

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06981

研究課題名(和文)新規生物活性評価研究に適用可能な天然有機化合物の合成経路の開発と合成

研究課題名(英文)Development of synthetic pathways and syntheses of natural products applicable to novel biological activity evaluation research

研究代表者

杉田 和幸 (Sugita, Kazuyuki)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60542090

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)：四環性骨格をもつ天然物caseabalansin Aの全合成経路を確立した。早期に終了したことから、五環性骨格をもつcochlearol B、三環性骨格をもつparvistemonine A、ベンゾフラン骨格をもつcorallocin Aおよび四環性骨格をもつlamellodysidine Aの合成研究を実施した結果、これら4つの天然物についても全合成経路を確立することができた。

また、六環性骨格をもつhapromintrin Bについては、四環性骨格までの合成に成功した。ビスクロ[3.2.1]オクタン環を有するmollolide Aについては、基本骨格の合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において全合成経路を確立したcaseabalansin A、cochlearol B、parvistemonine A、corallocin Aおよびlamellodysidine A、そして合成検討中のhapromintrin Bおよびmollolide Aは、それぞれ全く異なる骨格を有している。いずれの全合成経路も、短工程、高収率であり、創薬化学研究への適用が可能と考えられる。本研究において開発した合成経路を利用して誘導体合成を実施し、標的タンパク質の、新規モジュレーターが見出されることを期待している。また、開発した合成手法が、有機合成化学の進展に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The total synthesis of caseabalansin A, that possesses a tetracyclic nucleus was achieved. Since the total synthesis of caseabalansin A was completed early, we conducted synthetic studies on cochlearol B with a pentacyclic skeleton, parvistemonine A with a tricyclic skeleton, corallocin A with a benzofuran skeleton, and lamellodysidine A with a tetracyclic skeleton. As a result of the implementation, synthetic pathways of these four natural products were established as well.

For hapromintrin B, which has a hexacyclic skeleton, we have succeeded in the construction of the tetracyclic skeleton so far. Currently, we are continuing to develop a synthetic pathway for hapromintrin B, including a geminal dimethyl units. For mollolide A, which has a bicyclo [3.2.1] octane ring, we succeeded in synthesizing the core skeleton. In addition, we are conducting the synthesis in optically active form and the improvement of synthetic yields, to furnish total synthesis.

研究分野：有機合成化学

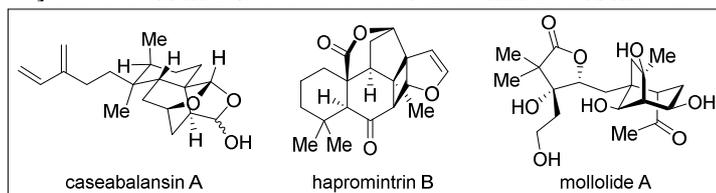
キーワード：天然有機化合物 全合成 caseabalansin A hapromintrin B mollolide A cochlearol B parvistemonine A lamellodysidine A

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

caseabalansin A は、2013年に単離構造決定された clerodane 系ジテルペノイドである。シスデカリンとアセタール構造を含む4環性の新規骨格をもつ。ヒトがん細胞 PC3 に対する増殖阻害活性を示すことが報告されており、新規医薬リードとして期待できる。研究開始時までは、合成研究の報告はない。haplomintrin B は、2015年に単離され、X線結晶構造解析によって構造決定された labdan 型ジテルペノイドである。研究開始時までに、合成研究の報告はない。複雑に入り組んだ6環性の新規骨格をもつが、Zhou らの論文において、同時に単離構造決定された haplomitrenolide A に対し UV 照射することでも、haplomintrin B が生成することが示されている。haplomintrin B については、*Arabidopsis thaliana* に対するアレロパシー作用が報告されている。mollolide A は、2013年に単離構造決定された grayanene 系ジテルペノイドである。Coxsackie B3 ウイルスに対して、増殖阻害活性を示し、抗ウイルス薬リードとして期待される。mollolide A は、 γ -ラクトン環とピシクロ[3.2.1]オクタン骨格が、メチレンを介して結合した骨格をもつ。研究開始時までに、合成研究の報告はない。これまでに申請者らは SmI_2 を用いて、アルカロイド mollolide A の母核と同様の6つの酸素官能基を備えたピシクロ環を立体選択的に構築し、報告している。



