

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

📅 2025年3月27日(木) 9:00 ~ 11:30 🏢 [A]A305(第3学舎 1号館 [3階] A305)

[[A]A305-2am] 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー

座長：堤 大洋、高村 浩由

◆ 日本語

9:00 ~ 9:10

[[A]A305-2am-01]

タンデム反応による2,2-二置換インドリン-3-オン誘導体の迅速合成

○中尾 駿太¹、高取 祐希¹、不破 春彦¹ (1. 中央大学)

◆ 日本語

9:10 ~ 9:20

[[A]A305-2am-02]

ポリシトロールAの全合成と構造改訂

○立本 今日子¹、高取 祐希¹、村田 佳亮¹、不破 春彦¹ (1. 中央大学)

◆ 日本語

9:20 ~ 9:30

[[A]A305-2am-03]

Au/Ru触媒を用いるタンデム反応によるピロリジンおよびピペリジン合成

○根津 江里加¹、石井 辰美¹、不破 春彦¹ (1. 中央大学大学院)

◆ 日本語

9:30 ~ 9:40

[[A]A305-2am-04]

ノルダフニフィラムアルカロイド ダフニユンニンC の合成研究

○佐藤 桃子¹、八束 奈津美¹、堤 大洋¹、早川 一郎¹ (1. 日大院総合基)

◆ 日本語

9:40 ~ 9:50

[[A]A305-2am-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. 日本大学)

◆ 日本語

9:50 ~ 10:00

[[A]A305-2am-06]

ストリキノスアルカロイドを基盤とした人工類縁体の合成

○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)

◆ 日本語

10:00 ~ 10:10

[[A]A305-2am-07]

C-H酸化を鍵反応としたインドールテルペン類の網羅的合成研究

○高田 将吾¹、木村 瑞貴¹、堤 大洋¹、早川 一郎¹ (1. 日大院総合基)

10:10 ~ 10:20

休憩

◆ 日本語

10:20 ~ 10:30

[[A]A305-2am-08]

10-エピ-ギロサノライドEの合成研究

○金光 隼也¹、田中 健太¹、門田 功¹、高村 浩由¹ (1. 岡山大学)

◆ 日本語

10:30 ~ 10:40

[[A]A305-2am-09]

ジズアミンBのピリジン環の構築検討

○山崎 大志¹、広橋 達也¹、藤原 憲秀¹ (1. 秋大)

◆ 日本語

10:40 ~ 10:50

[[A]A305-2am-10]

渦鞭毛藻由来ポーチミンAのスピロイミン部の合成検討

○小林 跳馬¹、福田 梨央¹、藤原 憲秀¹ (1. 秋田大学)

◆ 日本語

10:50 ~ 11:00

[[A]A305-2am-11]

ルブロンAの四置換ピリジンの合成

○竹下 愛理咲¹、川村 あかり¹、松下 さくら¹、藤原 憲秀¹ (1. 秋田大学)

◆ 日本語

11:00 ~ 11:10

[[A]A305-2am-12]

ステロイド骨格の第三級炭素の直接酸化によるガルガロールCの合成と提案立体化学

○神田 優衣¹、東郷 ひなた¹、小林 正治¹ (1. 大阪工業大学)

◆ 日本語

11:10 ~ 11:20

[[A]A305-2am-13]

高次酸化型5,6-エポキシステロール類の網羅合成に関する研究

○東郷 ひなた¹、神田 優衣¹、小林 正治¹ (1. 大阪工業大学)

◆ 日本語

11:20 ~ 11:30

[[A]A305-2am-14]

きのこから単離されたアミノ酸結合型レゾルシノール類の全合成研究

○Audreyana Ariella¹、田中 健太¹、小林 正治¹ (1. 大阪工業大学)

タンデム反応による 2,2-二置換インドリン-3-オン誘導体の迅速合成

(中大理工) ○中尾駿太・高取祐希・不破春彦

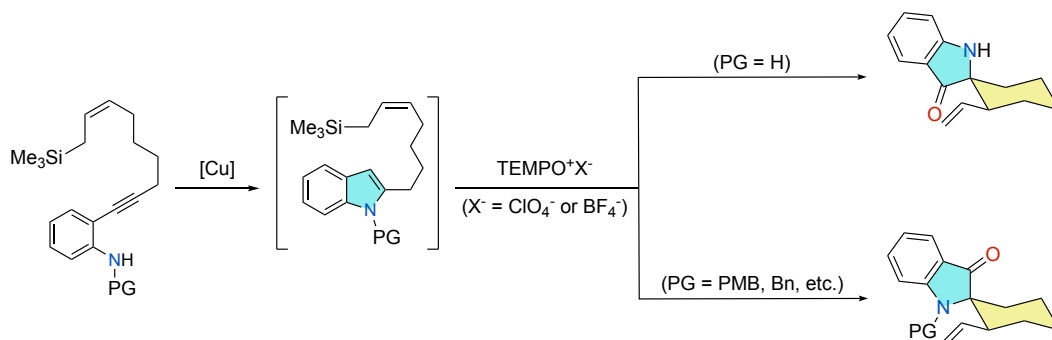
Tandem Synthesis of 2,2-Disubstituted Indolin-3-one Derivatives (*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*) ○Shunta Nakao, Yuki Takatori, Haruhiko Fuwa

Because there are many natural products containing an azaspirocyclic(s), it is important to develop new and efficient methods for alkaloid synthesis. Previously, we reported that a Au-catalyzed intramolecular hydroamination of alkynes and subsequent in situ iminium formation/intramolecular allylation enabled the synthesis of spirocyclic pyrrolidine derivatives in a single step.

We reasoned that oxidative dearomatization of the indole ring, followed by nucleophilic addition to the resulting iminium ion, could be a direct means for spirocyclic indolinone synthesis. In this work, we discovered that spirocyclic indolinone derivatives could be obtained in a single step from *o*-alkynyl aniline derivatives through a Cu-catalyzed intramolecular cyclization, followed by an oxoammonium salt-mediated indole dearomatization, and subsequent intramolecular allylation. Furthermore, we found that the diastereoselectivity of the resulting spirocyclic compounds can be controlled by the presence or absence of a protecting group on the indole nitrogen atom.

