

令和 6 年 4 月 26 日現在

機関番号：32607

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20722

研究課題名（和文）抗ウイルス薬創製を指向したwickerol類の不斉全合成研究

研究課題名（英文）Synthetic Study of Antiviral Wickerols

研究代表者

千成 恒（Sennari, Goh）

北里大学・大学院感染制御科学府・特任助教

研究者番号：50967544

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：Wickerol類は北里研究所における抗インフルエンザ活性物質の探索により見出された新規天然有機化合物である。本研究課題では、ウイルス感染症のパンデミックに迅速に対応するため、抗ウイルス活性物質の化合物ライブラリー構築のための基盤となるwickerol類の合成経路の確立に着手した。実際の合成では、非典型的な分子構築戦略を立案し、市販品である出発原料カンファーを用いて様々な官能基化法を見出すに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カンファーは古くより知られる安価で大量入手可能である有機天然化合物である。構造的に複数の不斉炭素を持ち、2つの鏡像異性体それぞれが市販されていることから、有機合成における出発原料として有用である。しかしながら、カンファーの分子特異的な反応性と誘導化に使用できる官能基の乏しさから、天然物合成における出発原料としての利用は限られていた。本研究においては、これまでの有機化学では制限のあったカンファーの誘導化の開発を起点として、その三次元構造的複雑性に着目した新たな分子構築法によって、複雑天然物合成への応用を試みた。本成果を通して、これまで顧みられなかったカンファーの新たな有用性を示すことができた。

研究成果の概要（英文）：Wickerols are new natural products isolated through our screening for anti-influenza active compounds at the Kitasato Institute. In this research project, we envisioned to establish a synthetic route to wickerols, which would serve as the basis for constructing a compound library of antiviral active compounds, in order to quickly deal with pandemics of viral infections. As a result, we planned an atypical molecular construction strategy and found various functionalization methods using camphor, a commercially available chiral pool starting material.

研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物合成 全合成 カンファー C-H官能基化 キラルプール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Wickerol 類(1 および 2)は、所属研究所において抗インフルエンザ活性物質探索により見出されたジテルペノイド天然物である (Fig. 1)。イヌ腎臓由来 MDCK 細胞の A 型 H1N1 インフルエンザウイルスに対して 1 は $IC_{50} = 0.070 \mu\text{g/mL}$ と高活性を示すことから有望なリード化合物として期待できる。構造的な特徴として 8 つの不斉炭素を含む a-d 環から成る架橋四環式の構造を有する。本天然物の類縁体として、他に 6 種類が報告されているが、wickerol 類以外の全合成は未踏であった。

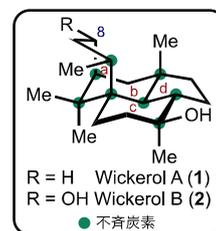


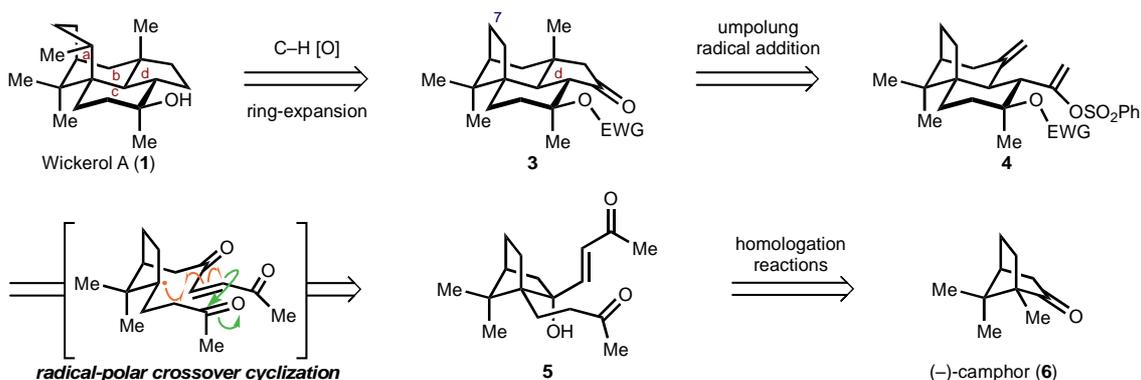
Fig. 1 wickerol A,B (1,2)

2. 研究の目的

我々はテルペノイド二相系合成に倣い、迅速な母骨格構築を基盤とした多様に類縁体合成へと展開できる経路の確立を指向した。本戦略では実践的な母骨格構築を基軸として、late-stage において酸化度を高めることによって効率的に分子の多様化を行うことができる利点がある。母骨格に存在する C - H 結合を選択的に変換できれば、歴史的に用いられてきた化学と比べて官能基の相互変換の工程が削減でき、効率的に新たな化学構造的スペースの開拓が可能である。しかしながら、複雑な構造を有する化合物への C - H 官能基化の適用は未だ多く報告されておらず、分子固有の反応性と選択性の理解が必須である。そこで、二相系戦略の複雑天然物合成への適用を目指し、その基盤として本研究課題においては wickerol A を標的とした不斉全合成を目的として研究を行った。

3. 研究の方法

Wickerol 類は合成終盤において共通の中間体 3 から C7 位メチレンの C-H 酸化に続く環拡大を行うことで合成できると考えた (Scheme 1)。共通中間体 3 の d 環部位はエキソオレフィンから生じる第三級ラジカルのエノール二重結合への極性転換型付加反応によって構築する。その前駆体 4 はアルコール 5 からオキシラジカル生成による β -開裂を伴う radical-polar crossover 環化によって 4 つの不斉中心を制御しながら一挙に行うことができると考えた。化合物 5 は (-)-camphor (6) を出発原料として導けると考えた。