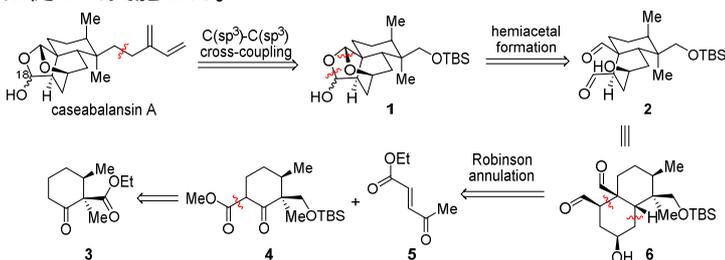
2. 研究の目的

今回我々は、caseabalansin A、haplomintrin B および mollolide A について、構造活性相関研究へ展開可能な合成経路の確立を目的に、全合成研究を行った。

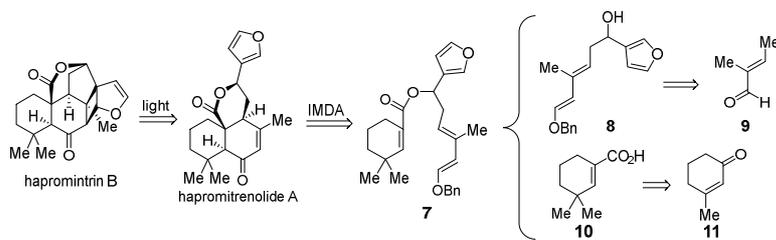
3. 研究の方法

研究は、以下に示す逆合成解析に従って実施した。

caseabalansin A: 化学的安定性が懸念されるジエンユニットは、最終工程において、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ クロスカップリングにて構築することとした。ヘミアセタール **1** はヒドロキシジアルデヒド **2** の自発的環化により合成可能と考えた。また、主たる骨格であるシスデカリン環は、ロビンソン環化により合成することを計画した。その前駆体の **6** は、**4** と **5** より誘導可能と考えられた。

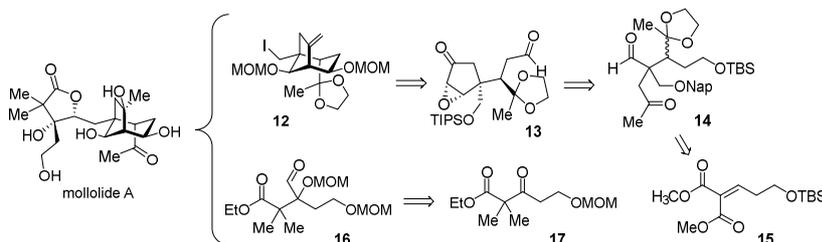


haplomintrin B: 単離の論文を参考に、4員環と5員環は、最終工程において光[2+2]環化付加反応により同時に構築することとした。シクロヘキサノン環と6員環ラクトン環は、分子内ディールス-アルダー



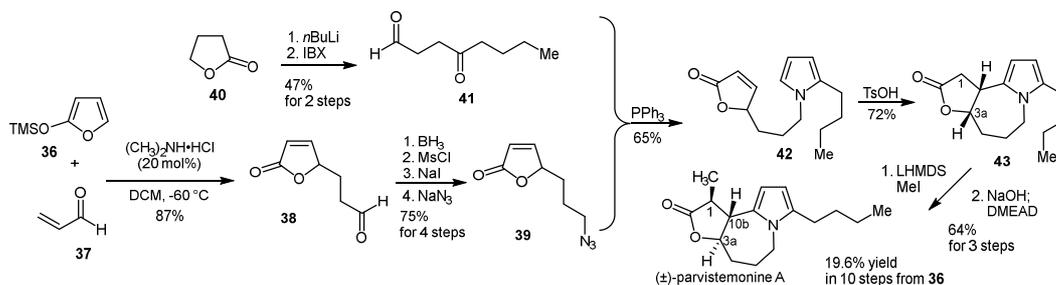
反応を用いて同時に形成することを計画した。前駆体のエステル **7** は、フランおよびジエンを有する鎖状化合物 **8** とシクロヘキセンカルボン酸 **10** をエステル化により合成することを考えた。

mollolide A: mollolide A は、ヨウ素体 **12** とアルデヒド **16** のカップリングにより合成できると考えた。ヨウ素体 **12** は、エポキシケトン **13** の SmI_2 を用いた還元的環化反応によるピシクロ[3.2.1]オクタン環形成を鍵工程として合成することを計画した。また **13** は、マロン酸誘導体 **15** より **14** を経て合成することとした。一方、アルデヒド **16** は、 β -ケトエステル **17** より合成可能と考えた。