Keywords : Indole alkaloids; Tandem reaction; Azaspirocycles; Dearomatization

アザスピロ環を有する生物活性天然物は数多く存在するため、本骨格の効率的な構築法の開発が求められている。我々は最近、カチオン性 Au(I)錯体を用いたアミノアルキンの分子内ヒドロアミノ化と続くイミニウムイオンへの分子内アリル化により、スピロ環状ピロリジン誘導体が一工程で得られることを報告した¹⁾。本研究ではインドールの酸化的脱芳香族化によって生じたイミニウムイオンに対する求核付加反応により、スピロ環状インドリン誘導体を得られるのではないかと考えた。すなわち、*o*-アルキニルアニリン誘導体を Cu 触媒で処理することによりインドール環を構築し、続いてオキソアンモニウム塩を加えることでインドールの脱芳香族化と分子内アリル化が一挙に進行し、アルカロイド天然物の合成中間体として有用な 2,2-二置換インドリン-3-オン誘導体の効率的な合成を達成した。また、インドールの窒素上の保護基の有無によって、得られるスピロ環化体のジアステレオ選択性を制御し、異なる立体異性体の作り分けが可能であることを見出したので詳細を報告する。



1) Yoshimura, A. Hanzawa, R. Fuwa, H., *Org. Lett.* **2022**, 24, 6237–6241.

ポリシトロール A の全合成と構造改訂

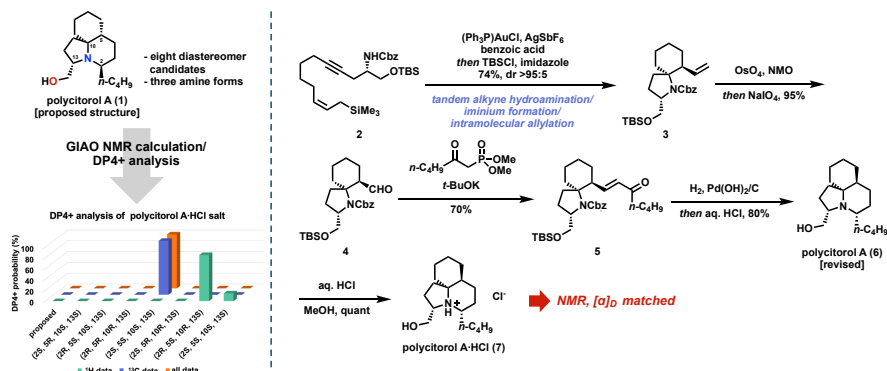
(中大理工¹) ○立本 今日子¹・高取 祐希¹・村田 佳亮¹・不破 春彦¹

Total Synthesis and Structure Revision of Polycitorol A (¹*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*) ○Kyoko Tatsumoto,¹ Yuki Takatori,¹ Keisuke Murata,¹ Haruhiko Fuwa¹

Polycitorol A (**1**) is a tricyclic alkaloid, isolated from a marine ascidian of the family Polycitoridae. The proposed structure of polycitorol A has been synthesized by Kim et al.; however, it did not correspond to the natural product. In this presentation, we will report the correct configuration of polycitorol A, which was deduced by GIAO NMR calculations/DP4+ probability analysis of eight possible diastereomers and three conceivable amine forms, and finally proved by total synthesis.

Keywords : GIAO NMR calculation; DP4+ probability analysis; structural revision; tricyclic marine alkaloids; total synthesis

ポリシトロール A (**1**) はインドネシアのフロレス島沖で採集されたポリキトリ科ホヤより田中、比嘉らにより単離された海洋三環性アルカロイドである¹。本天然物は詳細な二次元 NMR 測定により構造決定されたが、後に Kim らの全合成により提出構造式の誤りが示された²。そこで本研究で 4 つの不斉点をもつポリシトロール A に対して 8 種類のジアステレオマーの GIAO NMR 計算/DP4+解析を行った結果、(2*S*, 5*S*, 10*S*, 13*S*)体 (**6**)が最も支持された。さらに当研究室での海洋三環性アルカロイド全合成研究にて集積した知見³から単離文献に記載された NMR データは遊離アミンではなくプロトン化された塩のそれである可能性が示唆されたため、塩酸塩やトリフルオロ酢酸塩としての計算も同様に行った。その結果、単離文献の NMR データは(2*S*, 5*S*, 10*S*, 13*S*)体の塩酸塩 (**7**)の計算値と極めて良い一致を示した。これを当研究室独自のタンデム合成法³に従って実際に全合成し、その NMR データおよび比旋光度が天然物のそれらとよい一致を示すことを確認した。



1) H. H. Issa, J. Tanaka, R. Rachmat, A. Setiawan, A. Trianto, T. Higa, *Mar. Drugs* **2005**, 3, 78–83. 2) J. In, S. Lee, Y. Kwon, S. Kim, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 17433–17442. 3) R. Hanzawa, H. Fuwa, *Org. Lett.* **2023**, 25, 1984–1988; Y. Takatori, H. Fuwa, *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 16, 11693–11700.

タンデム反応によるピロリジン及びピペリジン誘導体の合成

(中大理工¹⁾ ○根津 江里加¹・石井 辰美¹・不破 春彦¹

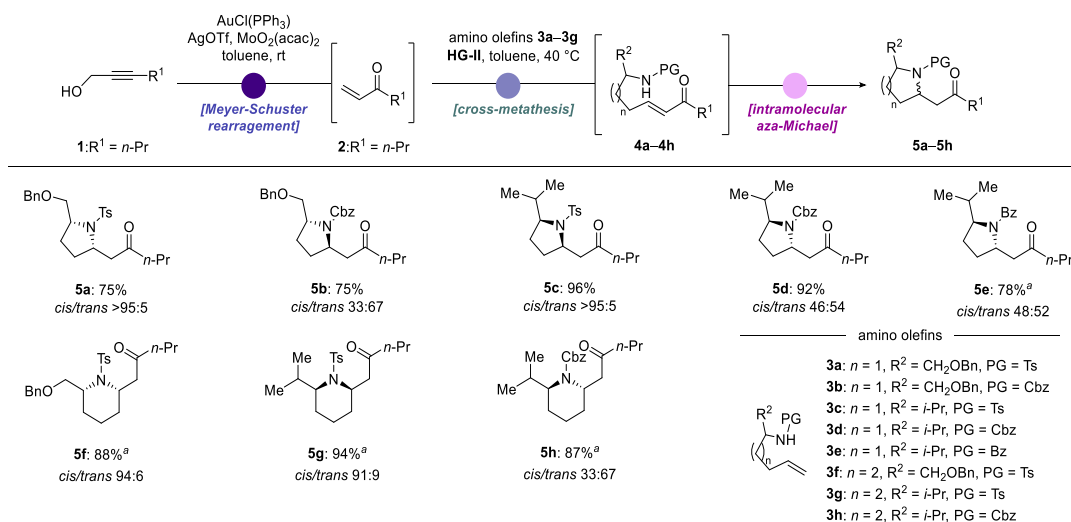
Tandem synthesis of pyrrolidine and derivatives (¹*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*) ○Erika Nezu,¹ Tatsumi Ishii,¹ Haruhiko Fuwa¹

We discovered that Au/Ru catalysts enable an efficient synthesis of pyrrolidine and piperidine derivatives starting from propargylic alcohol. In the presence of a cationic Au complex, compound **1** undergoes a Meyer–Schuster rearrangement to produce **2**. Subsequent addition of the second-generation Hoveyda–Grubbs catalyst (HG-II) promotes olefin cross-metathesis with **3**, followed by intramolecular aza-Michael addition of **4**, leading to pyrrolidine and piperidine derivatives **5**. The diastereoselection of the intramolecular aza-Michael addition of **4** depended on the nitrogen protecting group.

