

Title	多様な生物活性を有する多環状ポリプレニル化天然有機化合物の効率合成
Sub Title	Efficient synthesis of polycyclic polyprenylated natural products having various biological activities
Author	高尾, 賢一 (Takao, Ken-ichi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>近年、多環状ポリプレニル化アシルフロログルシノール類、略してPPAP類と呼ばれている天然有機化合物が多く科学者の注目を集めている。現在までに100種以上のPPAP類が天然から見出されており、多様な生物活性を示すことが報告されている。その複雑な構造を標的分子とした合成研究がさかんに行われてきたが、PPAP類の全合成を困難にしているのが、構造中に存在する2つ、もしくは3つの不斉四級炭素、ならびに特異な架橋二環性骨格の構築である。本研究では、架橋二環性骨格の新規構築法を開発し、グッチフェロンおよびパーフォラツモンを効率的に合成することを目的とした。</p> <p>グッチフェロンはビスクロ[3.3.1]ノナン-2,4,9-トリオン骨格を有し、抗HIV活性、抗マラリア原虫活性、抗リーシュマニア活性などの生物活性を示す。まず最初に、以前に開発した不斉Claisen転位反応を用い、不斉四級炭素を含む二連続不斉中心を立体選択的に構築した。ジエステルとした後、Dieckmann縮合を含む誘導により、もうひとつの不斉四級炭素が構築された多置換シクロヘキサノン誘導体を合成した。さらにエノールラクトンに誘導し、還元的アルドール環化を施すことにより、グッチフェロンの架橋二環性骨格の構築に成功した。</p> <p>パーフォラツモンは、PPAP類の中でも特異な7-オキサビスクロ[4.2.1]ノナン-8,9-ジオン骨格を有している。この架橋二環性骨格を分子内Michael反応により構築することを計画した。基質となる化合物は、Dieckmann縮合およびClaisen転位反応により立体選択的に合成した。検討の結果、鍵となる分子内Michael反応が効率的に進行することを見出し、パーフォラツモンの骨格形成を達成した。</p> <p>以上のように、本研究は有機合成化学の分野において、今までにない独自の方法論を確立することができた。</p> <p>Recently, polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols (PPAPs) have attracted considerable attention from researchers. More than 100 derivatives of PPAPs have been found in nature so far and are reported to possess a variety of biological activities. Due to their complex structures, these natural products have been exciting synthetic targets. However, two or three quaternary stereocenters and unique bridged bicyclic skeletons in their structures made synthesis difficult. In this study, we aimed to achieve efficient syntheses of guttiferone and perforatumone by developing a new method for construction of the bridged bicyclic skeleton.</p> <p>Guttiferone has a bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,9-trione skeleton and shows anti-HIV, antiplasmodial, and leishmanicidal activities. First, the asymmetric Claisen rearrangement, previously developed by our group, was examined to construct the two contiguous stereocenters including a quaternary carbon. Dieckmann condensation of diester afforded a multi-substituted cyclohexanone derivative, constructing the desired another quaternary stereocenter. This compound was converted into enol-lactone, which underwent reductive aldol cyclization, constructing the bridged bicyclic skeleton of guttiferone successfully.</p> <p>Perforatumone has a 7-oxabicyclo[4.2.1]nonane-8,9-dione skeleton, which is a scarce structure among PPAPs. Our synthetic plan for perforatumone relied on an intramolecular Michael reaction to assemble the unique bridged bicyclic skeleton. The substrate was stereoselectively synthesized through Dieckmann condensation and Claisen rearrangement. After extensive examinations, we found that the key intramolecular Michael reaction proceeded effectively, achieving the formation of the perforatumone skeleton.</p> <p>In conclusion, this research established a new, original methodology in synthetic organic chemistry.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180283">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180283</a>

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	高尾 賢一	氏名（英語）	Ken-ichi Takao		
研究課題（日本語）						
多様な生物活性を有する多環状ポリプレニル化天然有機化合物の効率合成						
研究課題（英訳）						
