

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05517

研究課題名(和文) 金触媒を利用したビスクロ[3.3.1]骨格の網羅的構築法の開発とその応用

研究課題名(英文) Gold-catalyzed construction of bicyclo[3.3.1] skeletons and their applications.

研究代表者

森田 延嘉 (Morita, Nobuyoshi)

昭和薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00433847

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)：位に水酸基を有するプロパルギルアルコール類と求核種としてレゾルシノール類の共存下、CF₃CH₂OH溶媒中、金触媒を作用させることで、ビスクロ[3.3.1]ケタール骨格が高収率で得られることを見出した。また本反応において求核種としてフラバノンの一種であるナリンゲニンを用いることで、ナリンゲニンが導入されたビスクロ[3.3.1]ケタールが高収率で得られたことから、生理活性物質であるDiinsininolやObochalcolactoneの基本骨格を一挙に構築することが可能であることを見出した。現在、これら天然物の全合成に向けた研究へと展開中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

位に水酸基を有するプロパルギルアルコール類とレゾルシノール類からの連続反応により、複雑な骨格であるビスクロ[3.3.1]ケタールを一挙に構築できた点が、本研究課題の重要な学術的な意義である。今後、本研究成果を用いて、生理活性物質であるDiinsininolやObochalcolactoneの全合成研究へと展開が見込まれる。また本手法により得られたビスクロ[3.3.1]ケタール類を生理活性試験に展開すれば、生理活性の増減・新たな活性の発見・ファーマコフォアに関する情報獲得など、生物・生命領域への影響も非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：We have found that the bicyclo[3.3.1]ketal skeleton is obtained in high yield by gold-catalyzed reaction in CF₃CH₂OH solvent from propargylic alcohols having a hydroxyl group at the -position and resorcinol as a nucleophile. The use of naringenin as nucleophile, a type of flavanone, in this reaction gave naringenin-modified bicyclo[3.3.1]ketals in high yield, indicating that it is possible to construct the basic skeleton of the biologically active natural products, Diinsininol and Obochalcolactone in one step. The research is now being expanded to the total synthesis of these natural products.

研究分野：化学系薬学

キーワード：金触媒 ビスクロ[3.3.1]ケタール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ビスクロ[3.3.1]骨格は生理活性天然物である Diinsinin やカルシウムチャネルアンタゴニスト、また光学材料などにも含まれる重要な架橋環式構造である (Figure 1)。これらビスクロ[3.3.1]骨格群の合成は、それぞれの骨格構築に適した手法で行われているが、多くの手法が酸又は塩基を用いて過激な条件下で行われていることや、多段階で行われているものがほとんどである。このような背景下、様々な置換様式であるビスクロ[3.3.1]骨格群の網羅的合成法を確立できれば、その開発意義は非常に大きく、生理活性試験へと展開することで、生理活性の増減・新たな作用の発見・ファーマコフォアに関する情報の獲得など、生物・生命科学領域に与える影響も非常に大きい。

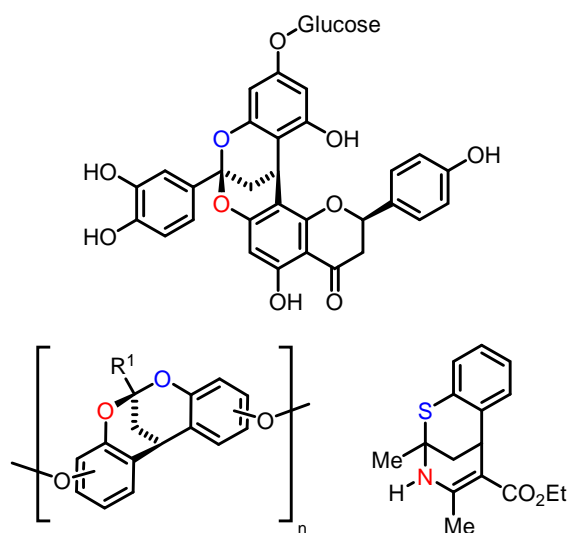
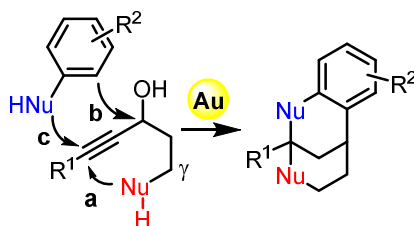


