

アカデミックプログラム [A講演] | 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー：口頭A講演

2024年3月19日(火) 9:00 ~ 11:40 皿 H933(9号館 [3階] 933)

[H933-2am] 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー

座長：中山 淳、堤 大洋

◆ 日本語

9:00 ~ 9:10

[H933-2am-01]

多環式炭素骨格をもつヒペルラロンAの合成研究

○飯泉 英忠¹、高林 徹¹、大好 孝幸¹、木越 英夫¹ (1. 筑波大院数理物質)

◆ 日本語

9:10 ~ 9:20

[H933-2am-02]

渦鞭毛藻由来ポーチミンAのアセタール部分モデルの合成検討

○高杉 裕一郎¹、藤原 憲秀¹ (1. 秋田大学)

◆ 日本語

9:20 ~ 9:30

[H933-2am-03]

ルブロンAの中央骨格の合成研究

○大山 敦武¹、川村 あかり¹、石垣 七海¹、竹下 愛理咲¹、藤原 憲秀¹ (1. 秋田大学)

◆ 日本語

9:30 ~ 9:40

[H933-2am-04]

アポトシス誘導物質テルペンドールEの合成研究

○木村 瑞貴¹、堤 大洋¹、早川 一郎¹ (1. 日大院総合基)

◆ 日本語

9:40 ~ 9:50

[H933-2am-05]

モノテルペンアルカロイドSB-203207の合成研究

○蓮見 聖人¹、堤 大洋¹、早川 一郎¹ (1. 日大院総合基)

◆ 日本語

9:50 ~ 10:00

[H933-2am-06]

(+)Bipenicilisorinの構造決定研究

○福田 瑛吾¹、藤原 維吹¹、丸野 翔輝¹、本村 海輝¹、品田 哲郎¹、中山 淳¹ (1. 大阪公立大学)

◆ 日本語

10:00 ~ 10:10

[H933-2am-07]

ストリキノスアルカロイド類の網羅的合成研究

○中原 晃¹、細田 忠弘¹、堤 大洋¹、早川 一郎¹ (1. 日大院総合基)

◆ 日本語

10:10 ~ 10:20

[H933-2am-08]

ストリキノス骨格構築を指向した新規なピロリジン構築法の開発

○細田 忠弘¹、中原 晃¹、堤 大洋¹、早川 一郎¹ (1. 日大院総合基)

10:20 ~ 10:30

休憩

◆ 日本語

10:30 ~ 10:40

[H933-2am-09]

(+)LL-Z1640-2の合成

中山 淳¹、○橋本 直樹²、難波 康祐²、品田 哲郎¹ (1. 大阪公立大学、2. 徳島大学)

◆ 日本語

10:40 ~ 10:50

[H933-2am-10]

生体内標的分子の同定を指向したLL-Z1640-2アナログの合成

○山崎 理佳¹、品田 哲郎¹、中山 淳¹ (1. 大阪公立大学)

◆ 日本語

10:50 ~ 11:00

[H933-2am-11]

7',8'-Dihydroaigialospirolの全合成

○山中 日出光¹、品田 哲郎¹、中山 淳¹ (1. 大阪公立大学)

◆ 日本語

11:00 ~ 11:10

[H933-2am-12]

骨格転位を鍵とするグラヤナンジテルペノイドの合成研究

○鎌田 英寿¹、溝口 玄樹¹、坂倉 彰¹ (1. 岡山大院自然)

◆ 日本語

11:10 ~ 11:20

[H933-2am-13]

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

○鶴山 大河¹、小林 正治¹ (1. 大阪工業大学)

◆ 日本語

11:20 ~ 11:30

[H933-2am-14]

過酸化エルゴステロールの常温異性化反応を鍵とする菌ステロール類の生体模倣合成

○東郷 ひなた¹、長安 聡紀¹、小林 正治¹ (1. 大阪工業大学)

◆ 日本語

11:30 ~ 11:40

[H933-2am-15]

アミンおよびアミノ酸由来の官能基を含むヘリセノン類の全合成

○田中 健太¹、中村 咲希¹、小林 正治¹ (1. 大阪工業大学)

多環式炭素骨格をもつヒペルラロン A の合成研究

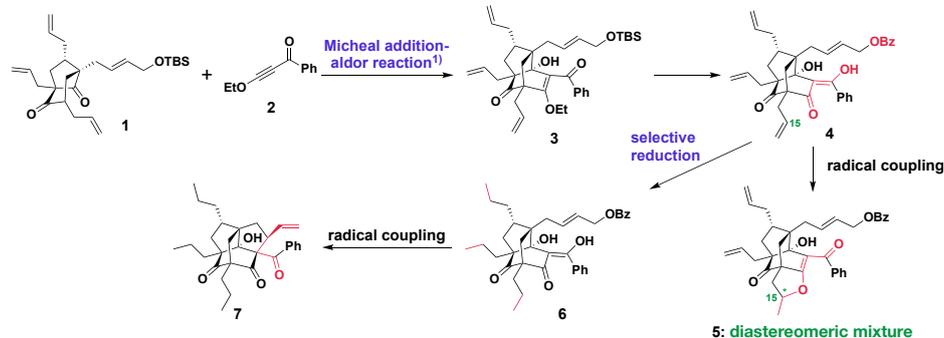
(筑波大院数理物質¹) ○飯泉英忠¹・高林徹¹・大好孝幸¹・木越英夫¹

Synthetic study of hyperuralone A, with a polycyclic carbon skeleton (¹ Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba,) ○Hidetada Iizumi¹, Toru Takabayashi¹, Takayuki Ohyoshi¹, Hideo Kigoshi¹

Hyperuralone A, a PPAP (Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol), was isolated from the *Hypericum hookerianum*. Because this compound has a unique strained tetracyclo[5.3.1.1^{4,9}.0^{4,11}]dodecane framework, it is a challenging target in synthetic organic chemistry. The synthetic route of construction of its skeleton is shown below. Tricyclic compound **3** was synthesized from bicyclic compound **1** and ynone **2** by the tandem Michael addition-intramolecular aldol reaction¹⁾ established in our laboratory. Tricyclic compound **3** was converted to cyclization precursor **4** by replacement of the protecting group and hydrolysis. Fe(III) induced radical coupling of cyclization precursor **4** gave the undesired compound **5**, which was cyclized at C15 olefin. Therefore, we synthesized a cyclization precursor **6**, in which all terminal olefins were reduced, and succeeded in constructing **7** with the desired tetracyclo[5.3.1.1^{4,9}.0^{4,11}]dodecane skeleton by the similar radical coupling conditions. Herein we report the details of the construction of the skeleton and synthetic studies toward the total synthesis.