Keywords; Meyer–Schuster rearrangement; olefin cross-metathesis; intramolecular aza-Michael addition

我々は官能基許容性の高い Au 触媒と Ru 触媒を組み合わせ、プロパルギルアルコールを出発物質としてピロリジン及びピペリジン誘導体を一挙に構築できることを見出した。すなわち、カチオン性 Au 錯体存在下において **1** を Meyer–Schuster 転位で **2** としたのち、第二世代 Hoveyda–Grubbs 触媒 (HG-II) を加えると、**3** とのオレフィン交差メタセシスと続く **4** の分子内 aza-Michael 付加により、対応するピロリジン及びピペリジン誘導体 **5** が得られることを明らかにした。

本研究では、置換基 **R**² を導入したアミノオレフィン **3a–3h** を用いてピロリジン及びピペリジン誘導体 **5a–5h** の合成を検討した。すなわち、トシルアミドでは 2,5-*cis* 置換ピロリジン及び 2,6-*cis* 置換ピペリジン誘導体を高立体選択的に与えたが、カルバメートでは対応する *trans* 体を主生成物として得た。分子内 aza-Michael 付加のジアステレオ選択性の検討についても報告する。



^a Bi(OTf)₃ 触媒添加

1) M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867–1870.

ノルダフニフィラムアルカロイド ダフニユンニン C の合成研究

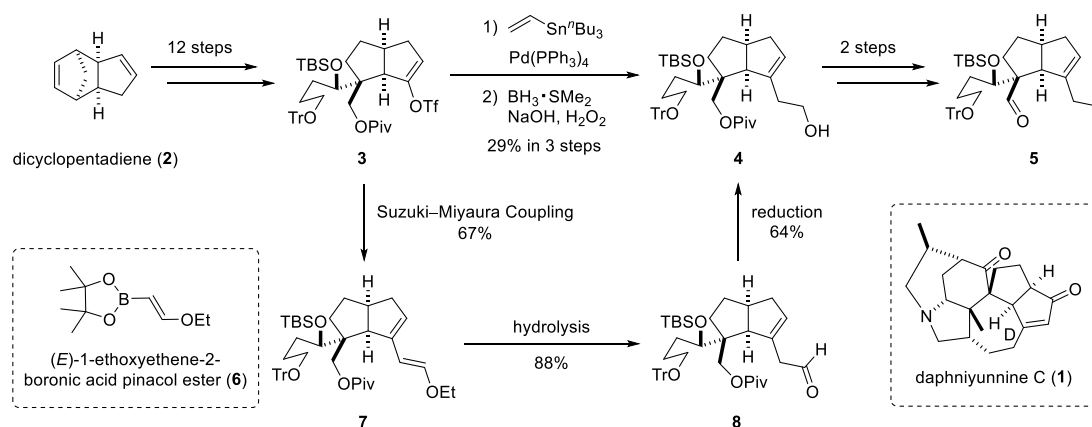
(日大院総合基) ○佐藤 桃子・八束 奈津美・堤 大洋・早川 一郎

Synthetic Study of Nordaphniphyllum Alkaloid Daphniyunnine C (*Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University*) ○Momoko Sato, Natsumi Yatsuzuka, Tomohiro Tsutsumi, Ichiro Hayakawa,

Daphniyunnine C (**1**) is the nordaphniphyllum alkaloid, which has six-rings condensed ring-system. Previously, we examined to prepare the cyclization precursor **5** for the construction of 7-membered ring portion of daphniyunnine C (**1**), but the yield was low. In this time, we tried to develop the improved synthetic route of cyclization precursor **5** by using Suzuki–Miyaura coupling between the enol triflate **3** and pinacol boronate **6**, and hydrolysis of resultant vinyl ether **7** as key steps.

Keywords : Daphniyunnine C; Daphniphyllum Alkaloid; Suzuki–Miyaura Coupling

ダフニユンニン C (**1**)は、6つの環が縮環した構造をもつノルダフニフィラムアルカロイドである。当研究室ではこれまでに同じダフニフィラムアルカロイドであるユズリミン A の合成研究を報告しており¹⁾、その合成経路を応用することで D 環構築のための環化前駆体 **5** を合成した²⁾。すなわち、市販のジシクロペンタジエン(**2**)から 12 工程の変換でエノールトリフラート **3** を得た。続いて、**3** に対し Stille カップリングと続くヒドロホウ素化/酸化反応を行うことでアルコール **4** とした後、2 工程の変換で環化前駆体 **5** を合成した。しかし、この合成経路においてヒドロホウ素化/酸化反応の収率が低かったため、合成経路を検討した。すなわち、ビニルエーテル部分をもつピナコールボロン酸エステル **6** と **3** を、鈴木–宮浦カップリングにより連結し、ビニルエーテル **7** を合成した。続いて、加水分解によりアルデヒド **8** に変換後、還元反応で目的のアルコール **4** へ導いた。現在、これらの反応の再現性を確認している。本発表ではその詳細について報告する。



1) Hayakawa, I.; Niida, K.; Kigoshi, H. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11568.

2) 八束 奈津美, 堤 大洋, 早川 一郎, 日本化学会第 103 春季年会, **2023**, D1442-2vn-10.

モノテルペンアルカロイド SB-203207 の合成研究

(日大院総合基) ○蓮見 聖人・堤 大洋・早川 一郎

Synthetic Study of SB-203207 (*Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University*) ○Masato Hasumi, Tomohiro Tsutsumi, Ichiro Hayakawa

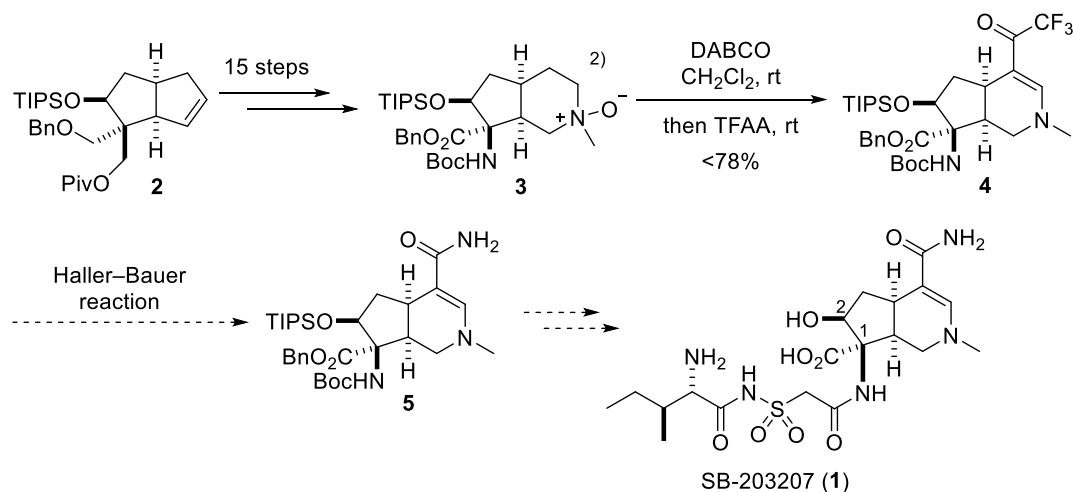
SB-203207 (**1**) is a monoterpene alkaloid, which exhibits isoleucyl-tRNA synthetase inhibitory activity. Previously, we have established a method for constructing the four contiguous stereogenic centers of SB-203207 (**1**). In this present study, we established the construction of the hexahydro-6-azaindene framework in SB-203207 (**1**).

