

令和元年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：2016～2018

課題番号：16K08177

研究課題名(和文)カルボニル縮合反応を基軸とした多環性海洋天然物の全合成

研究課題名(英文) Synthetic study of marine natural product based on the carbonyl condensation reaction

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：海洋生物が産生する有機化合物は多彩な生理活性を有する物が多く、医薬品開発を始めとして広く研究されている。中でも、複数の環構造が縮環した化合物は特異な生理活性を有する場合が多く着目されている。今回、海洋生物が産生した複雑な構造を有する yonarolide と asperaculin A に関し、全合成達成に向けて検討を行った。その結果、双方とも全合成達成には至っていないが、asperaculin A に関しては4環性骨格の構築に成功し、全合成の最終段階に進んでいる。また、yonarolide に関しては収束的合成による骨格構築に関し詳細な検討を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、天然有機化合物で合成不可能な化合物はないと言われている。その中で、興味深い反応を全合成経路に組み込みつつ、いかに効率的に分子を作り上げるかが重要である。さらに、その標的化合物が特異で複雑な骨格を持つ場合、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非常に高い。極力保護基を用いず全合成の効率性を高め、必要に応じて新規な反応が開発できれば、学術的な意義はより高まる。さらに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。上記の点について高いレベルで達成できれば、インパクトは非常に高いものとなる。

研究成果の概要(英文)： Marine natural product has been studying as lead compound to develop the medicine because they have various biological activities. Especially, polycyclic compounds have much attention because they sometimes have a specific activity. Synthetic study of two marine natural products, yonarolide and asperaculin A, which possess several cyclic moiety was examined. Although, total synthesis of both compounds were still not completed, the construction of tetracyclic skeleton of asperaculin A was achieved. Regarding the synthesis of yonarolide, construction of skeleton through convergent route was examined.

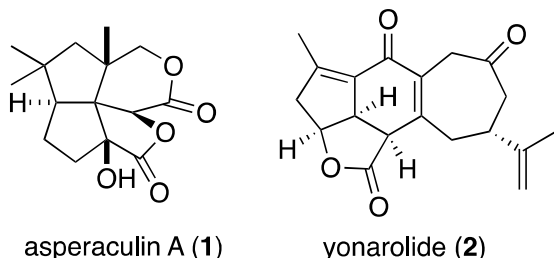
研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 天然有機化合物 海洋天然物 縮合反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 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、申請者は最近以下に示す asperaculin A (1) と yonarolide (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た。



Asperaculin A (1) は、2011年に海洋放線菌より単離されたセスキテルペンであり(*J. Nat. Prod.*, **2011**, 74, 1650.), 炭素5員環2つと、5員環ラクトン、6員環ラクトンが縮環し、その中心に第四級不斉炭素を有する興味深構造をもつ。申請者はすでに asperaculin A (1) の全合成研究に着手し、ビシクロ[3.3.0]オクタン骨格の立体選択的な構築に成功しているが、最も困難と考えられる2つのラクトン環の同時構築に関して検討を行い全合成を目指す。

Yonarolide (2) 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.). 5員環、6員環、7員環の炭素環と5員環ラクトンをもつ四環性骨格を有している。申請者は平成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.) が、全合成の達成には至っていない。今回右側7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す。

2. 研究の目的

海洋生物由来の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、複雑な炭素骨格を有する asperaculin A (1) に関しては、分子内アルドール反応と1,4-付加反応を駆使して全合成を目指す。次に、yonarolide (2) に関しては、分子内アルドール反応と1,4-付加反応、Diels-Alder 反応を駆使して全合成を目指す。双方とも、古典的カルボニル縮合反応を基軸とし、極力保護基を用いない、効率的かつ短工程での全合成経路を確立する。