Keywords : Hyperuralone A; PPAP; radical coupling

ヒペルラロン A はヒマラヤ金糸梅より単離・構造決定された PPAP(多環式ポリプレニル化アシルフロログリシノール)類である。高度に歪んだテトラシクロ[5.3.1.1^{4,9}.0^{4,11}]ドデカン骨格を有しており、有機合成化学的に挑戦的な合成標的である。下図にその骨格構築の合成経路を示す。当研究室で確立されたタンデム型マイケル付加-分子内アルドール反応¹⁾により二環性化合物 **1** とイノン **2** から三環性化合物 **3** を合成し、保護基の架け替えと加水分解により環化前駆体 **4** へと誘導した。環化前駆体 **4** に対して Fe(III)を利用したラジカルカップリングを行ったところ、15位のオレフィンとの環化が進行した化合物 **5** が得られた。そこで、すべての末端オレフィンを選択的に還元した環化前駆体 **6** を合成し、同様のラジカルカップリング条件に付したところ、目的のテトラシクロ[5.3.1.1^{4,9}.0^{4,11}]ドデカン骨格を持つ **7** の構築に成功した。今回、骨格構築の合成および全合成に向けた合成研究の詳細について報告する。



1) Mitsugi, K.; Takabayashi, T.; Ohyoshi, T.; Kigoshi, H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4635.

渦鞭毛藻由来ポーチミン A のアセタール部分モデルの合成検討

(秋田大院理工) ○高杉 裕一郎・藤原 憲秀

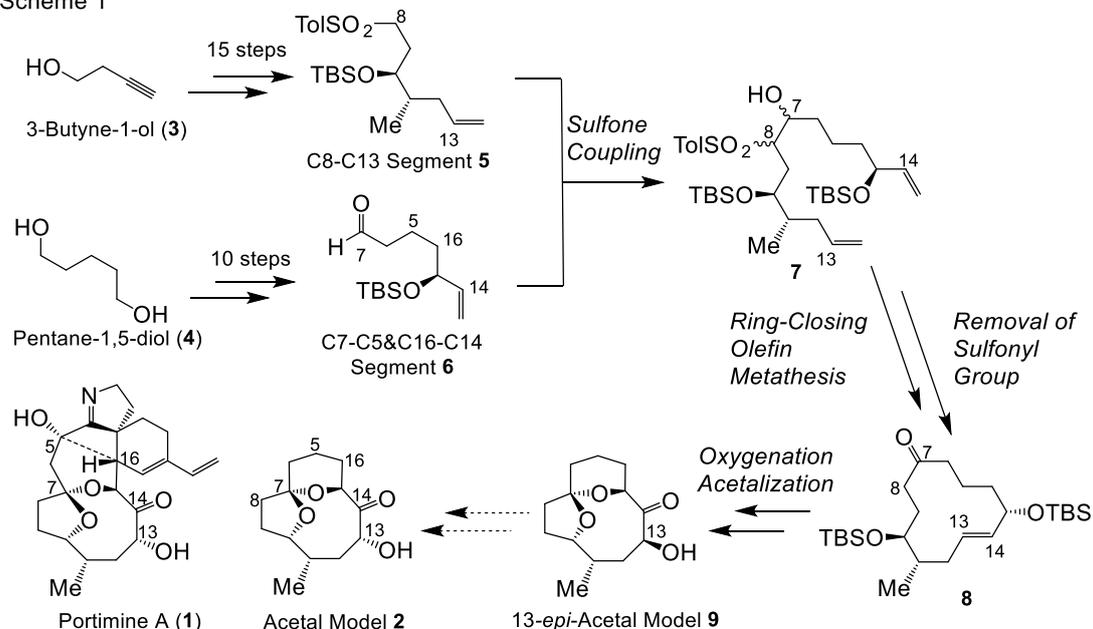
A Synthetic Study of the Tricyclic Acetal Part of Portimine A (*Graduate School of Engineering Science, Akita University*) ○Yuichiro Takasugi, Kenshu Fujiwara

Portimine A, isolated as a cytotoxin from the marine dinoflagellate *Vulcanodinium rugosum*, has a unique pentacyclic skeleton including a five-membered cyclic imine, connected with a cyclohexene to form a spirocycle, and a macro carbocyclic framework including a tricyclic acetal. The unique structure and bioactivity of portimine A have prompted us to undertake a project toward its total synthesis. Herein, a model study for the construction of the acetal part of portimine A is disclosed.

Keywords : Cyclic Acetal; Spirocyclic Imine; Natural Product Synthesis

ポーチミン A (1)は、渦鞭毛藻 *Vulcanodinium rugosum* より単離された強力な細胞毒であり、シクロヘキセンにスピロ結合した5員環状イミンと5、8、9員環の三環性アセタールを特徴とする特異な構造を有する¹。その特異な構造と強い生物活性に興味を持ち、独自の全合成を目指している。今回、アセタール部分の構築法の開拓のため、ポーチミン A (1)のスピロイミン部分を省略して C5-C16 間で結合したモデル化合物 (2)を標的としてその合成を検討したので報告する。C8-C13 セグメント 5 とアルデヒド 6 をスルホンカップリングし、脱スルホン化後、閉環メタセシスで 8 を形成した。酸素化とアセタール化を含む工程でモデル化合物の 13-*epi* 体 9 を合成できた。現在、水酸基の立体反転を検討している。進捗を報告する。

Scheme 1



(1) A.I. Selwood et al. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4705.

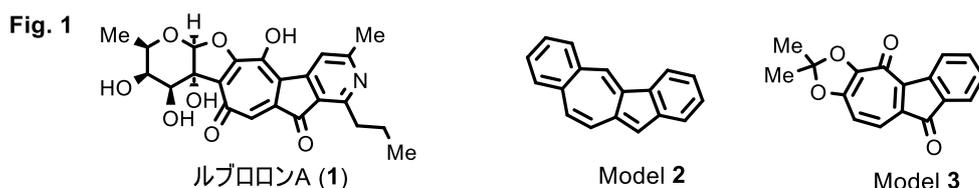
ルブロロン A の中央骨格の合成研究

(秋田大院理工) ○大山 敦武・川村 あかり・石垣 七海・竹下 愛理咲・藤原 憲秀
 A Synthetic Study of the Central Skeleton of Rubrolone A (*Graduate School of Engineering Science, Akita University*) ○Atsumu Oyama, Akari Kawamura, Nanami Ishigaki, Arisa Takeshita

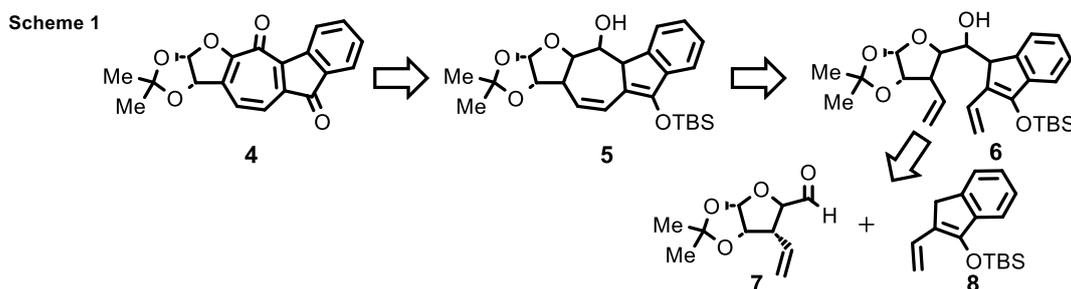
Rubrolone A (**1**), isolated from *Streptomyces enchinoruber*, has a unique pentacyclic skeleton including a deoxysugar, a dihydrofuran, an oxygenated azulene and a tetrasubstituted pyridine. The unique structure of rubrolone A has prompted us to undertake a project toward its total synthesis. The model synthesis of the central skeleton of rubrolone A will be disclosed.