Thus, the Potier–Polonovski reaction of *N*-oxide **3** followed by trifluoroacetylation afforded the desired enamine **4** by using DABCO as a base. The examination to transform the enamine **4** into amide **5** by using the Haller–Bauer reaction is now in progress.

Keywords : SB-203207; hexahydro-6-azaindene framework; Potier–Polonovski reaction

モノテルペンアルカロイドである SB-203207 (**1**)は強力なイソロイシル tRNA 合成酵素阻害活性を示す。当研究室ではこれまでに、SB-203207 (**1**)の1位および2位に対応する立体化学を有する環状アルケン **2** を合成している¹⁾。また、昨年度の本年会において、環状アルケン **2** から15工程の変換による *N*-オキシド **3** の合成を報告した²⁾。今回、SB-203207 (**1**)のヘキサヒドロ-6-アザインデン骨格を構築したのでその詳細を報告する。

すなわち、**3** に対し Potier–Polonovski 反応に続くトリフルオロアセチル化反応の検討を行った。その結果、塩基として DABCO を用いることでトリフルオロアセチル化体 **4** を得ることができた。現在、Haller–Bauer 反応によるトリフルオロアセチル化体 **4** からアミド **5** への変換を検討している。これらの詳細について報告する。



1) Hayakawa, I.; Nagayasu, A.; Sakakura, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15614.

2) 蓮見聖人, 堤大洋, 早川一郎 日本化学会第 104 春季年会, **2024**, H933-1am-05.

ストリキノスアルカロイドを基盤とした人工類縁体の合成

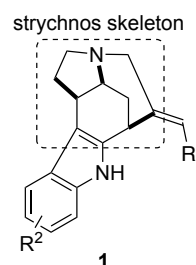
(日大院総合基) ○細田 忠弘・中原 晃・堤 大洋・早川 一郎

Synthesis of Artificial Analogues of Strychnos Alkaloids (*Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University*) ○Tadahiro Hosoda, Hikaru Nakahara, Tomohiro Tsutsumi, Ichiro Hayakawa

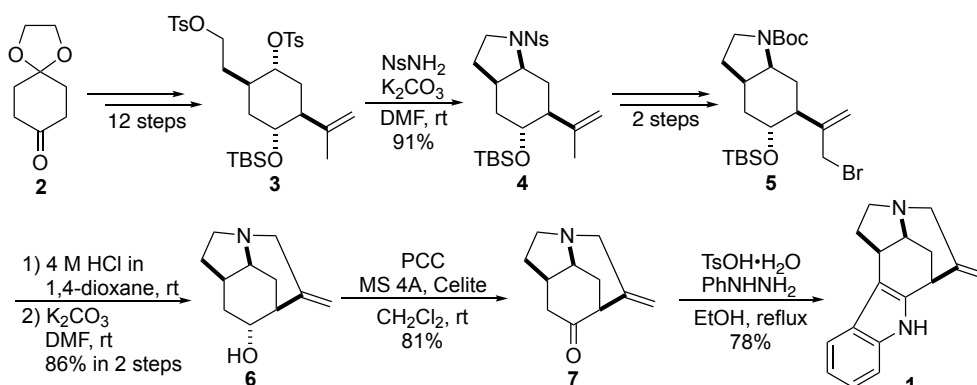
Strychnos alkaloids, which possess a strychnos skeleton consisting fused 5-6-6-membered ring system including pyrrolidine, exhibit various biological activities. In this study, we examined to synthesize artificial analogues based on strychnos alkaloids. As a result, we have established the synthetic method for strychnos skeleton and synthesized artificial analogues of strychnos alkaloids. In this presentation, we will report the details of this study.

Keywords : *Strychnos alkaloids; Artificial analogues; Intramolecular S_N2 reaction*

ストリキノスアルカロイドは、ピロリジンを含む 5-6-6 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、ストリキノスアルカロイドを基盤とした人工類縁体 **1** を設計し、その合成を行った。



すなわち、エチレンケタール **2** から 12 工程の変換で環化前駆体であるジトシラート **3** を合成した後、我々が確立した環構築反応¹⁾によりピロリジン **4** を合成した。ピロリジン **4** から Boc 基を有するアリルブロミド **5** とした後、得られたアリルブロミド **5** を用いて Boc 基の除去と続く分子内環化反応を行ったところ、ストリキノス骨格を有するアルコール **6** を得ることができた。得られた **6** を PCC 酸化でケトン **7** に変換した後、Fischer indole 合成を行った。その結果、人工類縁体 **1** を合成することができた。現在、二重結合部分を様々な官能基に変換し、ストリキノスアルカロイドのフォーカストライブラリーの構築を検討している。この詳細を報告する。



1) Hosoda, T.; Tsutsumi, T.; Hayakawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* in press.