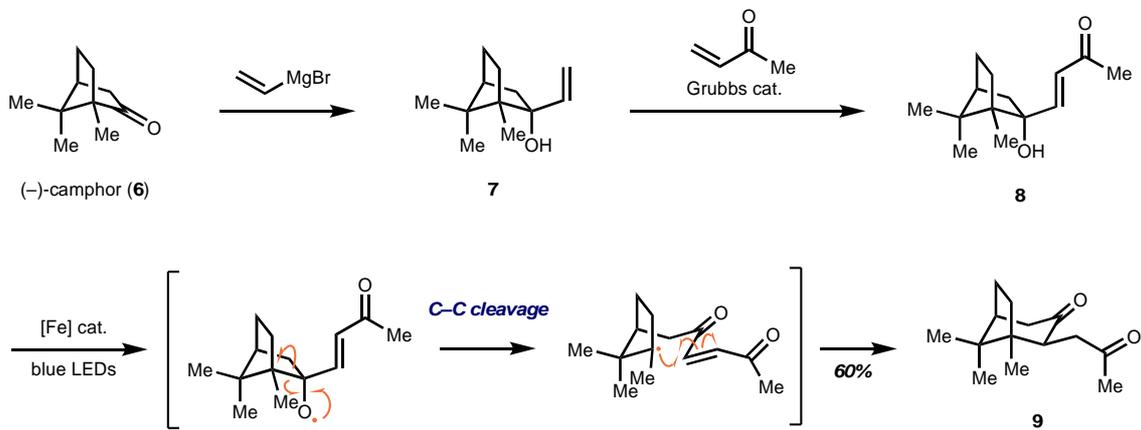


Scheme 1. Wickerol A の逆合成

4. 研究成果

[環拡大モデル基質 9 の合成]

初めにモデル基質を用いて鍵反応である β -開裂を伴う環拡大反応の検討を行った (Scheme 2)。出発原料 6 にビニルグリニャール試薬を求核付加させることでビニル体 7 へと導き、オレフィンクロスメタセシスを行うことで、不飽和ケトン 8 を合成した。得られた 8 を用いて、鍵反応の種々検討の結果、鉄触媒存在下光照射により、 β -開裂を伴う第三級ラジカル生成に続く、不飽和カルボニル二重結合へのラジカル付加反応が進行し、環化体 9 を収率 60% で得られる条件を見出すことができた。

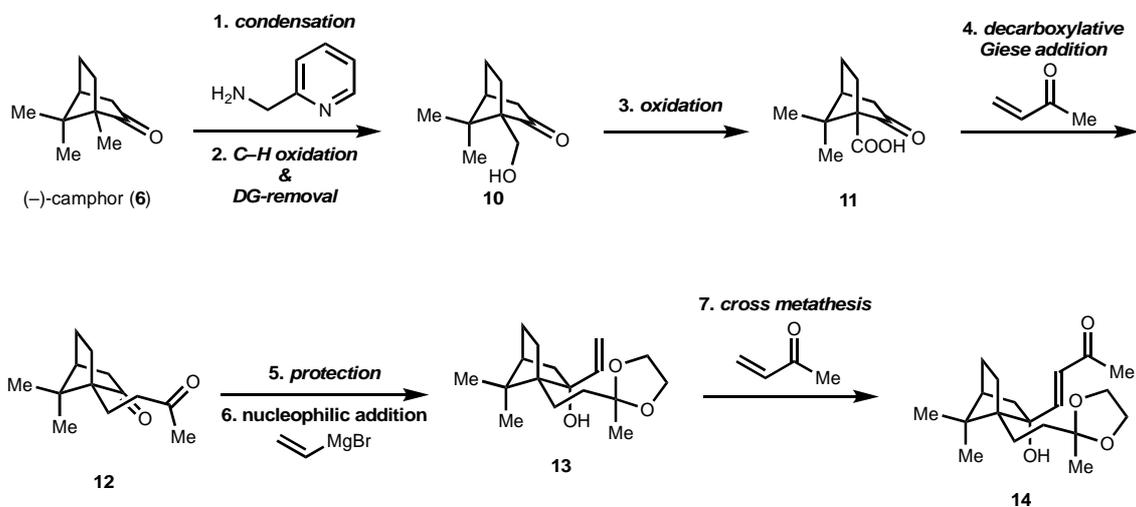


Scheme 2. 鍵反応のモデル検討

[本番基質 14 の合成]

既知の手法に従い、(-)-camphor (6)のケトン基を配向基であるイミンへと変換後、Schönecker-Baran 酸化によりアルコール 10 を得た(Scheme 3)。次にアルコール 10 の水酸基を酸化することでカルボン酸 11 (ketopinic acid)とした後、脱炭酸型 Giese 付加によってジケトン 12 を合成した。得られた 12 のメチルケトン部位を官能基選択的にケタルへと変換し、ビニルグリニャール試薬を求核付加させることでビニル体 13 を得た。ビニル体 13 に対し、オレフィンクロスメタセシスを行い、不飽和カルボニル 14 を合成した。

以上のように、本研究においては camphor をキラルプールとした種々の官能基化によって鍵反応前駆体の調製を行うことができたため、モデル基質での知見を活かすことで、骨格構築法の開発へとつながると考えている。



Scheme 3. Camphor の C-H 酸化を起点とした本番基質 14 の合成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮田拓真、千成恒、廣瀬友靖、砂塚敏明
2. 発表標題 抗インフルエンザ活性を有するwickerol類の全合成研究
3. 学会等名 薬学会第144年会
4. 発表年 2023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
---------	---------