Keywords : Oxygenated Azulene Glycoside, Pyridine Alkaloid, Natural Product Synthesis

ルブロロン A (**1**, Fig. 1)は、放線菌 *Streptomyces enchinoruber* から単離された芳香族アルカロイド配糖体であり、デオキシ糖、ジヒドロフラン、酸素化されたアズレン、四置換ピリジンが梯子状に縮環した特異な構造を持つ^{1,2}。我々は、その特異な構造に興味を持ち、全合成研究を展開している。これまでにモデル化合物 **2** と酸素官能基を持つ **3** を用いて、中央骨格を収束的に合成する経路を開発してきた^{3,4}。



今回、天然物の中央骨格により類似したモデル化合物 **4** を標的として、収束合成を検討した (Scheme 1)。**4** の原料として、アルデヒド **7** とビニル基を持つ **8** を設定した。**8** のアニオンを **7** に付加させてジビニル化合物 **6** を得た後、閉環メタセシスで7員環を構築して **5** を得た後、酸化と脱水素を経て **4** を合成する。また、7員環上へのもう一つの酸素官能基の導入も検討する。進捗と詳細を報告する。



(1) N. J. Palleroni et al. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 1218. (2) W. Schüep et al. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 1226. (3) 大山敦武, 川村あかり, 藤原憲秀 日本化学会北海道支部 2023 年夏季研究発表会 (旭川) 講演要旨集 C09, 2023.9.4. (4) 川村あかり, 大山敦武, 藤原憲秀 日本化学会北海道支部 2023 年夏季研究発表会 (旭川) 講演要旨集 C10, 2023.9.4.

アポトーシス誘導物質テルペンドール E の合成研究

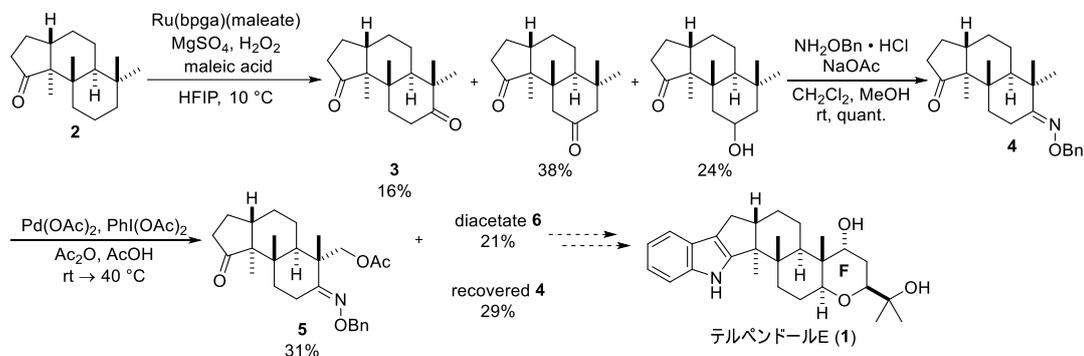
(日大院総合基) ○木村 瑞貴・堤 大洋・早川 一郎

Synthetic Study of Terpendole E, An Apoptosis Inducer (*Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University*) ○Mizuki Kimura, Tomohiro Tsutsumi, Ichiro Hayakawa

Terpendole E (**1**), an indole terpene, is a specific apoptosis inducer of cancer cells, which is expected to be useful for a lead compound of novel-type of anticancer agent without side effects. Previously, we reported the synthesis of the A–E ring portion of terpendole E by using House–Meinwald rearrangement as a key step. In this study, we investigated the introduction of F ring portion of terpendole E by using relay C–H oxidation.

インドールジテルペンであるテルペンドール E (**1**)¹⁾はがん細胞特異的なアポトーシス誘導活性を示すことから、副作用の少ない抗がん剤のリード化合物として期待されている²⁾。当研究室ではこれまでに、House–Meinwald 転位を鍵反応として、連続する不斉第四級炭素である核間メチル基を構築し、テルペンドール E (**1**)の A–E 環部分の合成を報告している³⁾。今回我々は、リレー C–H 酸化反応を鍵反応とした F 環部分の構築を検討したので報告する。

ケトン **2** に対して、内田らが報告したルテニウム触媒を用いた C–H 酸化反応を行い⁴⁾、目的の位置が酸化されたジケトン **3** と酸化の位置異性体を得た。続いて、6 員環ケトンを選択的に *O*-ベンジルオキシム化して **4** を合成し、オキシムを配向基とした C–H 酸化反応を行うことで *gem*-ジメチル基のエクアトリアル位を酸化したアセタート **5** とジアセタート **6** を得た。本発表では、この詳細を報告する。



- 1) Tomoda, H.; Tabata, N.; Yang, D.-J.; Takayanagi, H.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 793.
- 2) Tarui, Y.; Chinen, T.; Nagumo, Y.; Motoyama, T.; Hayashi, T.; Hirota, H.; Muroi, M.; Ishii, Y.; Kondo, H.; Osada, H.; Usui, T. *ChemBioChem* **2014**, *15*, 934.
- 3) Hayakawa, I.; Matsumaru, N.; Sakakura, A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 9802.
- 4) Doiuchi, D.; Uchida, T. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7301.