C-H 酸化を鍵反応としたインドールテルペン類の網羅的合成研究

(日大院総合基) ○高田 将吾・木村 瑞貴・堤 大洋・早川 一郎

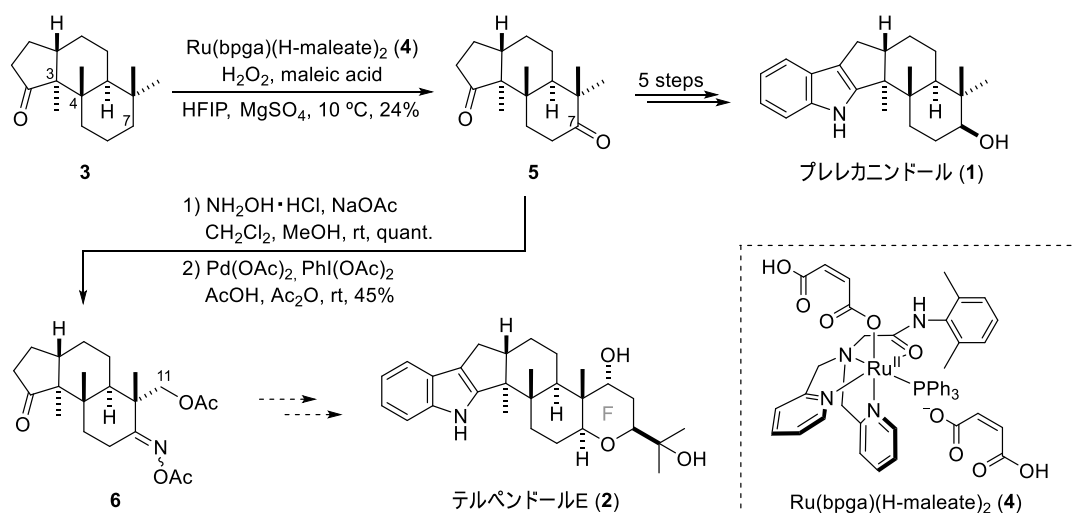
Towards the Diversity-Oriented Synthesis of Indole Terpenoids via C-H Oxidation (*Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University*) ○Shogo Takada, Mizuki Kimura, Tomohiro Tsutsumi, Ichiro Hayakawa

Indole terpenoids exhibit various biological activities. In this study, we tried to synthesize prelecanindole (**1**) and terpendole E (**2**). Thus, we synthesized prelecanindole (**1**) by using ruthenium catalyzed C-H oxidation at C7 position as a key step. Moreover, we introduced an oxygen functional group at the C11 position via C-H oxidation using oxime group as a directing group for the construction of F-ring portion of terpendole E (**2**).

Keywords : Terpendole E, Prelecanindole, C-H oxidation

インドールテルペン類は、様々な生物活性を示す化合物群である。当研究室ではこれまでに、インドールテルペン類に共通する 3,4 位への連続する不斉第四級炭素の構築を報告している。今回我々は、ケトン **3** を用いたプレレカニンドール (**1**) とテルペンドール E (**2**) の合成研究を行った。

ケトン **3** に対し、内田らが開発した Ru 触媒 **4**²⁾ を用いた C7 位の C-H 酸化により、ジケトン **5** を合成した。その後、5 工程の変換によりプレレカニンドール (**1**) を合成した。さらに、テルペンドール E (**2**) の F 環構築を目指し、C11 位の C-H 酸化を行った。すなわち、ジケトン **5** をオキシムへと変換した後、Pd(II) 触媒によるオキシム基を配向基とした C-H 酸化によりアセタート **6** を合成した。現在、導入した酸素官能基を足掛かりとした F 環構築を検討している。これらの詳細について報告する。



1) Hayakawa, I.; Matsumaru, N.; Sakakura, A. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 9802.

2) Doiuchi, D.; Shimoda, N.; Okazaki, K.; Uchida, T. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 2626.

10-エピ-ギロサノライド E の合成研究

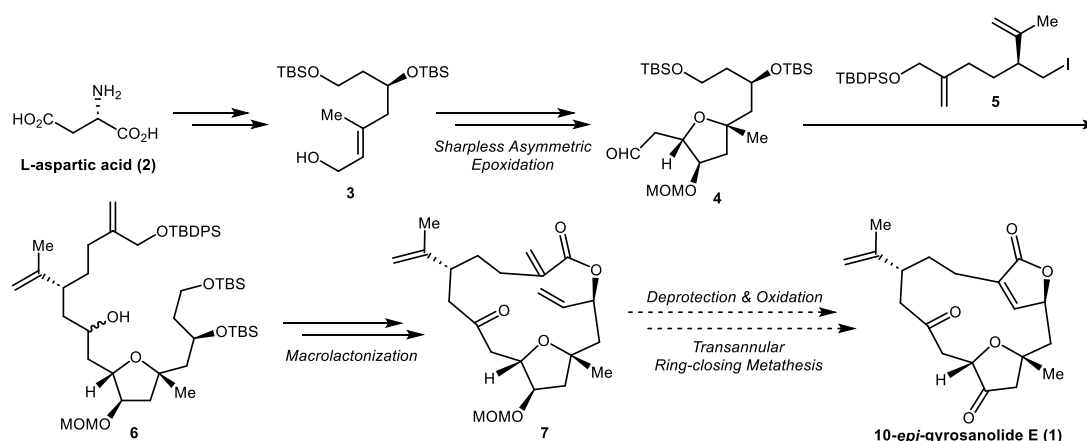
(岡山大院自然科学¹・岡山大基礎研²) ○金光 隼也¹・田中 健太²・門田 功¹・高村 浩由¹

Synthetic Study of 10-*epi*-Gyrosanolide E (¹*Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University*, ²*Research Institute for Interdisciplinary Science, Okayama University*) ○Shunya Kanemitsu,¹ Kenta Tanaka,² Isao Kadota,¹ Hiroyoshi Takamura¹

10-*epi*-Gyrosanolide E (**1**) is a norcembranolid diterpene isolated from the soft coral *Sinularia numerosa*. The purpose of this study is to establish a synthetic route for **1**. Allylic alcohol **3** was obtained by a method known in the literature from the starting material **2**. Aldehyde **4** was subsequently synthesized by Sharpless asymmetric epoxidation. Alcohol **6** was obtained by coupling aldehyde **4** with separately synthesized iodoalkane **5**. Lactone **7** was then synthesized by Shiina macrolactonization. **1** will be synthesized from lactone **7** by deprotection, oxidation, and transannular ring-closing metathesis.

Keywords : Norcembranolide; 10-*epi*-Gyrosanolide E; Total Synthesis; Macrolactonization; Transannular Ring-Closing Metathesis

10-エピ-ギロサノライド (**1**) はソフトコーラル *Sinularia numerosa* から単離されたノルセンブラノライドジテルペンである。本研究は、**1** の合成経路の確立を目的とした。出発原料の L-アスパラギン酸 (**2**) に対して文献既知¹⁾の方法によりアリルアルコール **3** を得た。続いて、シャープレス不斉エポキシ化を行うことでアルデヒド **4** を合成した。アルデヒド **4** と別途合成したヨードアルカン **5** のカップリングによりアルコール **6** を得た。その後、椎名マクロラクトン化を行うことでラクトン **7** を合成した。今後はラクトン **7** に対する脱保護、酸化、および渡環型閉環メタセシスにより **1** を合成する予定である。



- 1) Takamura, H.; Kadonaga, Y.; Yamano, Y.; Han, C.; Kadota, I.; Uemura, D.
Tetrahedron **2009**, 65, 7449.

