

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05488

研究課題名(和文)有機分子触媒を活用する不斉四級炭素の構築とビブサン型ジテルペンの系統的合成

研究課題名(英文)Construction of asymmetric carbon using organo-catalyst and systematic synthetic studies on vibsane-type diterpenes

研究代表者

原田 研一 (Harada, Kenichi)

徳島文理大学・薬学部・講師

研究者番号：70441590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ビブサン型ジテルペンは、その特徴的な構造と神経栄養因子様活性から科学者の注目を集めている。本研究ではビブサニン類の合成において共通中間体となる鍵化合物を合成するとともに天然物の1つであるスピロビブサニンAの合成研究を実施した。まず、有機触媒Hua-catを使用する不斉アルドール反応を開発し、ビブサン型ジテルペン類に共通する鍵中間体の合成に成功した。次にスピロビブサニンAへの合成研究をおこなった結果、鍵中間体のビシクロ構造を利用することで立体選択的に天然物の基本骨格を合成することにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経栄養因子様活性を有するビブサン型ジテルペンは、アルツハイマー病治療薬のリード化合物として期待されている。しかし、ビブサニン類は天然から得られる量はごく微量であり、詳細な活性試験を実施するには化学合成による試料の供給が急務である。今回開発した合成法はビブサン型ジテルペンの一般的な合成法であり、これまでに活性が調べられていない化合物についても網羅的に合成し、活性試験に供与できるものである。また合成の初期段階で開発した不斉アルドール反応は種々の天然物にも応用可能と考えられ、有機合成化学の分野での強力なツールになると期待している。

研究成果の概要(英文)：In this study, I synthesized a key intermediate for vibsanins and examined a synthetic study on spirovibsanin A which is one of the vibsane-type diterpenes.

First, we developed an asymmetric aldol reaction using the organic catalyst Hua-cat, and began the synthesis of key intermediates common to vibsane-type diterpenes. As a result of investigating the reactions using various organic catalysts, it was found that Hua-cat having a dodecylphenylsulfonyl group exhibits high enantioselectivity. After examinations of the reaction conditions in detail, we succeeded in synthesizing the target key intermediate with 81% yield and 84% ee by adding TFA and using toluene as a solvent. Next, the synthetic study of spirovibsanin was conducted on the obtained key intermediate. Utilizing the [3.3.1]-bicyclo structure of the intermediate, two functional groups could be stereoselectively introduced, and the carbon skeleton of the natural product was successfully synthesized.

研究分野：化学薬学

キーワード：有機触媒 有機化学合成 不斉アルドール反応 ビブサン型ジテルペン スピロビブサニンA [3.3.1]-ビシクロ骨格

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

ビブサン型ジテルペンは、11員環型、7員環型、そして転位型の3種のサブタイプに分類される。各サブタイプ間の興味深い化学的相関に加え、転位型のネオビブサニン A と B に強力な神経栄養因子様活性が見出されたことから一躍科学者の注目を集めることになった。しかし、天然から得られるビブサン型ジテルペンは微量であるため詳細な活性試験が実施されていないものも多く、化学合成による試料の供給が急務とされている。

2. 研究の目的

ビブサン型ジテルペンの神経栄養因子様活性について構造活性相関を含めた生物学的試験を実施するためには、グラムスケールのビブサン型ジテルペンを調製可能な一般的な合成法が必要である。本研究ではビブサニン類の系統合成を可能にする共通鍵中間体を合成することにした。また、神経栄養因子様活性を評価する目的でこれまでに生理活性が調べられていない転位型ビブサニン類のスピロビブサニン A の合成研究を実施した。

3. 研究の方法

鍵中間体の合成には有機触媒を用いる不斉アルドール反応を検討した。これまでに分子間アルドール反応で使用例のあるプロリン系有機触媒を種々検討し、最適な触媒を決定するとともに反応条件の最適化をおこなうことにした。また、鍵中間体に含まれる [3.3.1]-ビシクロ構造を利用することでスピロビブサニン A に含まれる三連続不斉中心を構築する計画を立案した。

4. 研究成果

(1) 不斉アルドール反応による鍵中間体の合成とチェノポデンの天然物合成

まず、アルドール反応の基質となる 1,7-ケトアルデヒドをプロピオンアルデヒドから 5 段階で調製した。得られたケトアルデヒドに対し種々の有機触媒を用いて反応を検討した結果、ドデシルフェニルスルホニル基を有する Hua-cat が高いエナンチオ選択性を示すことを見出した。さらに詳細に反応条件を精査したところ、トルエン溶媒中で添加剤として TFA を加え反応させることで 81% の収率、84% ee のエナンチオ選択性で目的とする鍵中間体を合成することに成功した。(表 1, 2) 鍵中間体の構造は天然のテルペン類に広く含まれる共通構造であり、本合成法の有用性を確認するために天然物の (-)-チェノポデンへの変換を検討し不斉全合成を達成した。(図 1)