(+)-Bipenicilisorin の構造決定研究

(阪公大院理) ○福田 瑛吾・藤原 維吹・丸野 翔輝・本村 海輝・品田 哲郎・中山 淳
Stereochemical Assignment of (+)-Bipenicilisorin (*Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University*) ○Eigo Fukuda, Ibuki Fujiwara, Shoki Maruno, Kaiki Motomura, Tetsuro Shinada, Atsushi Nakayama

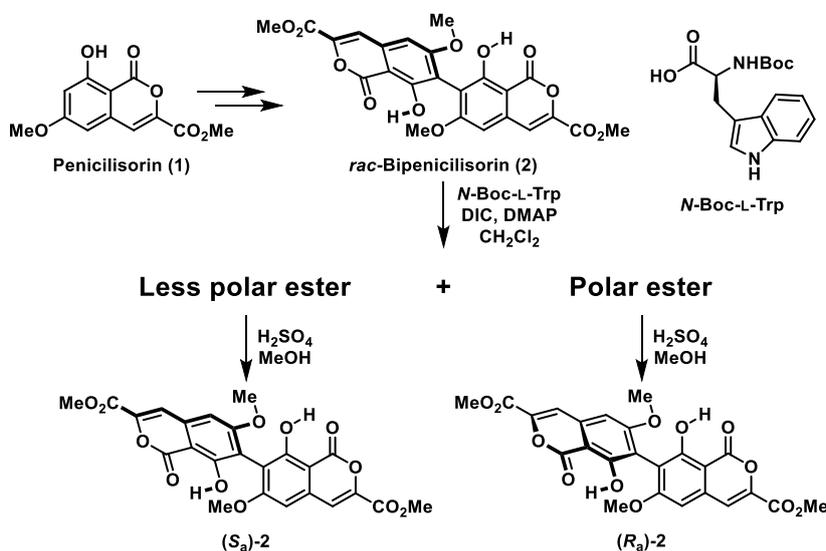
Bipenicilisorin (**2**) is the dimer of penicilisorin (**1**) known to be an isocoumarin natural product. In the last CSJ annual meeting, we reported the first total synthesis of *rac*-**2**. In this presentation, we report structure elucidation of **2** focusing on the unknown axial chirality.

Optically active (+)- and (–)-**2** were prepared via chiral resolution of *rac*-**2**. ECD spectra of (+)- and (–)-**2** were compared with the predicted ECD spectra provided by computational calculation. Based on these results, the axial chirality of the naturally occurring (+)-**2** will be discussed.

Keywords; Bipenicilisorin; Natural Product; Total Synthesis; Axial Chirality; Stereochemical Assignment

Bipenicilisorin (**2**)は 2017 年に単離・構造決定されたイソクマリン天然物であり¹⁾、penicilisorin (**1**)²⁾が二量化した構造を特徴としている。一方で、本天然物の絶対立体化学は未決定である。本研究では天然型(+)-**2** の絶対立体配置の決定を試みた。

全合成により調製した *rac*-**2**³⁾を光学活性カルボン酸と縮合させ、2つのジアステレオマーを分割した⁴⁾。これらを加溶媒分解することで天然型(+)-**2** と(–)-**2** をそれぞれ得た。得られた光学活性化合物から絶対立体配置の決定を試みたので報告する。



- 1) S. Xu, Y. Liu, *et al. Fitoterapia* **2017**, *117*, 71–78.
- 2) V. Rukachaisirkul, *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1033–1036.
- 3) 日本化学会第 103 春季年会 “Bipenicilisorin の全合成” 福田瑛吾, 中山淳, 品田哲郎, D1442-2vn-15.
- 4) J. Einhorn, *et al. Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9245–9248.

ストリキノスアルカロイド類の網羅的合成研究

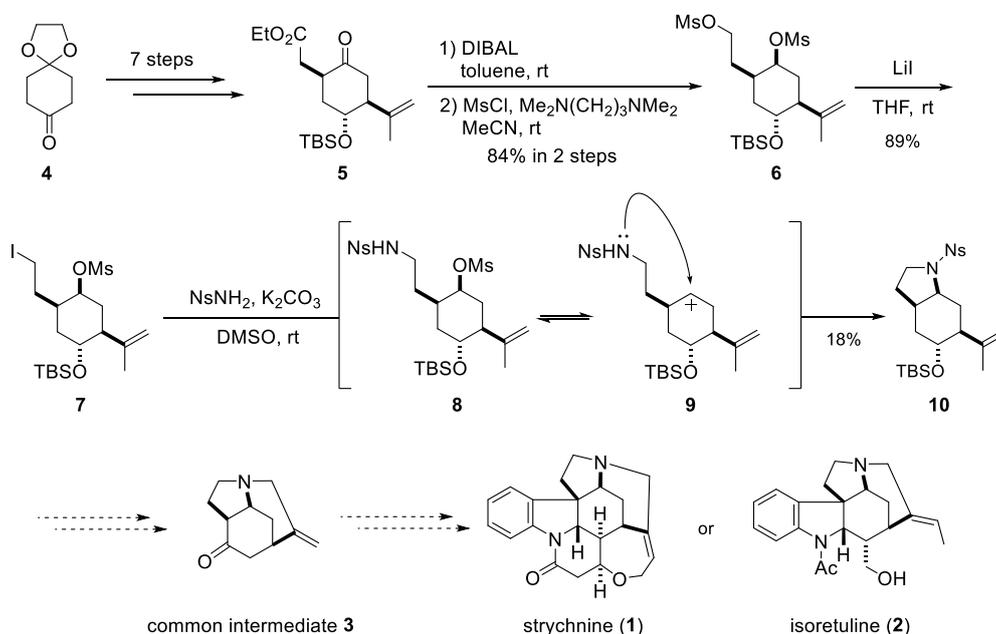
(日大総合基) ○中原 晃・細田 忠弘・堤 大洋・早川 一郎

Toward The Diversity-Oriented Synthesis of Strychnos Alkaloids (*Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University*) ○ Hikaru Nakahara, Tadahiro Hosoda, Tomohiro Tsutsumi, Ichiro Hayakawa

Strychnos alkaloids, such as strychnine and isoretuline, are biologically active natural products with a strychnos skeleton which has fused 5- and 6-membered ring including pyrrolidine. We planned to diversity-oriented synthesis of strychnos alkaloids from common synthetic intermediate. In this study, we constructed the pyrrolidine portion of strychnos alkaloid by using intramolecular S_N1 -type reaction as a key step.

Keywords : Strychnos Alkaloid; Intramolecular S_N1 -type Cyclization Reaction; Pyrrolidine

ストリキノスアルカロイドは、5,6員環とピロリジン環が縮環したストリキノス骨格を有する天然物であり、ストリキニーネ (1) やイソレツリン (2) などが知られている。今回我々は、ストリキノス骨格を有する共通合成中間体 3 を基盤とした、ストリキノスアルカロイドの網羅的合成を検討した。すなわち、市販のケトン 4 を出発原料として 7 工程の変換によりケトエステル 5 を得た後、DIBAL による立体選択的還元と続く 2 工程の変換により、環化前駆体であるモノヨード体 7 を得た。得られた 7 に対して、ノシルアミドを作用させたところ、低収率ながら目的のピロリジン体 10 が得られた。この結果から、カルボカチオン 9 が生成し、分子内 S_N1 型の環化反応が進行したと考えている。現在、7 から 10 への変換の最適化を検討しており、この詳細を報告する。



1) Hayakawa, I.; Nagatani, R.; Ikeda, M.; Yoo, D.-e.; Saito, K.; Kigoshi, H.; Sakakura, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6337–6341.