Efficient Synthesis of Polycyclic Polyprenylated Natural Products Having Various Biological Activities						
1. 研究成果実績の概要						
<p>近年、多環状ポリプレニル化アシルフロログルシノール類、略して PPAP 類と呼ばれている天然有機化合物が多くの科学者の注目を集めている。現在までに 100 種以上の PPAP 類が天然から見出されており、多様な生物活性を示すことが報告されている。その複雑な構造を標的分子とした合成研究がさかんに行われてきたが、PPAP 類の全合成を困難にしているのが、構造中に存在する2つ、もしくは3つの不斉四級炭素、ならびに特異な架橋二環性骨格の構築である。本研究では、架橋二環性骨格の新規構築法を開発し、グッチフェロンおよびパーフォラツモンを効率的に合成することを目的とした。</p> <p>グッチフェロンはビシクロ[3.3.1]ノナン-2,4,9-トリオン骨格を有し、抗 HIV 活性、抗マラリア原虫活性、抗リーシュマニア活性などの生物活性を示す。まず最初に、以前に開発した不斉 Claisen 転位反応を用い、不斉四級炭素を含む二連続不斉中心を立体選択的に構築した。ジエステルとした後、Dieckmann 縮合を含む誘導により、もうひとつの不斉四級炭素が構築された多置換シクロヘキサノン誘導体を合成した。さらにエノールラクトンに誘導し、還元的アルドール環化を施すことにより、グッチフェロンの架橋二環性骨格の構築に成功した。</p> <p>パーフォラツモンは、PPAP 類の中でも特異な 7-オキサビシクロ[4.2.1]ノナン-8,9-ジオン骨格を有している。この架橋二環性骨格を分子内 Michael 反応により構築することを計画した。基質となる化合物は、Dieckmann 縮合および Claisen 転位反応により立体選択的に合成した。検討の結果、鍵となる分子内 Michael 反応が効率的に進行することを見出し、パーフォラツモンの骨格形成を達成した。</p> <p>以上のように、本研究は有機合成化学の分野において、今までにない独自の的方法論を確立することができた。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Recently, polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols (PPAPs) have attracted considerable attention from researchers. More than 100 derivatives of PPAPs have been found in nature so far and are reported to possess a variety of biological activities. Due to their complex structures, these natural products have been exciting synthetic targets. However, two or three quaternary stereocenters and unique bridged bicyclic skeletons in their structures made synthesis difficult. In this study, we aimed to achieve efficient syntheses of guttiferone and perforatumone by developing a new method for construction of the bridged bicyclic skeleton.</p> <p>Guttiferone has a bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,9-trione skeleton and shows anti-HIV, antiplasmodial, and leishmanicidal activities. First, the asymmetric Claisen rearrangement, previously developed by our group, was examined to construct the two contiguous stereocenters including a quaternary carbon. Dieckmann condensation of diester afforded a multi-substituted cyclohexanone derivative, constructing the desired another quaternary stereocenter. This compound was converted into enol-lactone, which underwent reductive aldol cyclization, constructing the bridged bicyclic skeleton of guttiferone successfully.</p> <p>Perforatumone has a 7-oxabicyclo[4.2.1]nonane-8,9-dione skeleton, which is a scarce structure among PPAPs. Our synthetic plan for perforatumone relied on an intramolecular Michael reaction to assemble the unique bridged bicyclic skeleton. The substrate was stereoselectively synthesized through Dieckmann condensation and Claisen rearrangement. After extensive examinations, we found that the key intramolecular Michael reaction proceeded effectively, achieving the formation of the perforatumone skeleton.</p> <p>In conclusion, this research established a new, original methodology in synthetic organic chemistry.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
奥村 薫・小泉絵梨・小椋章弘・高尾賢一	グッチフェロン A の全合成研究	日本化学会第 99 春季年会	2019 年 3 月			
Tatsuki Nakajima, Keita Takiguchi, Keisuke Yoshida, Akihiro Ogura, and Ken-ichi Takao	Studies toward the Synthesis of Perforatumone: Synthesis of the 7-Oxabicyclo[4.2.1]nonane-8,9-dione Core	Heterocycles	2018 年 10 月			