C. Regarding yonarolide, although we did not reach the construction of a seven-membered ring, we were able to obtain various findings for total synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 天然有機化合物 不斉合成

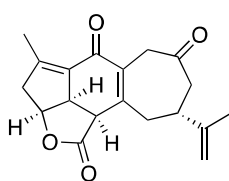
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

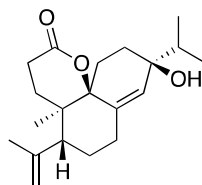
多官能基化された多環式テルペノイドは多様な生理活性を有することから、古くから天然物化学の領域のみならず医薬品の開発を目的とした様々な領域において脚光を浴び続けている。とりわけ複雑な炭素骨格を有するテルペノイドは、タキソールを始め医薬品として用いられている化合物が数多く存在し、その全合成経路の開発と類縁体合成に基づいた構造活性相関に関して活発に研究がなされている。そのような背景の中、著者は最近以下に示す yonarolide (1) と callilongisin B (2) に着目し、その効率的な全合成法の開発について検討を開始している。

Yonarolide (1) は、1995年に申請者の所属する研究室の前任教授である井口らによって、沖縄近海産の軟体サンゴより単離されたノルジテルペノイドである (*Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8807.)。五員環、六員環、七員環の炭素環と五員環ラク톤をもつ四環性骨格を有している。著者は平成20年～平成23年度の科研費の課題として、yonarolide の左側三環性骨格の構築に分子内アルドール縮合を駆使して成功しており、すでに発表している (*Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3379.)。また、平成28年～平成30年度の科研費の課題として、右側七員環部を有するジエンを不斉合成し、立体選択的な Diels-Alder 反応と続く分子内アルドール縮合により全合成を目指している。しかしながら、分子内アルドール反応による七員環の構築を基盤とした光学活性ジエンの合成に成功したものの、その後の Diels-Alder 反応の進行が困難を極めていた。ジエン側の修飾やジエノフィルの高活性化、加熱条件や Lewis 酸条件等、種々検討を行ったが、付加体を得るには至っていない。そこで本研究では合成経路を変更し、先に中心部の2環性部位を構築したあと、Cope 転位を駆使して七員環を構築することとした。

Callilongisin B (2) は、2012年に植物より単離されたジテルペンであり (*J. Nat. Prod.*, **2012**, *75*, 689.)、炭素六員環2つと六員環ラク톤が縮環し、4つの不斉炭素を有する興味深構造をもつ。著者はすでに callilongisin B (2) の全合成研究に着手し、炭素六員環と六員環ラク톤の構築を行なったが目的の立体化学ではなく、現在は今回明らかとなった立体選択性発現機構を利用して逆の立体配置構築を基盤とした環形成の検討を行なっていた。



yonarolide (1)



callilongisin B (2)

2. 研究の目的

未だ全合成が達成されていない、多官能基化された多環式テルペノイドである yonarolide と callilongisin B の、効率的な不斉全合成の達成を目指す。

3. 研究の方法

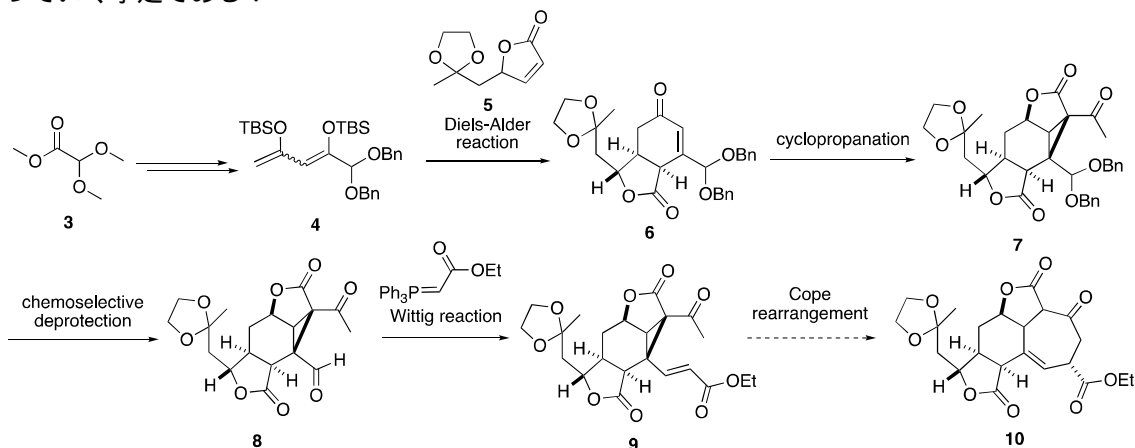
多官能基化された多環式テルペノイドの効率的な不斉全合成経路の開発について研究を行う。まず、yonarolide に関しては2環性部位構築ののち、ジビニルシクロプロパン構造を活用した Cope 転位反応により七員環を構築し、全合成達成を目指す。Callilongisin B に関しては、光学活性な出発物質を用い、分子内アルドール反応や酸化的脱芳香環化反応などを駆使して不斉全合成を目指す。

4. 研究成果

期間3年間の間に yonarolide の全合成を達成することはできなかった。一方, callilongisin B の不斉全合成を達成し, さらに類縁体である callilongisin C の不斉全合成も達成することができた。