ストリキノス骨格構築を指向した新規なピロリジン構築法の開発

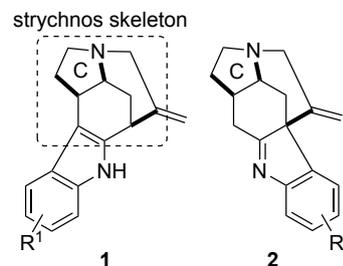
(日大院総合基) ○細田 忠弘・中原 晃・堤 大洋・早川 一郎

Development of Novel Synthetic Method of Pyrrolidine for The Synthesis of Strychnos Alkaloids (*Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University*) ○Tadahiro Hosoda, Hikaru Nakahara, Tomohiro Tsutsumi, Ichiro Hayakawa

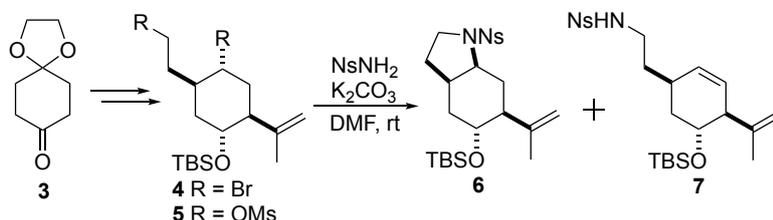
Strychnos alkaloids possess a strychnos skeleton consisting of fused 5- and 6-membered rings including pyrrolidine and are reported to exhibit various biological activities. In this study, we investigated the construction of pyrrolidine portion of strychnos skeleton. As a result, we found that the type of leaving group was important for the construction of pyrrolidine. In this presentation, we will report the details of this study.

Keywords : Strychnos Skeleton; Leaving Group; Pyrrolidine

ストリキノスアルカロイドは、ピロリジンを含む5,6員環が縮環したストリキノス骨格を有する天然物であり、様々な生物活性を示すことが報告されている。今回我々は、ストリキノス骨格の新たなケミカルスペースの開拓を目指し、ストリキノス骨格を有する人工類縁体 **1, 2** の合成に向けて、C環であるピロリジン構築の検討を行なった。すなわち、エチレンケタール **3** から環化前駆体であるジブ



ロミド **4** およびジメシラート **5** をそれぞれ合成し、ノシルアミドを用いた分子間/分子内 S_N2 反応による、ピロリジン構築を検討した。その結果、用いる脱離基によって反応性が異なることを見出した。すなわち、ジブロミド **4** を用いた場合、ピロリジ

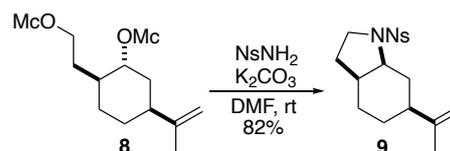


entry	R	6	7
1	Br	24%	29%
2	OMs	54%	—

yield in 2 steps

ン **6** と E2 脱離体 **7** の生成が競争した。一方、ジメシラート **5** を用いた場合はピロリジン **6** のみが選択的に得られた。そこで、この反応をモデル基質を用いてピロリジン構築反応の開発へと展開した。

脱離基を検討した結果、ジモノクラート **8** を用いて環化反応を行った場合、最も収率良くピロリジン **9** が構築できた。この詳細を報告する。



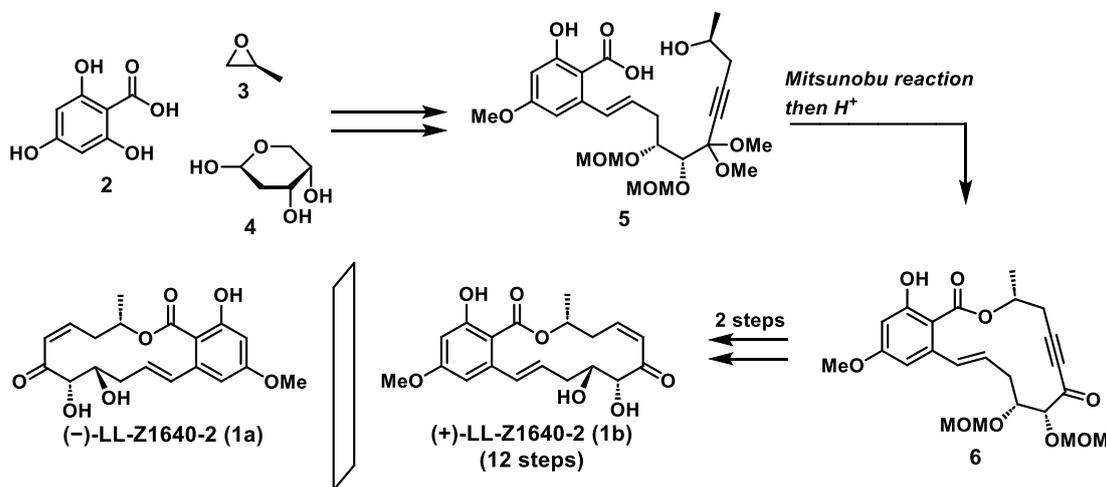
(+)-LL-Z1640-2 の合成

(阪公大院理¹・徳島大院薬²) 中山 淳¹・○橋本 直樹²・難波 康祐²・品田 哲郎¹
 Synthesis of (+)-LL-Z1640-2 (¹*Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University,*
²*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University*) Atsushi Nakayama¹,
 ○Naoki Hashimoto², Kosuke Namba², Tetsuro Shinada¹

(-)-LL-Z1640-2 (**1a**), a resorcylic acid lactone natural product, is a potent TGF- β activated kinase inhibitor and displays antitumor activities. In this study, we planned the synthesis of enantiomeric isomer (+)-**1b** to investigate the pharmacological details. Starting from commercially available starting materials **2–4**, acid **5** was prepared. The Mitsunobu reaction of **5** gave lactone **6** which was converted to (+)-**1b** by reduction of the ynone moiety to *cis*-enone and removal of the protecting groups.

Keywords: Natural Product; Total Synthesis; Enantiomer; Macrolide

(-)-LL-Z1640-2 (**1a**)は強力な抗腫瘍性を示す天然マクロライドであり、TGF- β activated kinase 1 の選択的阻害剤としても知られている^{1,2)}。本研究では、作用機構の詳細を探る目的で天然物 **1a** のエナンチオマーである(+)-**1b** の合成と生物活性評価を試みた。市販化合物 **2-4** からカルボン酸 **5** を合成した。次いで分子内光延反応によりラクトン **6** に導いた。ラクトン **6** のアルキンをシス還元したのち脱保護を行うことで(+)-**1b** の合成を完了した。



- 1) G. A. Ellestad, F. M. Lovell, N. A. Perkinson, R. T. Hargreaves, W. J. McGahren, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2339.
- 2) A. Schirmer, J. Kennedy, S. Murli, R. Reid, D. V. Santi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 4234.