ジズアミン B のピリジン環の構築検討

(秋田大院理工) ○山崎大志・広橋達也・藤原憲秀

Synthetic Studies of the Pyridine Ring of Zyzamine B (*Graduate School of Engineering Science, Akita University*) ○Taishi Yamazaki, Tatsuya Hirohashi, Kenshu Fujiwara

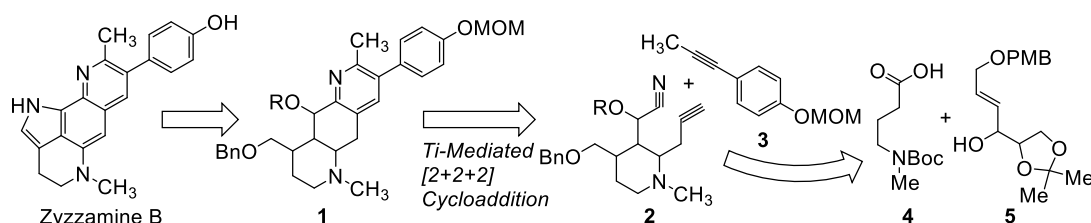
Zyzamine B, isolated from the marine sponge *Zyzzya fuliginosa* by Crews as an alkaloid green pigment, has a unique 1,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-g]pyrrolo[4,3,2-de]quinoline skeleton with a 4-hydroxyphenyl group. We have been interested in the complex and unique structure of zyzamine B, and have planned its total synthesis. In the plan, the formation of the pyrrole ring at the final stage and the preceding construction of the central pyridine ring by a Ti-mediated [2+2+2] cycloaddition reaction are scheduled. Herein our efforts toward the construction of the pyridine ring of zyzamine B by the [2+2+2] cycloaddition are disclosed.

Keywords : Pyridopyrroloquinoline, Green Pigment, Ti-Mediated [2+2+2] Cycloaddition

ジズアミン B (Scheme 1) は、海綿 *Zyzzya fuliginosa* から単離された緑色のアルカロイドであり、1,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-g]ピロロ[4,3,2-de]キノリン骨格に 4-ヒドロキシフェニル基が置換した長い共役構造を特徴とする¹。当研究室では、ジズアミン B の複雑で珍しい構造に興味を持ち、その全合成を目指して研究を企画した。

本研究では、ジズアミン B のピロール環は最後に構築し、その前駆体 **1** の中央のピリジン環を低原子価チタンによる[2+2+2]型環化付加反応²によって構築しようと計画した。その[2+2+2]環化反応の基質は、シアノアセチレン **2** とアルキン **3** と想定した。これまでの当研究室の研究から、ピロールを持つシアノアセチレン基質では[2+2+2]型環化付加反応が困難であることが示された一方³、ベンゼンなどの 6 員環を共有するシアノアセチレン基質では[2+2+2]型環化付加が進行することも判明していた。今回、この知見に基づき、ピペリジン環を共有するシアノアセチレン **2** を基質に採用した。**2** は、**4** と **5** を原料として、Ireland-Claisen 転位による骨格分岐部の形成とピペリジン環の形成を経由して合成する。これまでの経緯と進捗を報告する。

Scheme 1



参考文献

(1) P. Crews, et. al., *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 174. (2) Y. Six, et al., *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 7666. (3) 広橋達也, 高木絵梨, 藤原憲秀, 日本化学会第 103 春季年会 (野田) 講演要旨集 D1443-4am-03, 2023.3.25.

渦鞭毛藻由来ポーチミン A のスピロイミン部の合成検討

(秋田大院理工) ○小林 跳馬・福田 梨央・藤原 憲秀

A Synthetic Study of the Spirocyclic Imine of Portimine A (*Graduate School of Engineering Science, Akita University*) ○Shuma Kobayashi, Rio Fukuda, Kenshu Fujiwara

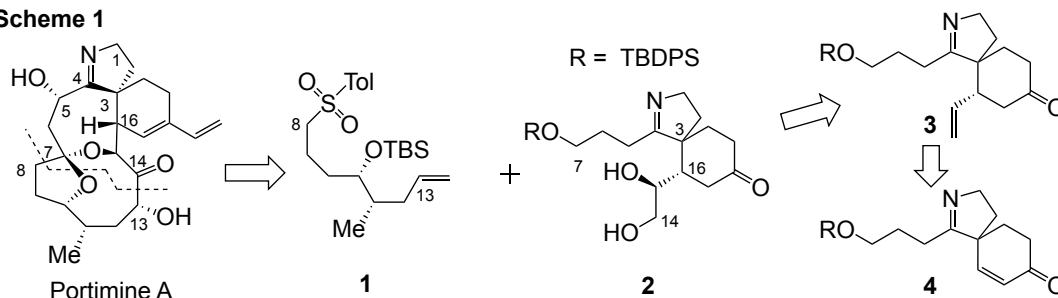
Portimine A, isolated as a cytotoxin from the marine dinoflagellate *Vulcanodinium rugosum*, has a unique pentacyclic skeleton including a five-membered cyclic imine, connected with a cyclohexene to form a spirocycle, and a macro carbocyclic framework including a tricyclic acetal. The unique structure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

Keywords : Cyclic Acetal, Spirocyclic Imine, Natural Product Synthesis

ポーチミン A¹ は、渦鞭毛藻 *Vulcanodinium rugosum* から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。最近 Baran らが全合成を達成したが²、我々も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。本研究では、ポーチミン A のスピロイミン部分の合成を検討したので報告する。

当研究室では、ポーチミン A の収束的合成を目指し、スルホンセグメント **1** とスピロイミンセグメント **2** に分割して合成を進めている(Scheme1)。これまでに、シクロヘキセン部分のラセミ合成を達成したが³、合成の効率性が課題であった。そこで、今回効率的な合成法を開拓するべく、新たにスピロイミンセグメントとして **2** を標的とし、合成を検討した。 β -ジケトンへのニトロエテンへの共役付加と、それに続くトリクロロシランを用いた選択的ニトロ基の還元⁴により、現在までに **4** を合成した。また、有機銅アート試薬を用いた共役付加による、立体選択的にビニル基が導入された **3** の合成にも成功している。これまでの合成の経緯とスピロイミンセグメントの合成に向けた進歩を報告する。

Scheme 1



- (1) A.I. Selwood, A. L. Wilkins, R. Munday, F. Shi, L. Rhodes, P. T. Holland, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4705
- (2) J. Tang, W. Li, T-Y. Chiu, F. Martínez-Peña, Z. Luo, C. T. Chong, Q. Wei, N. Gazaniga, T. J. West, Y. Y. See, L. L. Lairson, C. G. Parker, P. S. Baran, *Nature* **2023**, 622, 507.
- (3) T. Saito, K. Fujiwara, Y. Kondo, U. Akiba, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 386.
- (4) (a) M. Orlandi, F. Tosi, M. Bonsignore, and M. Benaglia, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3941-3943. (b) M. Pirola, C. Faverio, M. Orlandi, M. Benaglia, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 10247-10250.