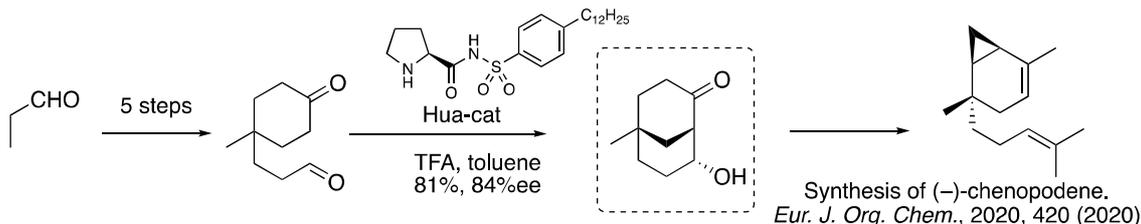


図 1. 不斉アルドール反応とチェノポデン合成

表 1. 反応溶媒の検討

entry	solvent	yield (%)	ee (%)
1	hexane	44	8
2	toluene	67	38
3	DCM	56	36
4	ether	18	37
5	CH ₃ CN	17	36
6	EtOH	33	5

表 2. 添加剤の検討

entry	additive	yield (%)	ee (%)
1	H ₂ O	20	43
2	AcOH	15	32
3	formic acid	69	40
4	TFA	42	83
5	TfOH	-	-

(2) 再結晶法によるエナンチオ純度の向上

次に得られた鍵中間体のエナンチオ純度を向上すべく、二級水酸基を *p*-プロモ安息香酸エステルへと変換後、得られたエステル体を IBX により酸化しエノン化合物へ誘導した。生じたエノン化合物は結晶性が高く、ヘキサンを溶媒として使用し再結晶をすることでエナンチオ純度を 99.5% ee まで高めることに成功した。エナンチオ純度は HPLC 分析により決定した。(図 2)