生体内標的分子の同定を指向した LL-Z1640-2 アナログの合成

(阪公大院理) ○山崎 理佳・品田 哲郎・中山 淳

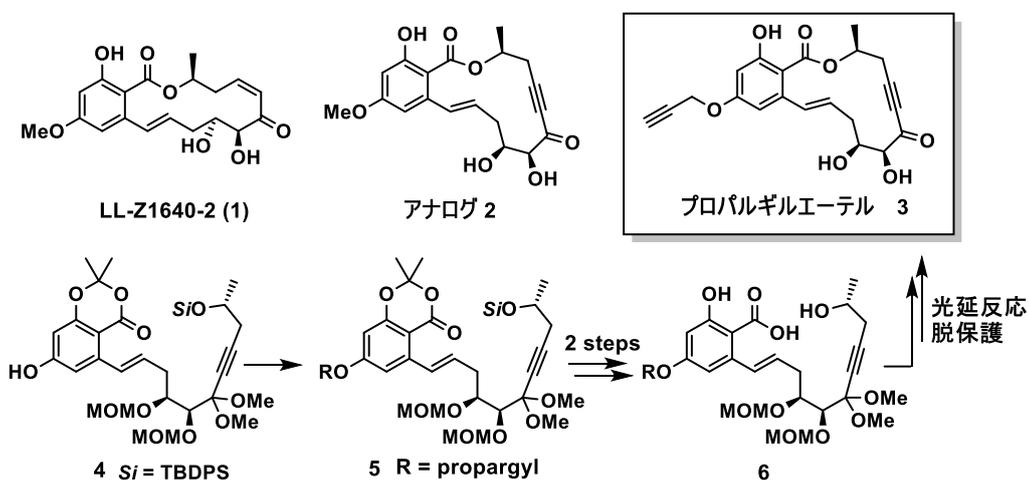
Synthesis of LL-Z1640-2 Analog for Identifying Biological Target Molecule (*Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University*) ○Rika Yamasaki, Tetsuro Shinada, Atsushi Nakayama

LL-Z1640-2 (**1**) is one of the resorcylic acid lactones and displays an antitumor activity.^{1,2)} We found that LLZ analog **2** in which the *cis*-enone group of **1** is replaced with an ynone group showed potent biological activities.³⁾ In this study, we designed a new alkyne analog **3** which is expected to be an alkyne probe of **2**. Phenol **4** was prepared in a similar manner to the reported procedure.⁴⁾ The synthesis of **3** was achieved via **5** and **6** by a series of transformations including Mitsunobu reaction and deprotection.

Keywords : Resorcylic Acid Lactone; Probe Synthesis; Chemical Biology

LL-Z1640-2 (**1**)は骨髄腫に対して強力な細胞傷害活性を示す 14 員環マクロライド系天然物である^{1,2)}。我々は **1** の *cis*-enone を ynone へと変換した LLZ アナログ **2** も強力な生物活性を示すことを見出している³⁾。今回 **2** の標的分子の同定を目指し、アルキンプローブ **3** を設計・合成したので報告する。

先に報告した合成法に準じて⁴⁾、フェノール **4** を合成した。次いで、フェノール性水酸基をプロパルギル化して **5** へと誘導した。アセトニドと TBDPS 基の脱保護を行い、**5** から 2 工程でカルボン酸 **6** へと導いた。生成物 **6** の分子内光延反応と続く脱保護により、目的とする **3** が合成できた。



- 1) G. A. Ellestad, F. M. Lovell, N. A. Perkinson, R. T. Hargreaves, W. J. McGahren, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2339.
- 2) J. Teramachi, M. Abe *et. al.*, *Haematologica* **2021**, *106*, 1401.
- 3) PCT/JP2020-553870, WO2020090700, “新規イノン化合物及びその用途”
- 4) 山崎 理佳, 山中 日出光, 中山 淳, 品田 哲郎, 日本化学会第 103 回春季年会, **2023**, D1443-2vn-13.

7',8'-Dihydroaigialospirol の全合成

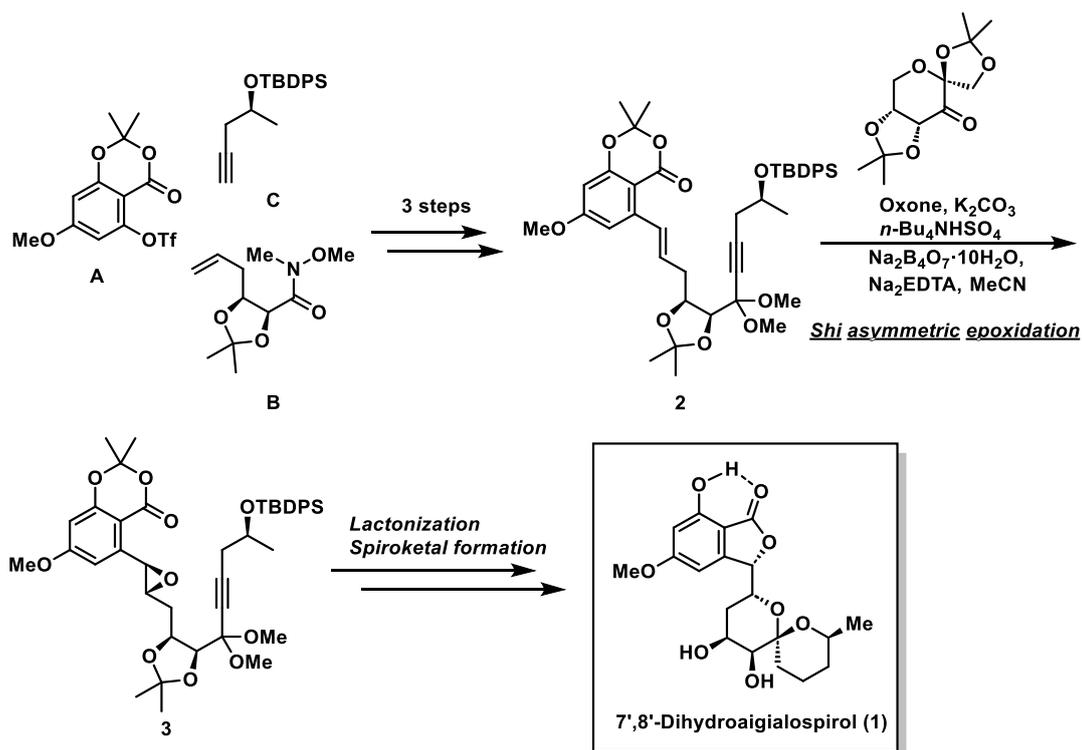
(阪公大院理) ○山中 日出光・品田 哲郎・中山 淳

Total Synthesis of 7',8'-Dihydroaigialospirol (*Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University*) ○Hidemitsu Yamanaka, Tetsuro Shinada, Atsushi Nakayama

7',8'-Dihydroaigialospirol (**1**) is a polyketide-derived natural product isolated from the mangrove fungus *Aigialus parvus* BCC5311. The highly oxidized structure is characterized by the presence of resorcylic acid lactone and spiroketal moieties. In this presentation, we would like to report a total synthesis of **1** featuring the stereocontrolled synthesis of the cyclization precursor **3**.

