

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 4 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14745

研究課題名(和文)新機能分子創製のためのプレミルシナン・ジャトロファン群の統一的全合成法の開発

研究課題名(英文)Development of strategy towards the unified total syntheses of premyrsinane and jatrophane diterpenoids orienting new drug discovery

研究代表者

藤野 遥 (Fujino, Haruka)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任助教

研究者番号：60897023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高酸化度プレミルシナン類は、酸素官能基の立体化学・エステル修飾様式の違いにより、多彩な生物活性を示す天然物群である。本天然物群は天然より単離される量が僅少であることに加えて、複雑な化学構造に起因する高合成難度のため未だ全合成例が報告されていない。そのため本天然物群は創薬上有用なリード化合物たる特性を示すにもかかわらず、量的制限ゆえ十分な構造活性相関の知見が蓄積されておらず、創薬題材分子として未活用であった。我々は、2種類の異なる戦略により本天然物群の合成研究を遂行した。いずれの戦略においても、独自に開発した温和な中性条件下進行するラジカル反応を活用することで、合成経路の高効率化を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、現代の有機合成化学の発展をもつてもなお達成困難な高酸化度複雑テルペノイドの、ラジカル戦略を基盤とする新しい全合成論を提供するものである。高酸化度複雑テルペノイドの多くは強力かつ多彩な生物活性を示す優れた創薬特性を有するにもかかわらず、天然からの単離量が僅少であるという量的制限のため、従来創薬題材分子として未活用であった。したがって、本研究で確立した合成戦略は、プレミルシナン類のみならず多様な構造クラスの高酸化度複雑テルペノイドの合成研究を加速かつ効率化しうる。そのため本研究は、創薬科学を端緒とする普遍的な科学技術・公衆衛生分野に大きな波及効果を与えうる重要な基礎研究である。

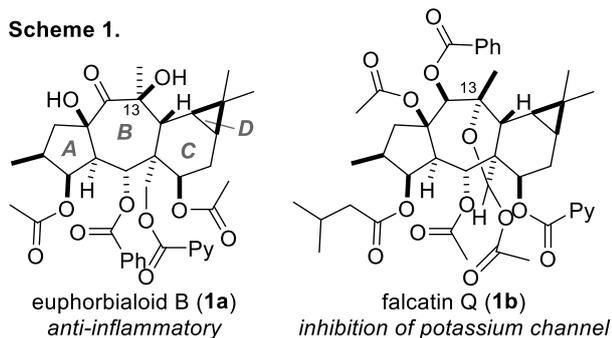
研究成果の概要(英文)：Densely oxygenated premyrsinanes are a diterpenoid family that exhibits a variety of biological activities depending on the stereochemistry and oxygen functional group patterns and thus have great potential for new drug discovery. However, their intricately-fused tetracyclic structure imposes a formidable challenge on their chemical synthesis. As a result, the total synthesis of these natural products has not yet been accomplished. This time, we envisaged and attempted two distinct synthetic strategies for the first total synthesis of these natural products. In both routes, radical-based transformations are implemented as powerful tools connecting the sterically-cumbersome carbon-carbon bonds in a highly diastereoselective fashion, without affecting polar functional groups of architecturally-complex synthetic intermediates. These results illustrate the potential of radical reaction for further application in the total syntheses of other densely functionalized natural products.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 テルペノイド 中分子 統一的全合成戦略 ラジカル反応

1. 研究開始当初の背景

高酸化度プレミルシナン類 (**1**, Scheme 1)は、Euphorbiaceae 科の植物が産生する代表的なジテルペンである。本天然物群は、酸素官能基の立体化学・エステル修飾様式の違いにより、多彩な生物活性を示す。例えば、ユーフォルビアロイド **B** (**1a**)は抗炎症活性を示す一方で、**1a** と 13 位立体化学が異なり素素芳香環エステルを含むファルカチン **Q** (**1b**)は薬剤耐性に関与するカリウムチャネルを阻害する。この特性のため、**1** は有用な医薬候補化合物とみなすことができる。しかし、いずれも天然からの単離量が乏しく、詳細な構造活性相関(SAR)上の知見は未だ十分に得られていない。そのため、**1** の創薬応用には、有機合成化学的手法による量的供給(= 全合成)が必須である。