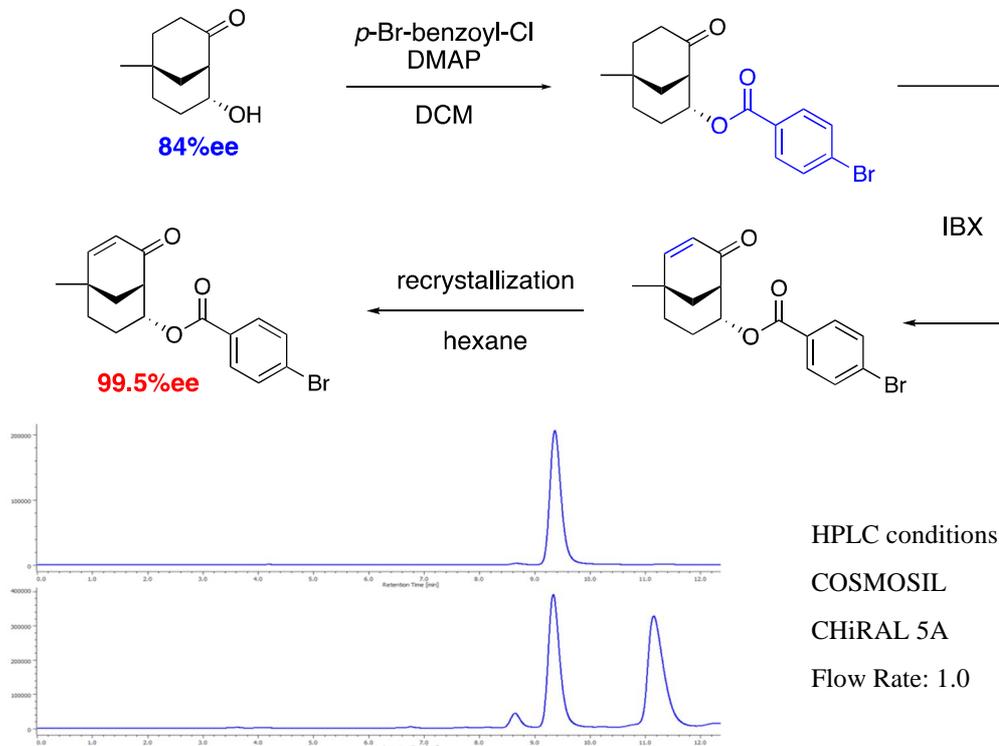


図 2. 再結晶法によるエナンチオ過剰率の向上

(3) [3.3.1]-ビスシクロ構造を利用したスピロピブサニン A の合成研究

次に、得られた鍵中間体からスピロピブサニン A への合成研究をおこなった。アルドール中間体から 2 段階でエノン体へ誘導後、Michael 付加反応によるビニル基の導入を検討した。その結果、完璧な立体選択性でアルキル化が進行した目的物を得ることができた。さらにカルボニル基の α 位置換反応を 2 度繰り返すことでほぼ完璧なジアステレオ選択性で不斉四級炭素を構築することに成功した。得られた化合物は天然物であるスピロピブサニン A の基本構造を有するものであり、本研究の目的であった三連続不斉中心の立体選択的合成に成功した。(図 3)

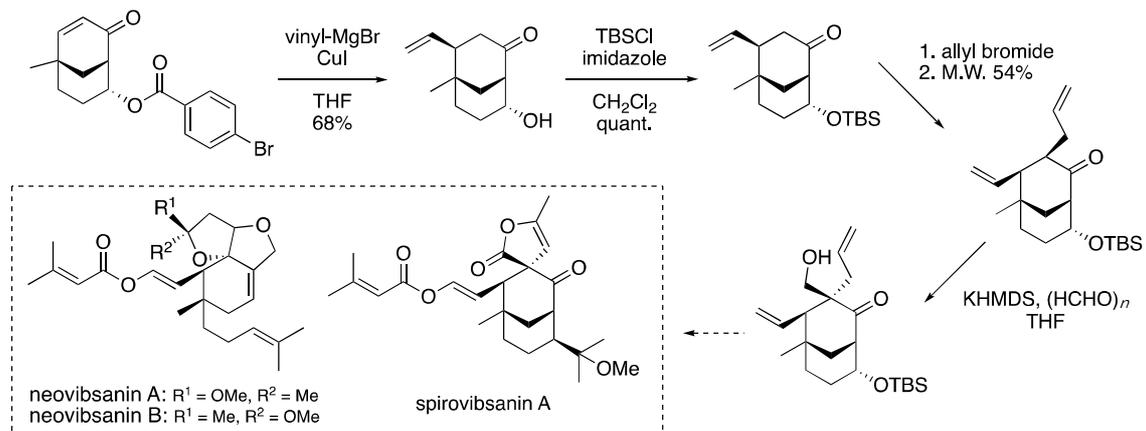


図 3. スピロピブサニン A の合成研究

以上、本研究ではピブサン型ジテルペンの系統的な合成法を目指して、ピブサニン類に共通して存在する部分構造をもつ鍵中間体の合成に成功した。さらに鍵中間体の [3.3.1]-ビスシクロ構造を利用することで立体選択的にスピロピブサニン A に含まれる三連続不斉中心の構築にも成功した。

今回開発した合成法はピブサン型ジテルペンの大量合成を可能にする一般的な合成法である。本法を利用することで、これまでに活性が調べられていない化合物についても網羅的に合成でき、ピブサン型ジテルペンの構造活性相関を含め詳細な活性試験を可能にするものである。また合成の初期で開発した不斉アルドール反応は種々の天然物合成にも応用可能と考えられ、有機合成化学の分野における強力なツールになると期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Harada Kenichi, Ibaragi Daisuke, Edazawa Yui, Sakashita Masanori, Nakata Ayane, Kubo Miwa, Carter Rich G., Fukuyama Yoshiyasu	4. 巻 2020
2. 論文標題 Asymmetric Construction of Vicinal Stereocenters Containing Quaternary and Tertiary Carbons: Application to the Formal Synthesis of (-)-Chenopodene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 420 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901722	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 該当する
1. 著者名 Harada Kenichi	4. 巻 140
2. 論文標題 Development of New Neurotrophic Compounds Based on Talaumidin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 129 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00167	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 N. T. Son, M. Suenaga, Y. Matsunaga, L. V. Chinh, M. Kubo, K. Harada, N. M. Cuong, Y. Fukuyama	4. 巻 74
2. 論文標題 Serine protease inhibitors and activators from Dalbergia tonkinensis species	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 257-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Harada Kenichi, Kubo Miwa, Fukuyama Yoshiyasu	4. 巻 8
2. 論文標題 Chemistry and Neurotrophic Activities of (-)-Talaumidin and Its Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 article301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2020.00301	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 Brillatz Thio, Kubo Miwa, Takahashi Shimon, Jozukuri Natsumi, Takechi Kenshi, Queiroz Emerson Ferreira, Marcourt Laurence, Allard Pierre-Marie, Fish Richard, Harada Kenichi, Ishizawa Keisuke, Crawford Alexander D., Fukuyama Yoshiyasu, Wolfender Jean-Luc	4. 巻 68
2. 論文標題 Metabolite Profiling of Javanese Ginger <i>Zingiber purpureum</i> and Identification of Antiseizure Metabolites via a Low-Cost Open-Source Zebrafish Bioassay-Guided Isolation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 7904 ~ 7915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.0c02641	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 該当する