Keywords : Stereocontrol; Spiroketal; Natural Product; Total Synthesis

7',8'-Dihydroaigialospirol (**1**)はマングローブ由来の内在菌 *Aigialus parvus* BCC 5311 より単離・構造決定されたポリケチド由来天然物である¹⁾。本天然物はレゾルシン酸ラクトンおよびスピロケタール環を含む高度に酸素官能基化された構造に6つの不斉炭素中心を有することを特徴とする。全合成はBrimbleらによる一例に限られている²⁾。今回、A~Cユニット³⁾の連結により**2**を合成したのち、Shi不斉エポキシ化を行うことで環化前駆体**3**を立体選択的に合成した。これより脱保護とスピロケタール環構築を経て**1**の全合成を達成した。



- 1) M. Isaka, A. Yangchum, S. Intamas, K. Kocharin, E. B. G. Jones, P. Kongsaeer, S. Prabpai, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4396.
- 2) T. Y. Yuen, M. A. Brimble, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5154.
- 3) S. Bujaranipalli, S. Das, *Tetrahedron* **2016**, *57*, 2800.

骨格転位を鍵とするグラヤナンジテルペノイドの生合成模倣型合成研究

(岡山大院環境生命自然) ○鎌田 英寿・溝口 玄樹・坂倉 彰

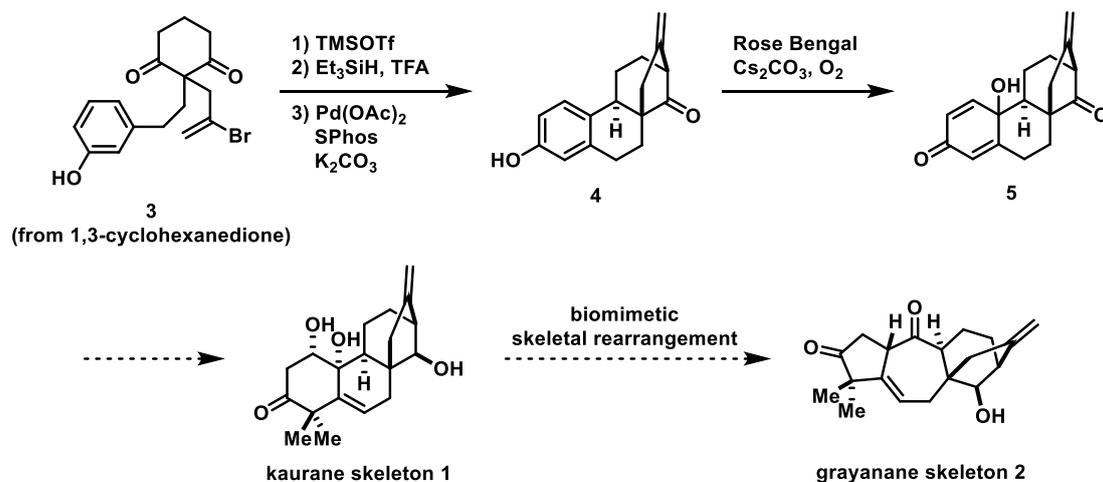
Synthetic study of grayanane diterpenoids via skeletal rearrangement (*Graduate School of Environmental, Life, Natural Science and Technology, Okayama University*) ○Hidetoshi Kamada, Haruki Mizoguchi, Akira Sakakura

Grayananes are a promising class of compounds in drug discovery. To develop an efficient and streamlined synthetic route to these grayanoids, we devised a synthetic strategy based on a biomimetic skeletal rearrangement converting a kaurene-type skeleton to a grayanane-type skeleton. In this research, bicyclo[3.2.1]octane containing tetracyclic skeleton **4** was synthesized from cyclohexanedione **3** having phenol moiety and vinyl bromide as side chains through 1) Lewis acid-promoted desymmetric Friedel–Crafts cyclization, and 2) palladium-catalyzed intramolecular α -vinylation of ketone. The phenol group was then converted to quinol **5** by a singlet oxygen-mediated oxidative dearomatization.

Keywords : Grayanane diterpenoid; Bicyclo[3.2.1]octane; Dearomatization; α -vinylation; Friedel–Crafts

ビスクロ[3.2.1]オクタン環を有するグラヤナンジテルペノイドは創薬のリード化合物として期待されている。その生合成では、カウラン骨格からグラヤナン骨格への骨格転位反応によって骨格構築されると言われている。そこで本研究では、これを模倣したセミピナコール型の骨格転位 (**1**→**2**) を鍵反応とすることで、グラヤナンジテルペノイドの効率的合成法の開発を計画した。

転位前駆体 **1** の合成に取り組んだ。1,3-シクロヘキサジオンにフェノール部位とビニルブロミド構造を連結させて合成する対称ジケトン **3** に対して、非対称化を伴うフリーデルクラフト環化とパラジウム触媒による分子内 α -ビニル化により、ビスクロ[3.2.1]オクタン環を有する四環性骨格 **4** を構築した。**4** に対し、一重項酸素を用いる脱芳香族化を行ったところ、キノール **5** を合成することに成功した。



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)

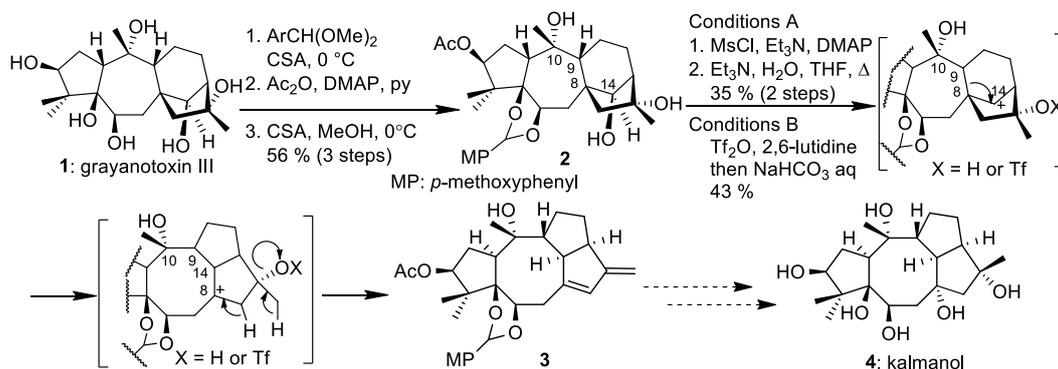
○Taiga Tsuruyama, Shoji Kobayashi

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、医農薬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.