3. 研究の方法

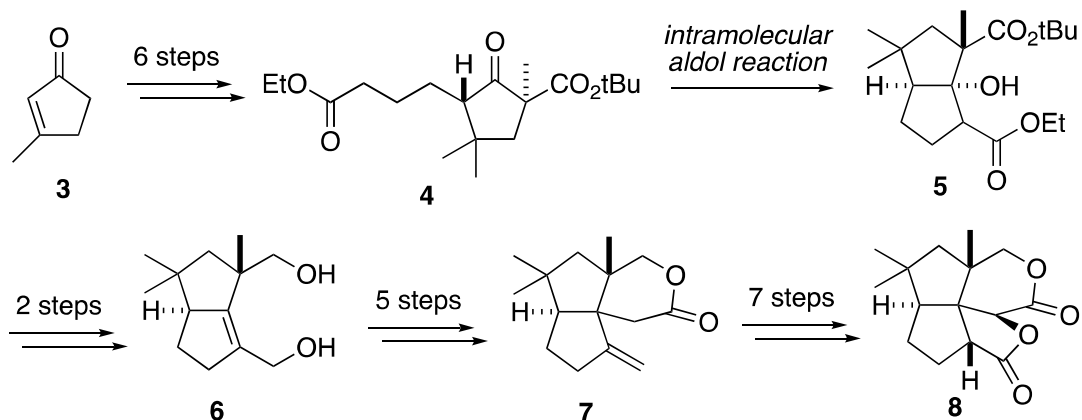
Asperaculin A (1) と yonarolide (2) の不斉全合成を目指し、まずはラセミ体での全合成について検討する。双方とも保護基の使用を極力抑え、分子内アルドール反応をはじめとする古典的カルボニル縮合反応や Diels-Alder 反応などのアトムエコノミカルな反応を駆使し、効率的かつ独創性のある経路の開発を目指す。ラセミ体での全合成が達成したのちに不斉全合成を目指す。

4. 研究成果

期間3年間の間に双方とも全合成達成には至らず現在も検討を継続中であるが、以下についての成果を得ることができた。

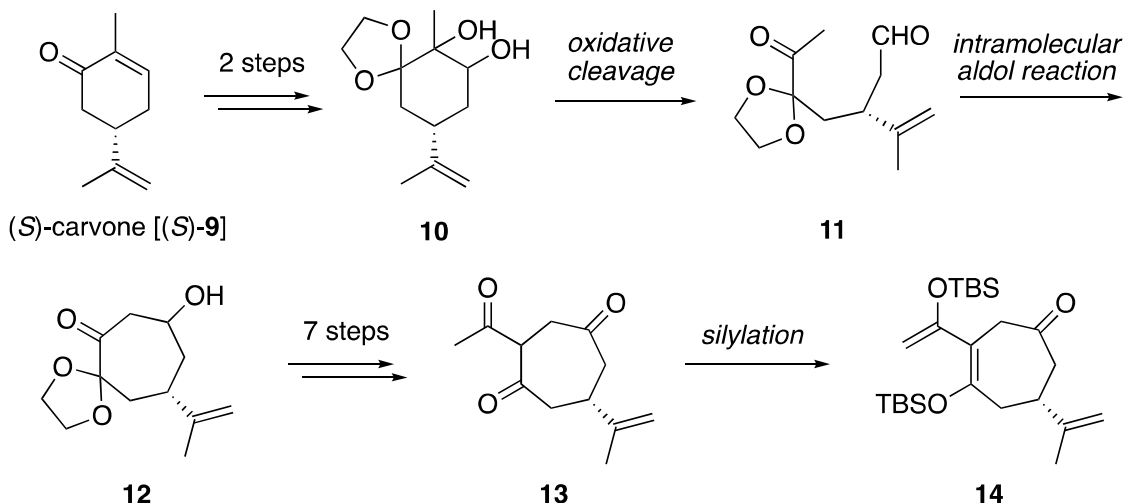
Asperaculin A (1) の全合成検討

3-メチル-2-シクロペンテノン(3)を出発物質とし、2つの第四級炭素の構築を含む6工程の変換で化合物4を得た。このものに対し、鍵反応である分子内アルドール反応を行い、2環性化合物5を得た。水酸基の脱離と2つのエステル部位の還元を経て、化合物6を得た。化合物6に対して鍵反応の一つであるジョンソンクライゼン転位を含む5工程の変換を経て3環性化合物7を合成した。続いて化合物7のラクトンカルボニル基のα位をデヒス酸化した後、エキソメチレン部位の変換により4環性骨格を有する化合物8までの合成に成功した。Asperaculin A (1) 全合成まで水酸基の導入を残すのみのところまできており、今後反応条件を詳細に検討するとともに全合成の達成を目指す。

