

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：23803

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20712

研究課題名(和文)生物活性天然物quassinoidの合成研究

研究課題名(英文)Synthetic studies on quassinoids

研究代表者

渡邊 正悟(WATANABE, Shogo)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：50911335

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、ジエノフィルとして2-ピロンを分子内に含む前駆体を使った、分子内Diels-Alder(IMDA)反応とClaisen転位を組み込んだカスケード型の合成ルートにより不斉四級炭素の立体化学を制御しながら一挙に縮環構造を構築することを目指した。しかしながら、当初の合成計画では鍵反応中間体を入手することが困難であり望みの反応を検討することができなかった。そこで今後、全合成標的の化学構造にとらわれず、期待するカスケード反応に利用可能な構造を模索し、天然物合成に応用できるように検討を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題は、強力な生物活性(抗がん活性や抗マラリア活性など)を示す有用な天然物の化学合成に向けた基礎研究の一端である。天然物は複雑な炭素骨格と高度に修飾(例えば酸素官能基化)された化学構造を有しており、これらを如何に構築するかが鍵となる。今回の合成計画では鍵反応前駆体の合成が困難であることがわかったため、今後、より単純化した基質を調製して反応を検討していく。

研究成果の概要(英文)：A cascade strategy including intramolecular Diels-Alder reaction, using 2-pyrone moiety as a dienophile, and Claisen rearrangement was investigated for quassinoid synthesis. Unfortunately, the designed synthetic precursors were proved to be tough to obtain because of problems with diastereomixtures and installation of a 2-pyrone moiety. Therefore, simpler precursors should be redesigned and the key cascade reactions would be conducted in the future.

研究分野：天然物化学

キーワード：天然物合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

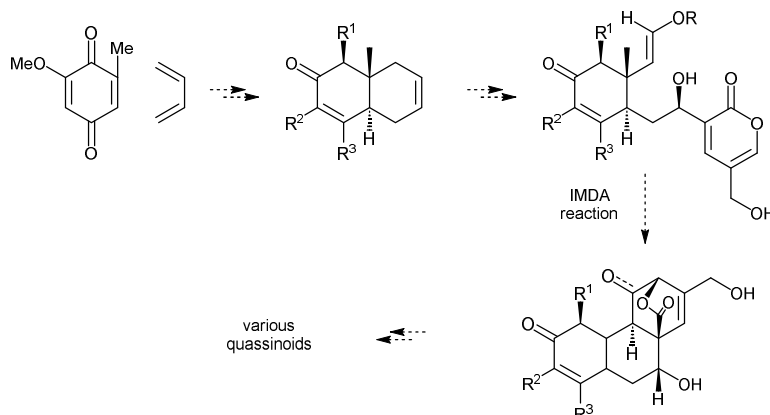
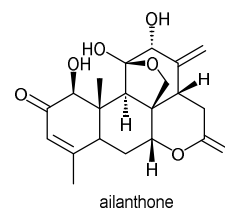
トリテルペンには、複雑な化学構造や高度に官能基化された構造を含むものが数多く報告されており、また、多様な生物活性物質が存在する。トリテルペン類は C30 を基本骨格として生合成されるが、カシノイドやリモノイドの様に分解型の構造を有するものも多数見つかっている。本研究課題では、カシノイド類に着目して、これらを自在に合成できるような新たな合成方法論の確立を目指すこととした。我々は、2-ピロンをジエノフィルとした分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応を利用して立体化学を制御しつつ複雑な縮環構造を一挙に構築することを計画した。この際、カシノイド類に特徴的な化学構造を導入するために、IMDA 反応に続く Claisen 反応を組み込むことで、前者の反応で構築した立体化学を保持しながら特異的に反応が進行して所望の骨格が構築できると期待した。

2. 研究の目的

カシノイド類の自在な合成を目的として、共通の中間体となる化合物の合成

3. 研究の方法

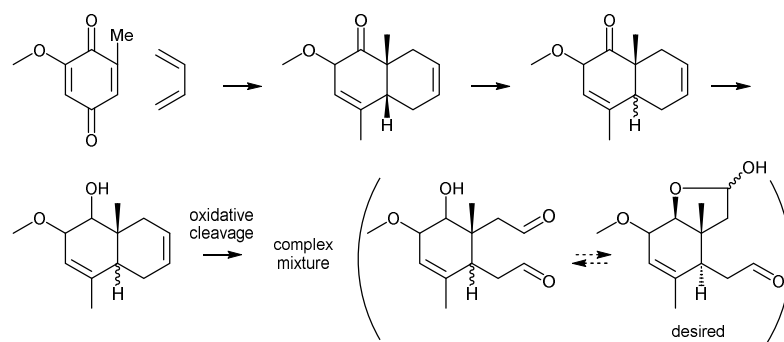
まずは、これまでに全合成例のない Ailanthone を合成標的として鍵反応前駆体の合成を行うこととした。合成計画として、1) A 環ユニットと 2-ピロンユニットの合成と、これらを連結させることで鍵反応前駆体が得られると考えた。次に、2) IMDA 反応と Claisen 転位、およびラクトン形成反応によって BCD 環を一挙に構築できると期待した。最後に、3) 2-ピロンに由来する核間位の C1 ユニットの使った位置選択的な環化によって E 環を形成できるものとした。はじめに、合成計画に従って、ラセミ体での合成を検討することとした。



4. 研究成果

研究方法の 1) A 環ユニットの合成に難航した。文献の方法を参考にデカリン化合物から C-C 結合の酸化的切断によって酸素官能基化された A 環を構築する予定であったが、Diels-Alder 反応によって *cis* デカリン環を形成した後の *trans* デカリンへの異性化の制御が困難であり、DBU を用いた条件で約 1:1 の比となる場合が最大であった。参考文献では、縮環部位近傍にカルボン酸側鎖が存在し、この立体的効果、あるいは水素結合が反応の制御に寄与した結果、*trans* 体に収束していることが示唆された。すなわち、デカリンを構成する 10 の環内炭素の内 6 つが sp² 炭素である場合には、1,3-ジアキシャル相互作用がほとんど生じないために *cis* 体と *trans* 体の間に熱力学的に優位なエネルギー差がないことが示唆された。我々の系では、カシノイド合成に不要な縮環部位近傍の置換基がないことから、これ以上の反応制御は困難であると判断した。そこで、混合物のまま変換を進めることとした。次の還元反応では、それぞれの異性体について概ね立体選択的な反応が進行しており、NMR 観測レベルで 1:1 のジアステレオマー混合物が生成していることが示唆されたが、その後のいずれの段階でも両ジアステレオマーを分離することができなかった。このまま酸化的切断による A 環ユニットの合成を検討したが、複雑な混合物となった。現在は、*trans* デカリンへ収束できるように、縮環部位近傍にダミー置換基を導入した中間体の合成を検討している。一方で、アトムエコノミーの観点からこのようなダミー置換基の利用は好ましい手段とは言えないので、

新たな合成計画の検討も考慮している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------