過酸化エルゴステロールの常温異性化反応を鍵とする菌ステロール類の生体模倣合成

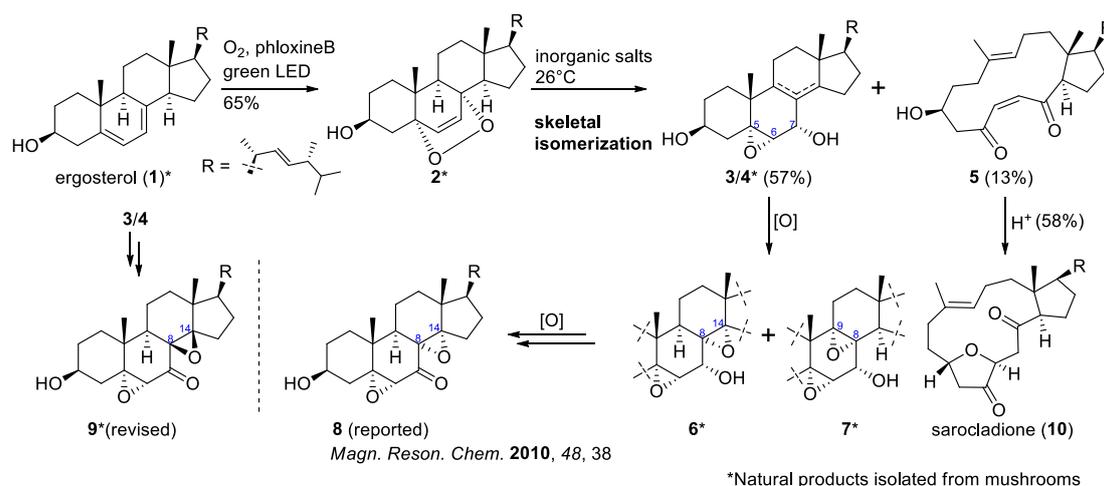
(阪工大工¹・阪工大院工²) ○東郷 ひなた¹・長安聡紀²・小林正治¹

Biomimetic synthesis of fungal sterols featuring an isomerization reaction of ergosterol peroxide at room temperature (¹*Faculty of Engineering, Osaka Institute of Technology*, ²*Graduate School of Engineering, Osaka Institute of Technology*) ○Hinata Togo¹, Saki Nagayasu², Shoji Kobayashi¹

A variety of oxidized sterols in edible mushrooms are thought to be biosynthetically derived from ergosterol. In this study, we surveyed isomerization reaction of ergosterol peroxide, a primary oxidized product of ergosterol. The use of certain inorganic salts promoted skeletal isomerization at room temperature. The discovery led to not only the short-step synthesis of several mushroom components but the revision of the stereochemistry of the reported natural product. We also succeeded in the three-step synthesis of sarocladione, a fourteen-membered ring engostane-type natural product. This study provides valuable insights into the biosynthetic routes of oxidized sterols.

Keywords: *sterol; biomimetic synthesis; mushroom; biosynthesis; isomerization*

食用きのこから多様な酸化ステロール類が発見されているが、その多くはエルゴステロール(1)から生合成されていると考えられる。本研究では、1の一次酸化物である過酸化エルゴステロール(2)の異性化反応を詳細に検討し、常温での骨格異性化に初めて成功した。主異性化体である5,6-エポキシ-7-オール3/4から数種の食用きのこ成分を合成するとともに、既報天然物8の8,14位の立体化学がβ-エポキシドであることを合成によって証明した。また、骨格異性化で得られた副生成物5から、深海の菌由来の14員環天然物、サロクラディオン(10)¹⁾の合成にも成功した。本研究は、一連の酸化ステロール類の生合成経路の解明に役立つものである。



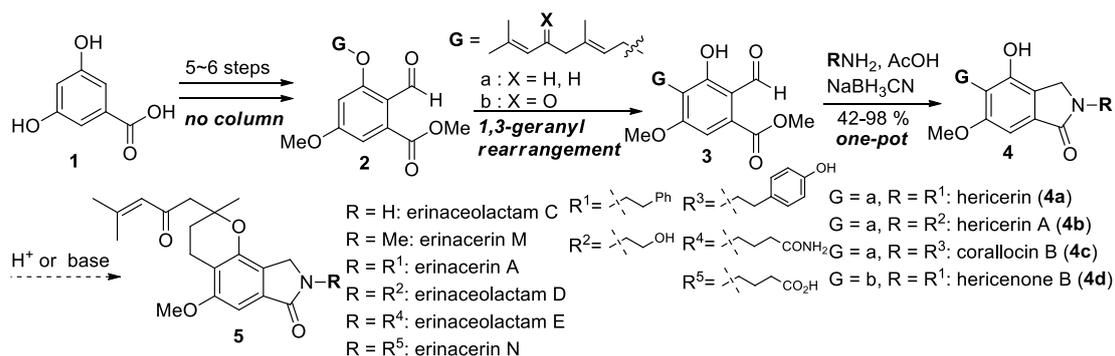
1) (a) X.-W. Yang et al. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5925. (b) J. Gui et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11222.

アミンおよびアミノ酸由来の官能基を含むヘリセノン類の全合成

(阪工大¹) ○田中 健太¹・中村 咲希¹・小林 正治¹Total Syntheses of Hericenones with Amine or Amino Acid-Derived Functional Groups
(¹Osaka Institute of Technology)○Kenta Tanaka¹, Saki Nakamura¹, Shoji Kobayashi¹

Hericenones isolated from the mushrooms of *Hericiaceae* are the important components responsible for the health-promoting functions of *Hericium erinaceus*, an edible mushroom. Our research group is undertaking the unified total synthesis of hericenones to elucidate the Structure-Activity-Relationship and to develop new neuroprotective agents. This presentation focuses on the unified total syntheses of hericenones with amine or amino acid-derived functional groups, which has not been established previously. By employing 1,3-geranyl rearrangement and one-pot reductive amino-lactamization as key steps, several hericenones including hericerin A (**4b**) and corallocin B (**4c**) were synthesized for the first time. Syntheses of cyclized natural products (**5**) such as erinaceolactams and erinacerins are reported as well. **Keywords** : Hericenone; geranyl-resorcinol; rearrangement; reductive amination; mushroom

ヘリセノン類は、サンゴハリタケ科のきのこから単離されたゲラニル-レゾルシノールを母骨格にもつ天然物群であり、食用きのこであるヤマブシタケの健康増進機能を担う重要成分と考えられている。当研究室では、構造活性相関の解明や神経細胞保護物質の創出を目的としてヘリセノン類の網羅的な全合成に取り組んでおり¹⁾、過去に約 30 の天然物を全合成しているが、アミンやアミノ酸由来の官能基をもつヘリセノン類は、他の研究グループを含めて数種しか全合成例がない。本研究では、過去に合成されていないアミンやアミノ酸由来の官能基を含むヘリセノン類の統一的全合成法を検討した。過去に見出した 1,3-ゲラニル転位²⁾とワンポットでの還元的アミノラクタム化を鍵工程とし、ヘリセリン A (**4b**) やコラルロシン B (**4c**) の初の全合成を達成した。さらに環化天然物 (**5**) の合成も検討中であり、併せて報告する。

1) Kobayashi, S. *Synthesis*. **2023**, 55, 417.2) Kobayashi, S. et al. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 2602.