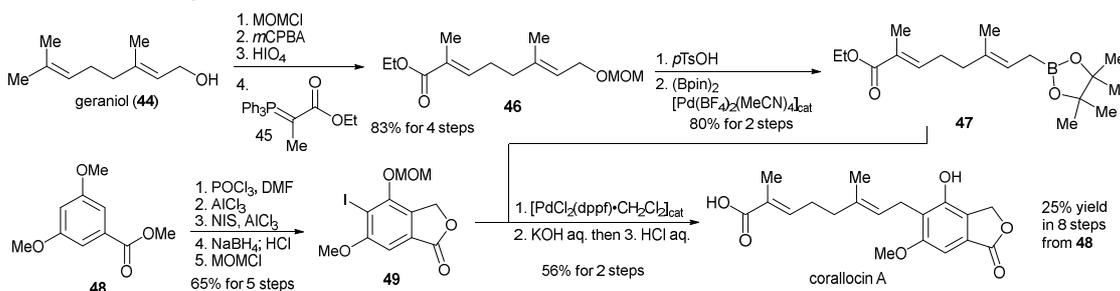


し、4, 5員環が一挙に形成された5環性化合物 **33** を得ることができた。得られた **33** のジエノン部分をルーシェ還元にて芳香環化後 Piv 基で保護し、**34** を得た。次いで、Bredereck 試薬での処理、Tf 化、脱 TfO を実施し、最後に脱 Piv 化を行うことで、**28** より、16 工程、収率 9% にて cochlearol B の初の全合成を達成することができた。本結果は、学術論文として報告した。Tomoya Mashiko, Yuta Shingai, Jun Sakai, Shogo Kamo, Shinya Adachi, Akinobu Matsuzawa, and Kazuyuki Sugita*, “Total Synthesis of Cochlearol B via Intramolecular [2+2] Photocycloaddition”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24484–24487.

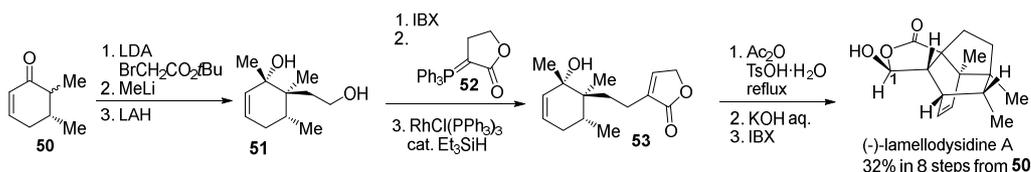
parvistemonine A: フラン誘導体 **36** とアクロレイン **37** より合成したアルデヒド **38** に対し、還元、メシル化、ヨウ素化およびアジド化を行って **39** を合成した。次いで **39** と、 γ -ラクトン **40** へのブチル基の導入および IBX 酸化により誘導したケトアルデヒド **41** を用いて、アザ Wittig 反応を利用したピロール環形成反応を行い **42** とした。次いで、トシル酸を用いて 7 員環を形成し、3 環性化合物 **43** を得た。最後に、メチル化、ラクトン環の加水分解に続くミツノブ反応により parvistemonine A の全合成を、**36** より 10 工程、収率 19.6% にて達成した。本結果は、学術論文として報告した。Rintaro Matsuo, Ayumu Miyashita, Motoi Kuwabara, Shinya Adachi, Akinobu Matsuzawa, Kazuyuki Sugita*, “Concise Diastereoselective Total Synthesis of (\pm)-Parvistemonine A”, *Synlett* **2020**, *31*, 1800–1804.