ルブロロン A の四置換ピリジンの合成

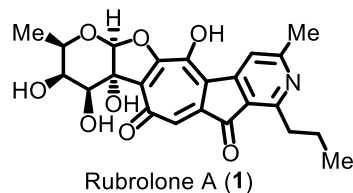
(秋大院理工) ○竹下愛理咲・川村あかり・松下さくら・藤原憲秀

Synthesis of the Tetrasubstituted Pyridine of Rubrolone A (*Graduate School of Engineering Science, Akita University*) ○Arisa Takeshita, Akari kawamura, Sakura Matsushita, Kenshu Fujiwara

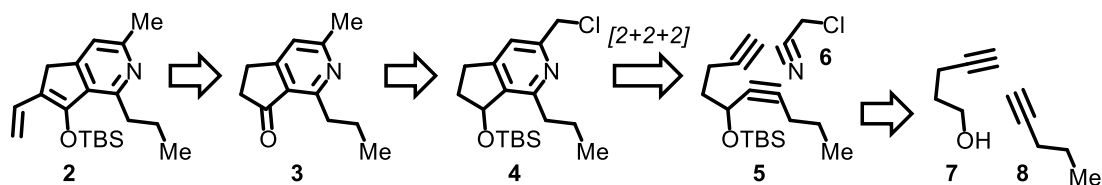
Rubrolone A, isolated from *Streptomyces echinoruber*, has a unique pentacyclic skeleton including a deoxysugar, a dihydrofuran, an oxygenated azulene and a tetrasubstituted pyridine. The unique structure of rubrolone A has prompted us to undertake a project toward its total synthesis. Previously, we have developed a convergent synthetic pathway for the construction of the azulene central skeleton of rubrolone A. Herein, the synthesis of the tetrasubstituted pyridine segment of rubrolone A based on a ruthenium catalyzed [2+2+2] cycloaddition reaction is disclosed.

Keywords : Oxygenated Azulene Glycoside; Red Pigment; Natural Product Synthesis; Pyridine Alkaloid

ルブロロン A (**1**) は、放線菌 *Streptomyces echinoruber* 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}。**1** のアグリコンは Kelly ら^{3,4}と Boger ら⁵により合成されている。我々も **1** の特異な構造に興味を持ち、独自の方法で全合成を検討している。これまでに、**1** の中央アズレン骨格の収束的な構築法を開発した⁶。今回、**1** の全合成のため、四置換ピリジンセグメント **2** の合成を計画した (Scheme 1)。**2** のピリジン環は、ジイン **5** とクロロアセトニトリル **6** のルテニウム触媒による[2+2+2]環化付加反応⁷で構築する。生じた **4** のクロロ基を還元的に除去した後、アルドール反応を経由してビニル基を導入することにした。1-ペンチン (**8**) と 4-ペンチン-1-オール (**7**) を原料として、計画に沿って合成を進め、**2** の合成を完了できた。詳細を報告する。



Scheme 1



参考文献

- (1) N. J. Palleroni et al. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 1218. (2) W. Schüep et al. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 1226. (3) T. R. Kelly et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4998. (4) T. R. Kelly et al. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6049. (5) D. L. Boger et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12169. (6) 大山敦武, 川村あかり, 石垣七海, 竹下愛理咲, 藤原憲秀 日本化学会第 104 春季年会 (船橋) 講演要旨集 H933-2am-03, 2024.3.19. (7) Y. Yamamoto et al. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5618.

ステロイド骨格の第三級炭素の直接酸化によるガルガロール C の合成と立体化学の提案

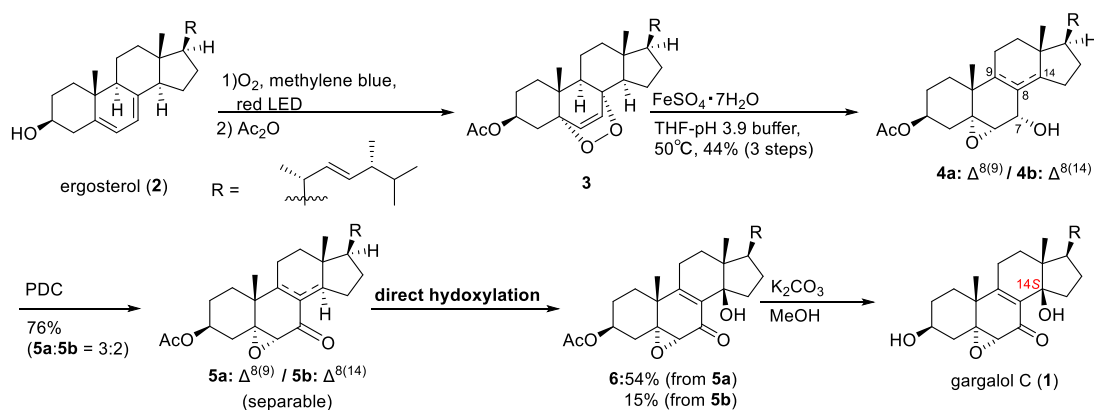
(阪工大工¹・阪工大院工²) ○神田優衣¹・東郷ひなた²・小林正治^{1,2}

Synthesis and stereochemical suggestion of gargalol C relying on direct oxidation of tertiary carbon of the steroidal skeleton. (¹Faculty of Engineering, Osaka Institute of Technology, ²Graduate School of Engineering, Osaka Institute of Technology) ○Yui Kanda¹, Hinata Togo², Shoji Kobayashi^{1,2}

Gargalol C (**1**) is an oxy-sterol isolated from edible mushroom *Grifola gargal* (Anninko in Japanese). It suppress the formation of osteoclast without toxicity. This presentation reports first synthesis of **1** from ergosterol (**2**), which suggested biosynthetic pathway of **1** and its unknown stereo-configuration. First, 5,6-epoxy-7-ones **5a** and **5b** were prepared through skeletal isomerization of ergosterol peroxide (**3**). Radical hydroxylation with catalytic amounts of *N*-hydroxyphthalimide and cobalt catalyst resulted in the formation of 14-hydroxy sterol **6**, which was converted to **1** by deprotection. The stereo-configuration of C14 was unambiguously assigned as *S* by single-crystal X-ray diffraction.

Mushroom; Steroid; Oxidation; Biosynthesis; Stereochemistry

ガルガロール C (**1**)は、食用きのこであるアンニンコウから単離された酸化ステロールであり、破骨細胞形成抑制活性をもつ¹⁾。本研究では、独自の生合成仮説に沿った合成法で**1**の初めての合成を達成するとともに、単離・構造決定時点で未解明であった立体化学を決定した。生合成前駆体と考えられるエルゴステロール(**2**)から4段階でエポキシケトン**5a**および**5b**を合成し²⁾、それぞれに対して14位の直接酸化を検討した。結果的に*N*-ヒドロキシフタルイミド/酢酸コバルトを触媒とする酸素酸化により³⁾、14位の位置および立体選択的なヒドロキシ化を達成した。**6**の脱保護で得た生成物**1**と天然物¹⁾のNMRデータは完全に一致し、ガルガロール C (**1**)の初の合成を確認するとともに、合成品**6**の単結晶X線回折により14位を*S*配置と決定した。



1) Kawagishi, K. et al. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6576.

