

生合成仮説に基づくグラヤナン骨格からカルマネル骨格への骨格転位反応

(阪工大院工¹・阪工大工²) ○鶴山 大河¹・小林 正治²

Skeletal Rearrangement from the Grayanane to the Kalmanel Skeleton Based on the Biosynthetic Hypothesis (¹Graduate School of Engineering, Osaka Institute of Technology, ²Faculty of Engineering, Osaka Institute of Technology)

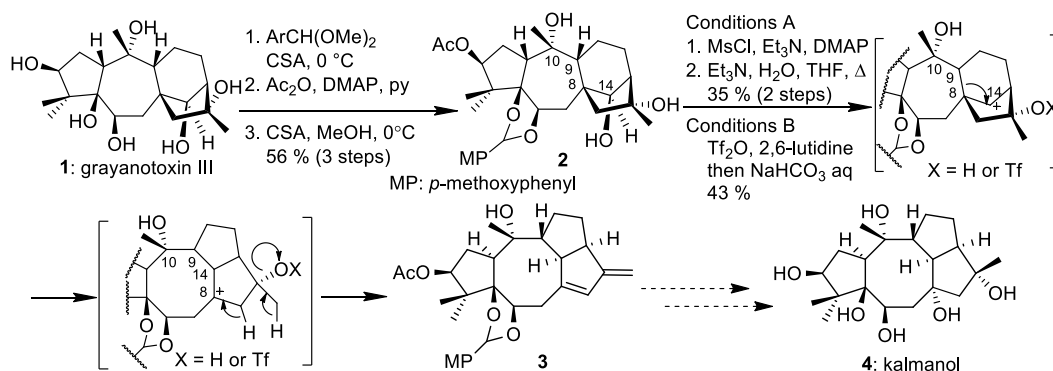
○Taiga Tsuruyama, Shoji Kobayashi

Grayanotoxins existing in plants of the Ericaceae family exhibit diverse biological activities such as neurotoxicity, insecticidal and analgesic activities. Here we report on the biomimetic skeletal rearrangement of grayanane to the kalmanel skeleton. The result indicates that kalmane diterpenoids are biosynthetically generated from the grayanane diterpenoids.

Keywords: Grayanotoxin, Kalmanol, Biomimetic synthesis, Rearrangement, Diterpenoid

グラヤノトキシン類はツツジ科の植物に含まれるジテルペノイドであり、ナトリウムチャンネルの持続的活性化に伴う神経毒性とともに殺虫活性や鎮痛活性などがあり、医薬品への応用が期待される。特徴的な 5/7/6/5 四環式骨格（グラヤナン骨格）は、*ent*-カウランの 6/6/6/5 四環式骨格から生合成されていると推定され、さらにグラヤナン骨格から炭素結合の開裂や転位によって多様な骨格天然物が導かれると考えられる¹⁾。現在までに約 170 のグラヤナン関連天然物が発見されているが、その生合成経路の全貌は未解明であり、単離量が少なく生物活性が未知の天然物も多く存在する。

本発表では、グラヤナン関連天然物の生合成経路を反応化学的に提案・立証することを目指し、前例の殆どない 5/8/5/5 四環式のカルマネル骨格への変換を検討した。ハナヒリノキから単離されたグラヤノトキシンⅢ (**1**)を原料とし、保護/脱保護を経てトリオール **2** を合成した。種々の条件で骨格転位を試した結果、四環式のカルマネル骨格体 **3** が中程度の収率で得られた。現在 **2** の転位反応の詳細とカルマノール **4** への変換方法を検討中である。



1) (a) Y. Li, Y.-B. Liu, S.-S. Yu, *Phytochem. Rev.* **2013**, *12*, 305–325. (b) C.-H. Li, J.-Y. Zhang, X.-Y. Zhang, S.-H. Li, J.-M. Gao, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *166*, 400–416.