corallocin A: ゲラニオール **44** を MOM 化後、選択的エポキシ化、メタヨウ素酸を用いた分解によりアルデヒドとした後、Wittig 反応によりエステル **46** を合成した。次いで、脱 MOM 化後、Bpin ユニットの導入し、**47** を得た。一方、エステル **48** に対し、ホルミル化、選択的脱メチル化、ヨウ素の導入、アルデヒドの還元およびラクトン環の形成後、MOM 化を実施し、ヨウ素体 **49** を得た。得られた **47** と **49** を用いて、Pd 触媒存在下カップリング反応を検討した結果、カップリング体を収率良く得ることができた。最後に、エステルを加水分解後、塩酸処理することで、corallocin A の初の全合成を、**48** より 8 工程、収率 25% にて達成することができた。本結果は、学術論文として報告した。Tomoya Mashiko, Yuta Nakazato, Yuta Katsumura, Akihiko Kasamatsu, Shinya Adachi, Shogo Kamo, Akinobu Matsuzawa and Kazuyuki Sugita*, “Convergent total synthesis of corallocin A”, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5127–5132.



(-)-lamelloglysidine A: 市販の光学活性ケトン **50** に酢酸エステルユニットを導入後、メチル基の付加、LAH 還元によりジオール **51** とした。IBX 酸化によりアルデヒドとした後、Wittig 反応により γ -ラクトンユニットと連結、オレフィンの異性化により、カスケード反応前駆体 **53** を合成した。次いで触媒量の TsOH と無水酢酸存在下加熱すると、アセチル化、脱アセトキシ化、オレフィンの異性化および分子内ディールスアルダー反応が一挙に進行し、4 環性骨格の構築に成功した。最後に、ラクトンを開環後、生じた OH 基を IBX 酸化することで(-)-lamelloglysidine A の全合成を、**50** より 8 工程、収率 32% にて達成した。本結果は、学術論文として報告した。Shogo Kamo, Hitomi Kurosawa, Akinobu Matsuzawa, and Kazuyuki Sugita*, “Total Synthesis of (-)-Lamelloglysidine A via an Intramolecular Diels–Alder Reaction”, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 921–923.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Kamo Shogo, Kurosawa Hitomi, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Total Synthesis of (-)-Lamellodysidine A via an Intramolecular Diels-Alder Reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 921 ~ 923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c04289	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 Mashiko Tomoya, Shingai Yuta, Sakai Jun, Kamo Shogo, Adachi Shinya, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Total Synthesis of Cochlearol B via Intramolecular [2+2] Photocycloaddition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 24484 ~ 24487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202110556	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 Matsuo Rintaro, Watanabe Ayumu, Kamo Shogo, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Total syntheses of (±)-penicibilaenes A and B via intramolecular aldol condensation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 6063 ~ 6066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1qo01251g	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 Sugita Kazuyuki, Kuwabara Motoi, Matsuo Ami, Kamo Shogo, Matsuzawa Akinobu	4. 巻 53
2. 論文標題 Stereoselective Convergent Synthesis of Carbon Skeleton of Cotylenin A Aglycone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 2092 ~ 2102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1706684	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 Mashiko Tomoya, Nakazato Yuta, Katsumura Yuta, Kasamatsu Akihiko, Adachi Shinya, Kamo Shogo, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Convergent total synthesis of corallocin A	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5127 ~ 5132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ob00451d	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 Sugita Kazuyuki, Matsuo Rintaro, Miyashita Ayumu, Kuwabara Motoi, Adachi Shinya, Matsuzawa Akinobu	4. 巻 31
2. 論文標題 Concise Diastereoselective Total Synthesis of (±)-Parvistemonine A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1800 ~ 1804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707283	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 Okutomi Naoto, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Diastereoselective Total Syntheses of (±) Caseabalansin A and (±) 18 Epicaseabalansin A via Intramolecular Robinson type Annulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 2077 ~ 2081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201900368	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 Kasamatsu Akihiko, Kuwabara Motoi, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Total synthesis of granulodione	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 113 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.11.069	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27件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 堀 一樹 , 加茂 翔伍 , 杉田 和幸
2. 発表標題 27J-pm17S Oregonensin Aおよび関連天然物の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂手 恒公 , 永田 泳柱 , 加茂 翔伍 , 杉田 和幸