1. 著者名 Fukuyama Yoshiyasu, Kubo Miwa, Harada Kenichi	4. 巻 74
2. 論文標題 The search for, and chemistry and mechanism of, neurotrophic natural products	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 648 ~ 671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-020-01431-8	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 Endo Yuta, Kasahara Taku, Asakura Kenta, Mori Ayana, Funasaki Mariko, Akisue Gokithi, Etoh Tadahiro, Harada Kenichi, Fukuyama Yoshiyasu, Matsuzaki Keiichi, Ishibashi Masami, Ohsaki Ayumi	4. 巻 75
2. 論文標題 Sucupiranins M-Q, five new furanocassane-type diterpenoids from the seeds of <i>Bowdichia virgilioides</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 130511 ~ 130511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.130511	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 Shoji Masaki, Ueda Masako, Nishioka Megumi, Minato Hiroki, Seki Masahide, Harada Kenichi, Kubo Miwa, Fukuyama Yoshiyasu, Suzuki Yutaka, Aoyama Eriko, Takigawa Masaharu, Kuzuhara Takashi	4. 巻 519
2. 論文標題 Jiadifenolide induces the expression of cellular communication network factor (CCN) genes, and CCN2 exhibits neurotrophic activity in neuronal precursor cells derived from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 309 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.003	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 Kubo Miwa, Nakai Megumi, Harada Kenichi, Fukuyama Yoshiyasu	4. 巻 75
2. 論文標題 Structure of seven new vibsane-type diterpenoids from Viburnum awabuki	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 2379 ~ 2384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.02.049	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大上南波、原田研一、大西菜月、板東裕大、久保美和、福山愛保
2. 発表標題 二連続四級炭素構築法を利用したフラノピングイサノールの合成研究
3. 学会等名 第140年会 日本薬学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢野渚、山内学、古江由依、原田研一、久保美和、小田真隆、福山愛保
2. 発表標題 ジャワシヨウガBangleの歯周病原菌増殖抑制活性成分の探索研究
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 久米貴大、高橋賢龍、原田研一、久保美和、大崎愛弓、福山愛保
2. 発表標題 三成分縮合反応を利用したアマラステリンAの合成研究
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 ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞の神経分化におけるCCN経路の解析
2. 発表標題 葛原隆、庄司正樹、関真秀、上田雅子、西岡恵、港洋希、青山絵理子、原田研一、久保美和、福山愛保、鈴木穰、滝川正春
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 原田研一、大上南波、大西菜月、久保美和、福山愛保
2. 発表標題 Tsuji-Trost反応を活用した二連続四級炭素構築法 (2); フラノピングイサノールの合成研究
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 矢野渚、山内学、原田研一、久保美和、小田真隆、福山愛保
2. 発表標題 ジャワシヨウガに含まれる歯周病原菌 <i>Porphyromonas gingivalis</i> に対する増殖抑制活性成分の探索研究
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 久米貴大、原田研一、高橋賢龍、久保美和、大崎愛弓、福山愛保
2. 発表標題 三成分縮合反応によるカンチン構築法 (2); アマラステリンA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 原田研一、茨木大輔、坂下正倫、中田絢音、枝沢由衣、久保美和、福山愛保
2. 発表標題 エナンチオ選択的アルドール反応による不斉四級炭素の構築と (-)-チェノポデンの合成研究
3. 学会等名 第63回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田研一、板東莉奈、入交諒、久保美和、窪田剛志、岸本泰司、郡山恵樹、松井敦聡、福山愛保
2. 発表標題 タラウミジンを基盤とする新規神経栄養因子様活性物質の創製とアルツハイマー病モデルマウスに対する認知機能改善効果
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

所属している徳島文理大学薬学部薬品物理化学教室のホームページ http://p.bunri-u.ac.jp/lab02/fukuyama/index.htm

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