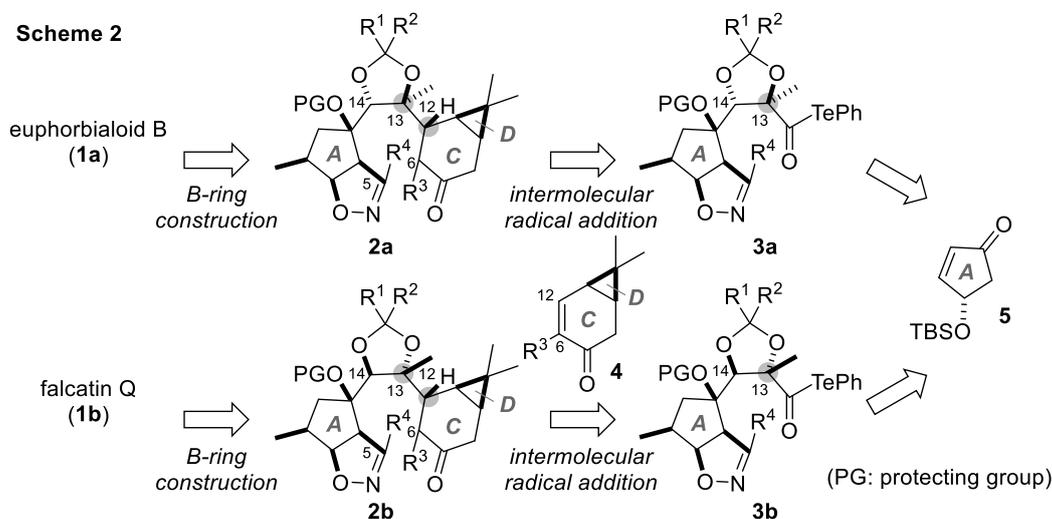


1 は 5/7/6/3 員環が複雑に縮環した炭素骨格上に多数の酸素官能基が密集した複雑な化学構造をとり、その構造的特徴が **1** の全合成難度を極めて高めている。その結果、**1** に属する天然物の全合成例は未だ達成されておらず、有機合成化学・医薬化学双方の観点からその実現は緊要の課題である。このような背景から我々は、SAR の解明に資する **1** (=天然物)およびそれらの人工類縁体からなる広範な化合物ライブラリーを迅速に提供できうる、超効率的な **1** の全合成法を確立すべく本研究に着手した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「多様な官能基配置を示すアシル基密集型高酸化度プレミルシナン天然物 (**1**)の統一的合成法の確立」である。本研究では、13 位立体化学の異なる **1a** および **1b** を標的天然物に設定しその全合成を統一的な手法により達成することで、立案した合成戦略の概念実証を行う。その結果、「確立した統一的合成法を基盤とした効率的な類縁体合成による新規生物活性物質の探索」へと展開できる。未成熟である高酸化度プレミルシナン天然物の合成化学のみならず、あらゆる精密合成化学の発展に大きく寄与する本研究は、創薬科学を端緒とする広範な科学技術に大きな波及効果を与える重要な基礎研究である。