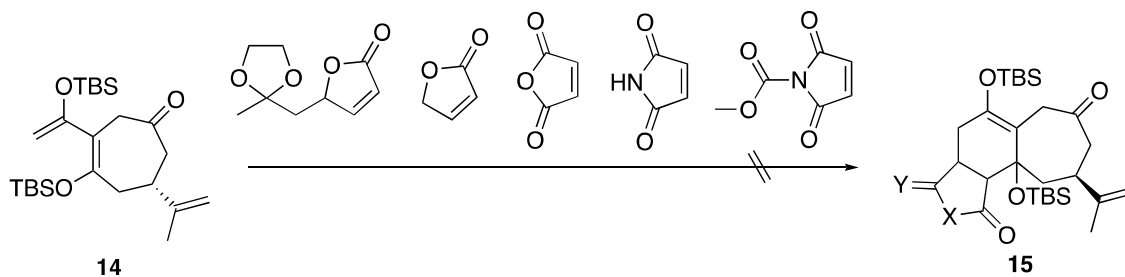


Yonarolide (2) の全合成検討

まず, Diels-Alder 反応のための光学活性 7 員環ジエンの合成を目指した. カルボン(9) を出発物質とし, 2 工程の変換で得たジオール 10 に対して酸化的開裂反応を行い, アルドール反応前駆体 11 を得た. 化合物 11 に対して反応条件を詳細に検討し, 分子内アルドール反応による 7 員環形成に成功し, 化合物 12 を得た. 次に, 7 員環上への 2 炭素の増炭を経由する 7 工程の変換を経てトリケトン 13 を得, このものに対するシリルエノールエーテル化を経て Diels-Alder 反応前駆体 14 の合成に成功した.



ジエン 14 の合成に成功したことから, このものを用いた Diels-Alder 反応について検討を行った. 下記に示した種々のジエノフィルを用い, 加熱条件下や Lewis 酸存在下などの反応条件について精査したが, Diels-Alder 反応付加体 15 を得ることはできなかった.



現在, 合成経路を変更して yonarolide (2) の全合成達成に向け, 引き続き検討を行っている.

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 6 件)

1) 小林豊晴, 今川まこ, 榊原百々代, 阿部秀樹, 伊藤久央, 特異な四環性構造を有するセスキテルペンラクトン asperaculin A の合成研究, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 仙台

- 2) 松田理歩, 上田洋平, 野神咲子, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, Yonarolide の全合成に向けた七員環ジエンの合成研究, 第 61 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2017/9/10, 金沢
- 3) 松田理歩, 上田洋平, 野神咲子, 川本諭一郎, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, Yonarolide の不斉合成研究, 日本薬学会第 138 年会, 2018/3/26, 金沢
- 4) 松田理歩, 上田洋平, 野神咲子, 川本諭一郎, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, 海産ノルジテルペノイド yonarolide の不斉合成研究, 東京薬科大学生命科学部 25 周年記念シンポジウム, 2018/10/20, 八王子
- 5) 松田理歩, 上田洋平, 野神咲子, 川本諭一郎, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, 海産ノルジテルペノイド yonarolide の合成研究, 第 76 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム), 2018/12/1, 長岡
- 6) 松田理歩, 上田洋平, 川本諭一郎, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, 軟体サンゴ由来天然物 yonarolide の合成研究, 日本薬学会第 139 年会, 2019/3/23, 千葉 (学生優秀発表賞ポスター発表部門受賞)

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.ls.toyaku.ac.jp/~lbc-11/index.html>

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、研究者個人に帰属されます。