

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		抗腫瘍活性を有するコチレニンAの全合成			
研究テーマ (欧文) AZ		Synthetic Study of Cotylenin A			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓) ショウジ	名) ミツル	研究期間 B	2008 ~ 2010 年
	漢字 CB	庄 司	満	報告年度 YR	2010 年
	ローマ字 CZ	SHOJI	MITSURU	研究機関名	東北大学・慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学薬学部・准教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>コチレニンA (1) はハクサイの子葉を肥大させる物質の探索過程において、未同定の <i>Cladosporium</i> 属の一菌株から単離されたジテルペン配糖体である。構造的特徴として、1 は高度に官能基化された 5-8-5 員環で構成される三環性骨格と多数の不斉中心、および糖鎖を有しており、合成化学的にも非常にチャレンジングなターゲットである。また、橋頭位の 2 つの二重結合により三環性骨格が剛直になっており、分子全体の柔軟性と生理活性との構造活性相関研究は興味深い。そこで、1 を効率的に合成可能な柔軟性のある合成ルートを開発し、生化学的研究のための量的供給を行おうと考え、研究に着手することとした。</p> <p>コチレニンA (1) の全合成を達成するにあたり、1) ケイ素原子による 2 つの五員環部の連結、2) ジエンの閉環オレフィンメタセシス反応、3) 分子内 McMurry カップリング反応による八員環の形成と 2 つの水酸基の立体化学制御、を鍵反応に設定した。</p> <p>全合成に先立ち、より単純な構造のモデル化合物の合成を行うこととした。一方の五員環部モデルは、シクロペンタノンを出発原料とし、Mukaiyama アルドール反応により望む立体化学を有する Z 体を 20:1 の比で優先的に合成した。このエノンに対し、水素添加反応と続く Takai 反応により、望む五員環部モデルを合成した。もう一方の五員環部は、アセト酢酸エチルを出発原料とし、臭素化とアセト酢酸エステルとのアルドール反応と、酸性条件下でのエステル基の除去により、シクロペンタノン骨格を合成した。続いて有機銅試薬の 1,4-付加反応とトリフラート化ののち、イソプロピル基の導入とエステルの還元により、望む五員環部を合成することに成功した。これら 2 つの五員環部をシリルエーテルで連結した。続いて、分子中央の八環部の 3 置換オレフィンを構築するために、種々の条件で閉環オレフィンメタセシス反応を試みたが、望む反応は進行しなかった。これは、反応中心の立体障害が原因と考えている。</p>					
キーワード FA	コチレニン	テルペン	全合成	中員環合成	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

Cotylenin A (**1**) is a diterpene glycoside, which was isolated from leaf growth substances of a fungal. Structurally, **1** has highly functionalized 5-8-5 membered tricyclic core with six chiral centers, which makes **1** a synthetically challenging target. The carbon-carbon double bond at the bridgehead position of tricyclic core increases the rigidity of **1**. The fungal that have produced cotylenin A (**1**) does not provide **1** any more. So that synthetic study of **1** was started.

The key reactions for the total synthesis are follows: 1) Connection of the two five-membered rings with silicon tether; 2) Ring-closing olefin metathesis of the diene; 3) Construction of the eight membered ring using intramolecular McMurry coupling reaction along with stereo-controlled formation of the diol.

A model study was examined before the total synthesis. A five-membered ring model was prepared starting from cyclopentanone. Mukaiyama aldol reaction of cyclopentanone followed by hydrogenolysis and Takai reaction provided the model compound. The other five-membered ring was synthesized from ethyl acetoacetate. Bromination of ethyl acetoacetate followed by aldol reaction with acetoacetate ester and acidic removal of alkoxy carbonyl group gave cyclopentanone skeleton. To the cyclopentanone, 1,4-addition of organocopper reagent and subsequent triflate formation followed by installation of isopropyl unit and reduction of ester furnished the desired five-membered ring. These five-membered ring units were connected with silicon tether to produce diene. Though ring-closing olefin metathesis of the resulting diene was investigated under various conditions, the expecting alkene was not obtained at all.