3. 研究の方法

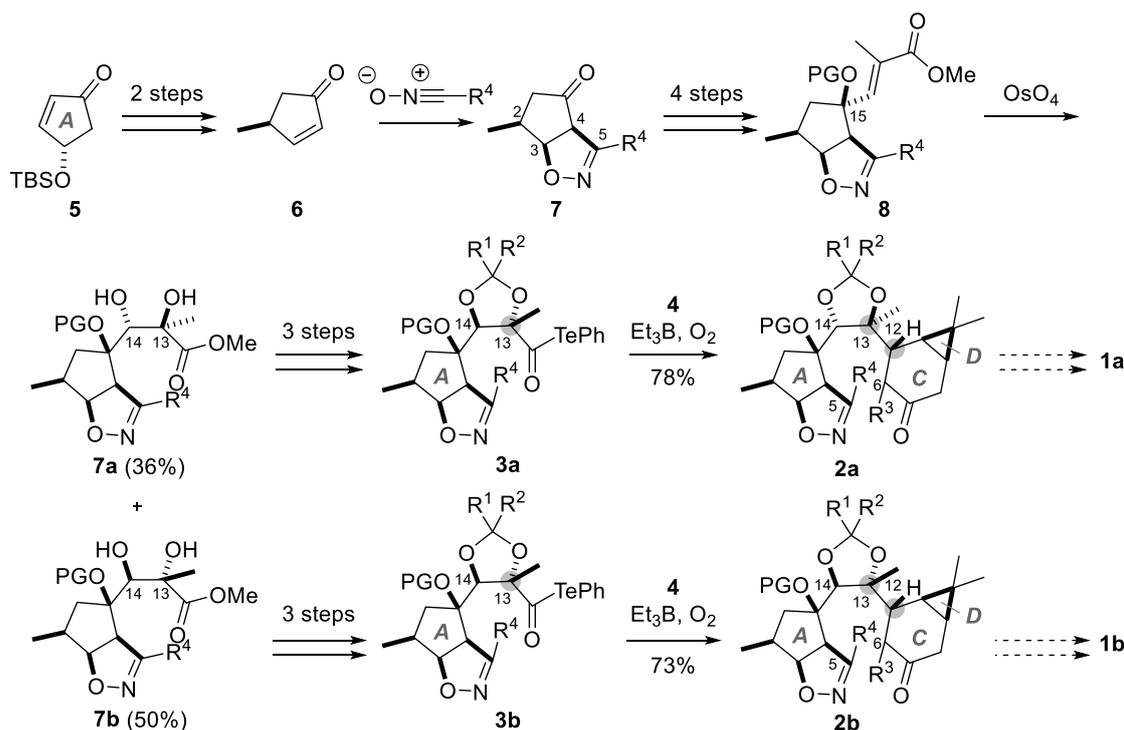


我々は **1a/b** を効率的に合成する 2 つの互いに独立した戦略を立案し、それぞれのルートでの合成研究を同時に推進した。双方のルートにおいて顕著な研究成果を得たが、完全に未発表である一方のルートで得た研究成果に関しては本報告書での公表を控える。したがって以下には、も

う一方の合成戦略で得た研究成果のみを概述する。

13 位立体化学の異なる **1a/b** の全合成に際して、効率性を高めるべく、収束的な合成経路を立案した(Scheme 2)。すなわち、分子中央部の B 環を合成最終盤にて構築すべく C5–C6 結合を逆合成的に切断すると、カルボニル化合物 **2a/b** へと導ける。**2a/b** の分子中央部の込み入った C12–C13 結合を形成するように連結することで合成する。多数の極性官能基を損なうこと立体選択的に結合形成する必要がある本分子変換は、難度が高く困難が予想される。この際我々は、当研究室で開発したアシルテルリドを基質とし温和な中性条件下進行する分子間ラジカル付加反応が有用であると考えた。そこで、**2a/b** をアシルテルリド **3a/b** とエノン **4** へと逆合成的に分解した。13 位立体化学の異なる **3a/b** は共通の A 環フラグメント **5** から統一的に合成することとした。

4. 研究成果



A 環部に対応する既知化合物である光学活性なエノン **5** より 2 工程の変換にて 2 位に所望の立体化学でメチル基を有する γ -メチルエノン **6** を得た。続けて **6** のオレフィン部位に対して、1,3-双極子として機能するニトリルオキシドを作用させることで付加環化反応を進行させ、イソオキサゾリン **7** へと導いた。この際、C3O および C5 炭素導入を一挙に行うことで、3,4 位に所望の立体化学を導入した。続けて、ケトン **7** に対し炭素鎖伸長を含む 4 工程の変換により、エノン **8** へと導いた。この際、剛直な 5/5 縮環骨格を有する **7** の convex 面から炭素鎖を導入することで、15 位に所望の立体化学を導入できた。続けて、エノン **8** に対してジヒドロキシ化を行うことにより、13,14 位に関する 2 種のジアステレオマーである **7a** および **7b** を 1.4:1 の比で一挙に得た。まず **7a** に対して C13O, C14O 部の 1,2-ジオールを適切な保護基で保護し、さらにメチルエステル部をアシルテルリド構造へと変換することで、ラジカル反応の原料となる **3a** へと導いた。次いで、鍵となるエノン **4** とのラジカル付加を検討した。アシルテルリド **3a** と **4** の混合物に対して、 Et_3B ・酸素を作用させたところ、新たに生じる 12,13 位の 2 つの立体化学に関して完全かつ所望の立体選択性で 78%の収率にて付加成績体 **2a** を得た。一方で、ジオール **7b** から先と同様の 3 工程の変換によりアシルテルリド **3b** へと導いた。**3b** と **4** のラジカル付加反応により、付加成績体 **2b** を単一の立体異性体として 73%の収率で得た。すなわち、一連のラジカル反応では、基質であるアシルテルリド **7a/b** の 14 位の立体化学が 13 位へと完全に反映されている。この基質支配型の立体選択性制御には、C13O, C14O ジオールの保護基の選択が重要であった。

(総括) 我々は、ラジカル付加を鍵とする 2 つの異なるルートでの高酸化度プレミルシナン類の全合成研究を遂行し、いずれの戦略においても有機合成化学上重要な知見を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Haruka Fujino, Masanori Nagatomo, and Masayuki Inoue	4. 巻 86
2. 論文標題 Total Syntheses of Hikosamine and Hikizimycin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16220-16230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c01773	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田口淳一、藤野遥、井上将行
2. 発表標題 プレミルシノールの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小森優真、藤野遥、井上将行
2. 発表標題 プレミルシナン類の高酸化度A環部の合成
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口淳一、藤野遥、井上将行
2. 発表標題 ユーフォルビアロイドBの全合成研究
3. 学会等名 第120回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小森優真、藤野遥、井上将行
2. 発表標題 高酸化度プレミルシナン類の合成研究
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 志賀祐哉、福田卓海、藤野遥、井上将行
2. 発表標題 オイオニミノールオクタアセテートの合成研究
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〕

2021年度(第38回)井上研究奨励賞受賞

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