Figure 1

2. 研究の目的

γ 位に求核種を有するプロパルギルアルコールを合成素子とし、求核種として芳香族化合物の存在下、金触媒を用いる連続反応 (矢印 a/b/c) により、ビスクロ[3.3.1]骨格群の網羅的構築法を開発する (Scheme 1)。本手法を確立した後、生理活性天然物 Diinsinin (プロスタグランジン合成阻害作用・血小板活性化因子阻害作用) やカルシウムチャネルアンタゴニスト誘導体 (血管拡張作用) の合成への展開を踏まえ、求核種としてナリンゲニン類を用いて、それら生理活性天然物の基本骨格一挙構築を目指す。



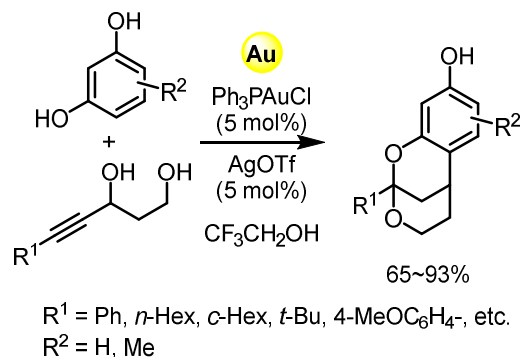
Scheme 1

3. 研究の方法

基礎研究において、 γ 位に水酸基を有するプロパルギルアルコール類と求核種としてレゾルシノール類の共存下、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 溶媒中、金触媒 (5 mol% Ph_3PAuCl /5 mol% AgOTf) を作用させることで、ビスクロ[3.3.1]ケタール骨格が得られることを見出している。そこで、様々な置換様式のプロパルギルアルコールを別途合成し、レゾルシノール類と反応させ、様々な置換様式のビスクロ[3.3.1]ケタールを得る。また求核種として、レゾルシノール類の代わりにフラバノン的一种であるナリンゲニンを用いることで、ナリンゲニンが導入されたビスクロ[3.3.1]ケタールを得る。

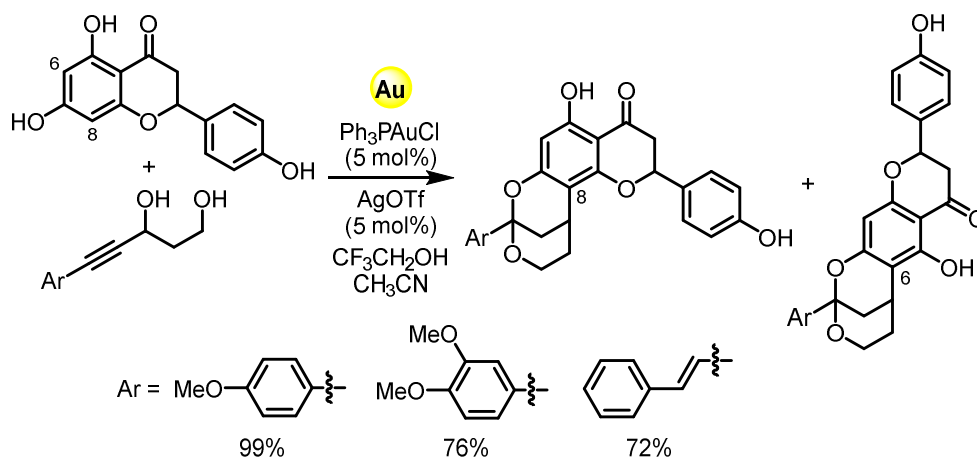
4. 研究成果

γ 位に水酸基を有するプロパルギルアルコール類とレゾルシノール類の共存下、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 溶媒中、金触媒 (5 mol% Ph_3PAuCl /5 mol% AgOTf) を作用させることで、様々な置換様式のビスクロ[3.3.1]ケタールが高収率で得られた (Scheme 2)。



Scheme 2

次に求核種としてフラバノンの一種であるナリンゲニンを用いて反応を行ったところ、ナリンゲニンが導入されたビスクロ[3.3.1]ケタールが得られたが、低収率に留まった。低収率である原因として、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ に対するナリンゲニンの溶解性が推測されたことから、ナリンゲニンの溶解性の向上を目的に、種々反応条件を検討した。その結果、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 溶媒中、高希釈条件下で反応を行うと、位置選択性の問題が残ったものの(8位環化体/6位環化体=3:1)、ナリンゲニンが導入されたビスクロ[3.3.1]ケタールが高収率で得られた (Scheme 3)。このことから、本手法により生理活性物質である Diinsininol や Obochalcocalactone の基本骨格を一挙に構築することが可能であることが分かった。現在、これら天然物の全合成に向けた研究へと展開中である。



Scheme 3

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 千秋妃美、森田延嘉、田中耕作三世、橋本善光、田村修
2. 発表標題 金/白金触媒を用いたピシクロ[3.3.1]/ [3.3.0]ケタール骨格の構築研究
3. 学会等名 日本薬学会第143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
---------	---------