2) Nagayasu, S.; Togi, H.; Nagai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2024**, e202403431.

3) Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4520.

高次酸化型 5,6-エポキシステロール類の網羅合成に関する研究

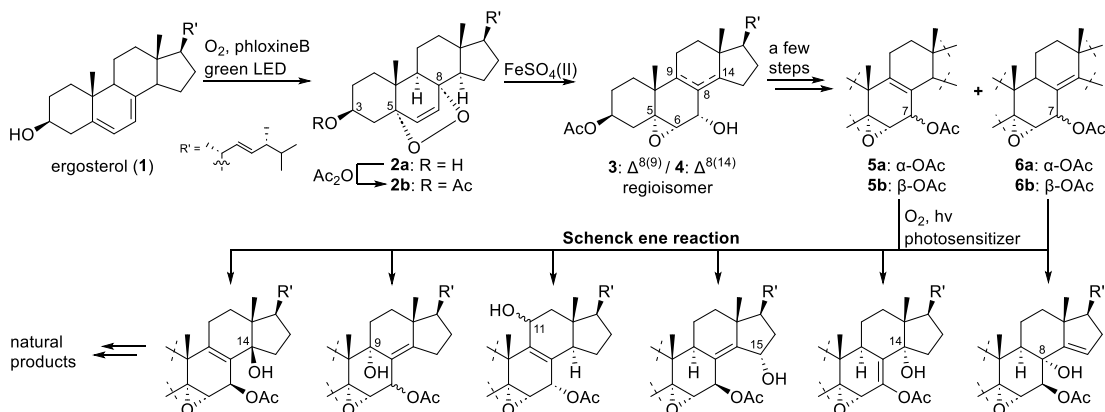
(阪工大院工¹・阪工大工²) ○東郷 ひなた¹・神田 優衣²・小林 正治^{1,2}

Study on the collective synthesis of highly oxidized 5,6-epoxysterols (¹*Graduate School of Engineering, Osaka Institute of Technology*, ²*Faculty of Engineering, Osaka Institute of Technology*) ○Hinata Togo,¹ Yui Kanda,² Shoji Kobayashi,^{1,2}

Oxy-sterols found in various mushrooms are thought to play important roles in the physiological functions of the parent mushrooms. We are working on the biomimetic and collective syntheses of oxy-sterols from ergosterol (**1**) as a possible biosynthetic precursor and recently achieved short synthesis of 5,6-epoxy-7-ols (**3/4**) by tracing their biosynthetic pathway. This presentation reports advanced synthetic study aimed at the syntheses of highly oxidized 5,6-epoxysterols derived from **3/4**. First, several derivatives **5a/5b**, **6a/6b**, and their 7-keto derivatives were prepared and subjected to the Schenck-ene reactions. A variety of oxy-sterols with a hydroxyl group at C8, C9, C11, C14, or C15 were successfully obtained, and their stereo-configurations were determined by NMR analyses. The presentation also reports further transformations to a few natural products, including the revision of the stereochemistry of natural product.

Keywords : mushroom; steroid; biosynthesis; oxidation; Schenck ene reaction

キノコには様々な酸化ステロール類が含まれており、それらがキノコの生理活性に深く関わっていると考えられている。当研究グループでは、生合成前駆体と考えられるエルゴステロール(**1**)を起点とした網羅合成に取り組んでおり、最近、5,6-エポキシ-7-オール(**3/4**)の短段階生体模倣合成や各種天然物への誘導を報告した¹⁾。本発表では、**3/4** から誘導した **5a/5b**, **6a/6b**, および 7-ケトン体に対する Schenck エン反応の詳細を報告する。ステロイド骨格の 8 位, 9 位, 11 位, 14 位および 15 位に水酸基が導入された高次酸化型ステロール類を網羅的に得ることに成功した。得られた酸化ステロール類の立体化学の決定、いくつかの天然物への誘導、構造訂正なども報告する。



1) S. Nagayasu, H. Togo, K. Nagai, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2024**, e202403431.

きのこから単離されたアミノ酸結合型レゾルシノール類の全合成研究

(阪工大工) ○アウドレヤナ アリエラ・田中健太・小林正治

Synthetic Study of Amino Acid-Bound Resorcinols Isolated from Mushrooms (*Faculty of Engineering, Osaka Institute of Technology*) ○Audreyana Ariella, Kenta Tanaka, Shoji Kobayashi

We report on a synthetic route for erinacerin K, an amino acid-bound resorcinol compound isolated from the edible mushroom *Hericium erinaceus*. This route involved several innovative key steps, including a one-pot reductive amination/lactamization to efficiently integrate the amino acid moiety into the resorcinol skeleton. Another key advancement also includes allylation followed by microwave-assisted Claisen rearrangement to introduce an allylic side chain. The resulting terminal alkene was further functionalized by cross-metathesis with a methyl ester side chain unit, utilizing two types of catalysts: Grubbs second generation, and Hoveyda-Grubbs second generation which successfully yielded the intermediate with differing percent yields; 31% and 58%, respectively. This route also presented the employment of two types of hydroxyl protecting groups: methyl, and benzyl. Thus far, we have achieved a fully protected intermediate representing the complete skeleton of erinacerin K. Our ongoing work focuses on the development of a safe and efficient deprotection method to finalize the synthesis, as well as an alternative route to replace the low practicability of cross-metathesis.

Keywords: mushroom, resorcinol; one-pot reaction; Claisen rearrangement; cross-metathesis

食用キノコであるヤマブシタケ(*Hericium erinaceus*)から単離されたアミノ酸結合型レゾルシノール系天然物、エリナセリン K の全合成に向けた検討を報告する。本合成戦略の特徴は以下の通りである：1) レゾルシノールコア部 **2** に対するワンポット還元的アミノ化/ラクタム化によるアミノ酸部の単段階導入，2) O-アシル体 **4** に対するマイクロウェーブを利用した Claisen 転位，3) フェノール性水酸基を保護した転位体 **6** とメチルエステルを含む側鎖部とのクロスメタセシスによるカップリング。クロスメタセシス反応では，Grubbs 第2世代と Hoveyda-Grubbs 第2世代の2種類の触媒を試し，後者において収率の向上を達成して，エリナセリン K の全炭素骨格の構築を完了した。現在，全合成を完成するための脱保護の検討に取り組んでおり，フェノール性水酸基の保護基(R)に関してメチルとベンジルエーテルの両方を検討している。効率的な脱保護法に加え，大量合成の難しいクロスメタセシスに代わる代替合成法にも取り組んでおり，本発表で報告する予定である。