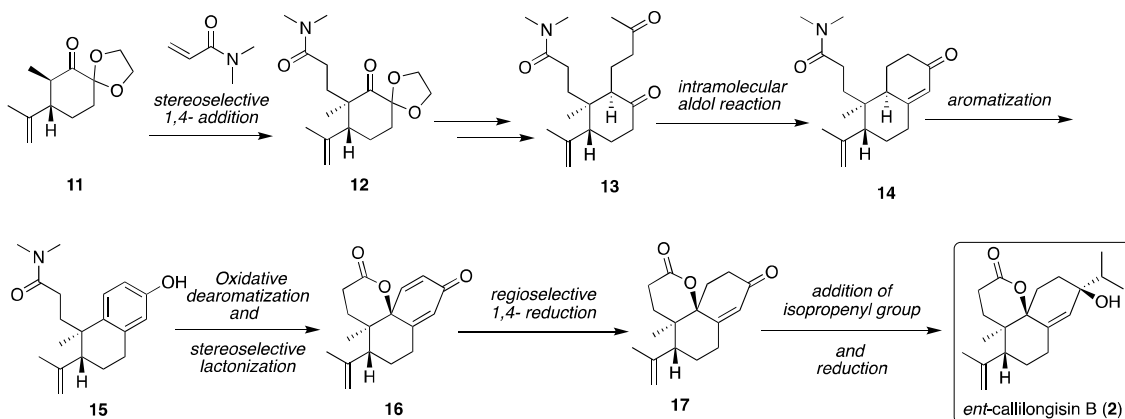
Yonarolide の全合成検討

Cope 転位反応による七員環構築について検討を行った。化合物 3 より合成した化合物 4 と 5 で Diels-Alder 反応を行い, 化合物 6 を得た。化合物 6 のエノン部位のケトンを選択的に還元した後, エステル化と続く分子内シクロプロパン化を行い, 化合物 7 を得た。このもののベンジルアセタールを脱保護後, Wittig 反応を行い化合物 9 を得た。化合物 9 のアセチル基のエノールエーテル化によるジビニルシクロプロパン部位の構築と引き続く Cope 転位反応による七員環構築について種々検討を行ったが, 七員環の構築には至っていない。今後引き続き検討を行っていく予定である。

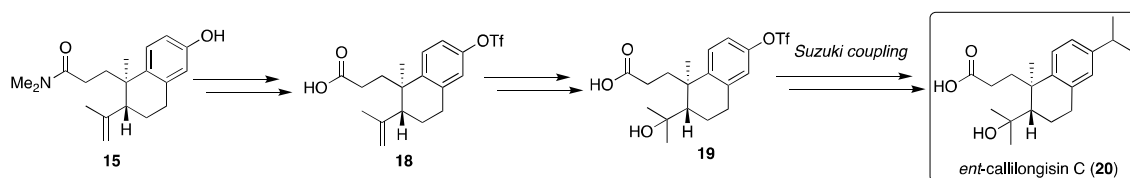


Callilongisin B の全合成検討

Callilongisin B の全合成は以下のように行った。化合物 11 に対し, アクリルアミドを用いた 1,4-付加反応により化合物 12 を得た。このもののケトン部位に対し炭素鎖の伸長を行い, 分子内アルドール縮合により化合物 14 とし, さらにエノン部位の芳香環化により化合物 15 とした。このものに対し酸化的脱芳香環化による分子内ラクトン化を行い, 立体選択的に化合物 16 を得ることに成功した。その後, 位置選択的還元とイソプロピル基の導入を経て, callilongisin B (2) の不斉全合成を達成した。



さらに, 先に得られた化合物 15 を基に数工程の変換と鈴木カップリングによるイソプロピル基の導入により, callilongisin C (20) の不斉全合成も達成した。



5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kamiya Akinobu, Kawamoto Yuichiro, Kobayashi Toyoharu, Ito Hisanaka	4. 巻 23
2. 論文標題 Total Synthesis of <i>ent</i>-Callilongisin B	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6916 ~ 6918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c02473	査読の有無 有
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	国際共著 -

1. 著者名 Kamiya Akinobu, Kawamoto Yuichiro, Kobayashi Toyoharu, Ito Hisanaka	4. 巻 111
2. 論文標題 Asymmetric syntheses of ent-callilongisins B and C	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132712 ~ 132712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2022.132712	査読の有無 有
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	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 神谷昭寛, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央
2. 発表標題 Callilongisin BとCの不斉全合成研究
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷昭寛, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央
2. 発表標題 三環性ジテルペノイドCallilongisin BとCの不斉全合成研究
3. 学会等名 第119回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akinobu Kamiya, Yuichiro Kawamoto, Toyoharu Kobayashi, Hisanaka Ito
2. 発表標題 Synthetic Study of Tricyclic Diterpenoid Callilongisin B
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021 (2021環太平洋国際化学会議)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八戸優大, 松田理歩, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央
2. 発表標題 ヨナラン骨格を有する四環性ノルジテルペノイドYonarolideの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷昭寛, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央
2. 発表標題 三環性骨格を有するCallilongicin Bの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷昭寛, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央
2. 発表標題 三環性骨格を有するジテルペノイドCallilongisin Bの合成研究
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 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

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------