2. 発表標題 27P08-pm2-07S (±)- Vetiverianine Aの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加茂 翔伍 , 黒澤 ひとみ , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 27J-pm15 (-)-Lamellodysidine Aの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石倉 成 , 加茂 翔伍 , 杉田 和幸
2. 発表標題 27P08-pm2-09SMonocillin の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中里優太 , 益子智弥 , 勝村悠太 , 加茂翔伍 , 松澤彰信 , 足立慎弥 , 杉田和幸
2. 発表標題 P-30 Corallocin A の全合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾麟太郎 , 渡邊歩 , 加茂翔伍 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 P-29 (±)-Penicibilaene A の全合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾麟太郎 , 渡邊歩 , 加茂翔伍 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 1P-77 (±)-Penicibilaene の全合成
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加茂翔伍 , 渥美なみ花 , 奥富直人 , 足立慎弥 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 1P-88 水素雰囲気下リンドラー触媒を用いたアリルおよびベンジルアルコールの 酸化反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益子 智弥 , 眞貝 祐多 , 酒井 隼 , 加茂 翔伍 , 足立 慎弥 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 口頭14 Cochlearol B の全合成
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 加茂翔伍 , 渥美なみ花 , 奥富直人 , 足立慎弥 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 C-16 水素雰囲気下リンドラー触媒を用いたアリル及びベンジルアルコールの酸化反応
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中里優太 , 益子智弥 , 勝村悠太 , 加茂翔伍 , 松澤彰信 , 足立慎弥 , 杉田和幸
2. 発表標題 A-15 Corallocin Aの全合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永田泳柱 , 岡田孝治 , 加茂翔伍 , 足立慎弥 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 A-11 (±)- Vetiverianine A の全合成研究
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾麟太郎 , 渡邊歩 , 加茂翔伍 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 A-14 (±)-Penicibilaene Aの全合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渥美 なみ花 , 奥富 直人 , 加茂 翔伍 , 足立 慎弥 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 28P01-022S 水素雰囲気下リンドラー触媒を用いたアリル及びベンジルアルコールの酸化反応
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 桑原 基 , 加茂 翔伍 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 28V01-pm08S Cotylenin A アグリコンの合成研究
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 永田 泳柱 , 岡田 孝治 , 加茂 翔伍 , 足立 慎弥 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 27P01-014S (±)- Vetiverianine A の全合成研究
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 眞貝 祐多 , 酒井 隼 , 加茂 翔伍 , 足立 慎弥 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 27V01-am12S Cochlearol B の全合成
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 益子 智弥 , 中里 優太 , 勝村 悠太 , 加茂 翔伍 , 松澤 彰信 , 足立 慎弥 , 杉田 和幸
2. 発表標題 27P01-015S Corallocin Aの全合成研究
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 松尾 麟太郎 , 渡邊 歩 , 加茂 翔伍 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 27P01-013S (±)-Penicibilaene Aの全合成
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 笠松 暁輝 , 中野 友旭 , 加茂 翔伍 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 日本薬学会第141年会
3. 学会等名 27P01-012 Mollolide Aの全合成研究
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾麟太郎 , 宮下歩 , 桑原基 , 足立慎弥 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 P2-7 (±)-Parvistemonine Aの全合成
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾麟太郎 , 桑原基 , 宮下歩 , 足立慎弥 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 PC-01 (±)-Parvistemonine A の全合成
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾 麟太郎 , 宮下 歩 , 桑原 基 , 松澤 彰信 , 足立 慎弥 , 杉田 和幸
2. 発表標題 26P-am047S (±)-Parvistemonine A の全合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原 基 , 岩田 真由子 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 26P-am070S (+)-Spinoxazine Bの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥富 直人 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 1P-43 分子内ロビンソン型環化反応を利用した(±)-Caseabalansin Aおよび(±)-18-Epicaseabalansin Aの全合成
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原基 , 岩田真由子 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 P-035 (+)-Spinoxazine Bの全合成 B
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥富直人 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 P1-02 分子内ロビンソン型環化反応を利用した(±)-Caseabalansin A および(±)-18-Epicaseabalansin A の全合成
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

星薬科大学 薬品製造化学研究室
<https://polaris.hoshi.ac.jp/kyoshitsu/seizo/index.html>
 Research Map
<https://researchmap.jp/k-sugita>

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
---------	---------