

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：72801

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15966

研究課題名(和文) The Development of Direct Vinylogous Michael Addition of Butenolides to Chromones and Its Application to the Total Synthesis of Natural Products

研究課題名(英文) The Development of Direct Vinylogous Michael Addition of Butenolides to Chromones and Its Application to the Total Synthesis of Natural Products

研究代表者

崔進(Cui, Jin)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・研究員

研究者番号：20839120

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)：この研究では、クロマンラク톤の新しい合成法が紹介されています。不斉ピニロゲース付加反応により、2-エステル置換クロモンを得ることができ、キラル配位子を用いることで、エナンチオ選択性を制御することができます。この手法は、異なる置換基を持つクロモンにも適用可能で、優れたジアステレオおよびエナンチオ選択性を有する天然物アナログが得られました。さらに、ent-blennolide Bとsecalonic acid Aの合成にも成功しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

The method developed in this study could be used for the synthesis of biologically important natural products in an effective manner which may accelerate drug discovery based on natural products.

研究成果の概要(英文)：This study achieved the development of a new synthetic method for chromanone lactones. The method is applicable to chromones with different substitution groups and has yielded natural product analogs with excellent diastereo- and enantioselectivity. Additionally, successful syntheses of ent-blennolide B and secalonic acid A were also achieved.

研究分野：synthetic organic chemistry

キーワード：total synthesis asymmetric catalysis enolate copper

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。

1. 研究開始当初の背景

The chromanone lactones are an important class of compounds in organic synthesis and drug discovery. They exhibit various biological activities. For example, blennolides D and E have antifungal and anti-algal properties, and microdiplodiasone inhibits the bacteria responsible for Legionnaires' disease. Gonytolide A, which is composed of two monomeric units of gonytolide C, shows interesting immune response promoting activity. Xanthoquinodin A4 is active against human cancer cells. In addition to being attractive synthetic targets themselves, chromanone lactones can also be used as synthetic intermediates to access tetrahydroxanthone natural products, many of which also have interesting biological properties. In fact, a comprehensive structure-activity relationship (SAR) study of chromanone lactones is still lacking. Thus, total synthesis endeavors will provide opportunities to understand the nature of these types of molecules at the molecular level and provide invaluable insights into drug discovery.

Vinylogous addition of siloxyfurans to chromones is arguably the most straightforward strategy for accessing chromanone lactone natural products, which can be converted into tetrahydroxanthones via a "retrobiomimetic" Dieckmann cyclization developed by Porco and co-workers. However, an enantioselective version of the above vinylogous addition applicable to total syntheses of natural products has not yet been achieved. Prior to this study, there is only one report of an asymmetric version of this type of transformation, reported by Trost and co-workers in 2019. Their transformation proceeds with high syn-selectivity. However, the direct catalytic asymmetric synthesis of anti-type chromanone lactones, analogues of (+)-lactone C and (+)-gonytolides C&G, is still unknown. In addition, the reported method cannot be used for the synthesis of natural products bearing ester appendage. It will be highly desirable to develop a new catalytic asymmetric method for the efficient synthesis of chromanone lactone and tetrahydroxanthone natural products.

2. 研究の目的

We propose the development of a novel catalytic asymmetric vinylogous Michael addition of butenolides to chromones, for the efficient preparation of chromanone natural products and their analogues for biological evaluation.

3. 研究の方法

Firstly, we used 2-H-chromone as a model and screened different catalytic systems including Cu(I)/chiral ligand/Brønsted base for the synthesis of chiral chromanone lactones. The developed optimal method was used for the preparation of anti-type chromanone lactones.

Next, 2-ester-substituted chromone was used as the substrate for the synthesis of chromanone lactones bearing chiral tetrasubstituted center to synthesize several natural products in an efficient manner. Various catalytic systems were screened to realize this transformation.

4. 研究成果

For the synthesis of anti-type chromanone lactones, we developed a catalytic asymmetric vinylogous addition of β,γ -butenolide to chromones. The developed catalyst system is characterized by tuning of the steric and electronic environment within the stereocontrolling transition state using a chiral BIPHEP-type ligand to invert diastereoselection, and improvement of the catalyst turnover by a coordinative phenoxide additive to increase the chemical yield. This method would be useful for the syntheses of natural product-like libraries with high levels of stereoselectivity.

Next, using 2-ester-substituted chromones as the substrates, we have developed an asymmetric copper-catalyzed process that delivers enantioenriched chromanone lactones with catalyst-controlled diastereodivergence for formation of elusive tetra- and tri-substituted stereocenters. The catalytic system features the use of chiral ligands to control the diastereo- and enantioselective addition of copper vinylogous enolate to 2-ester-substituted chromones, with suppression of undesired retro-addition pathways by silyl additives. The reaction proceeds smoothly with a variety

of unactivated 2-ester-substituted chromones bearing diverse substituents and provides natural product analogs with outstanding diastereo- and enantioselectivities. The approach enabled a concise and efficient synthesis of (-)-blennolide B and provides a formal synthesis of secalonic acid A.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Jin Cui, Raphael Oriez, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki	4. 巻 61
2. 論文標題 Concise and Stereodivergent Approach to Chromanone Lactones through Copper Catalyzed Asymmetric Vinylogous Addition of Siloxyfurans to 2-Ester Substituted Chromones	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202203128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202203128	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 Cui Jin, Kumagai Naoya, Watanabe Takumi, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 11
2. 論文標題 Direct catalytic asymmetric and anti-selective vinylogous addition of butenolides to chromones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 7170 ~ 7176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D0SC01914C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sadhanendu Samanta, Jin Cui, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe, and Masakatsu Shibasaki	4. 巻 88
2. 論文標題 Asymmetric Syn-Selective Vinylogous Addition of Butenolides to Chromones via Al-Li-BINOL Catalysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1177-1184
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.2c02731	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 Jin Cui, Sadhanendu Samanta, Takumi Watanabe, and Masakatsu Shibasaki	4. 巻 NA
2. 論文標題 Bronsted base-catalyzed direct 1,6-conjugate addition of butenolide to p-quinone methides.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202300176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ajoc.202300176	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5件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Jin Cui, Raphael Oriez, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Concise and Stereodivergent Approach to Chromanone Lactones via Copper-Catalyzed Asymmetric Vinylogous Addition of Siloxyfurans to 2-Ester Chromones
3. 学会等名 20th Symposium on Organic Chemistry: the Next Generation
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 崔 進, 渡辺 匠, 熊谷 直哉, 柴崎 正勝
2. 発表標題 環境調和型触媒の不斉ピニロガスマイケル反応を利用したクロマノンラクトン類の合成
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 崔 進, 熊谷 直哉, 渡辺 匠, 柴崎 正勝
2. 発表標題 Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Addition of Butenolides to Chromones
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jin Cui, Raphael Oriez, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Concise and Stereodivergent Approach to Chromanone Lactones through Copper-Catalyzed Asymmetric Vinylogous Addition of Siloxyfurans to 2-Ester-Substituted Chromones
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 崔 進
2. 発表標題 Development of catalytic asymmetric reactions and its application to the syntheses of bioactive natural products
3. 学会等名 日本薬学会関東支部オンライン受賞記念講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

微生物化学研究所 https://www.bikaken.or.jp/

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