

平成 31 年 4 月 23 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15424

研究課題名(和文)高電子密度芳香環上のキノンメチドを操る複合型ポリフェノール類の合成研究

研究課題名(英文)Synthetic study on electron rich hybrid polyphenols

研究代表者

稲井 誠(Inai, Makoto)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：20621626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：複雑に官能基化された芳香環を分子内に持つ複合(ハイブリッド)型ポリフェノールは、LDL コレステロールの酸化抑制作用、抗エストロゲン作用や抗肝毒性を示し、医薬品や健康食品への応用が期待されている。しかし、天然資源からの化合物供給は困難であるため、未だ詳細な生物活性評価は行われていない。本研究では、芳香環上の電子密度を操るヘテロ環構築法の開発し、プリンセピン類のジアステレオマーを含む4種の全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複合型ポリフェノールは、分子内に異なる2つの作用部位を有することから、1つのタンパク質の2箇所の結合部位との相互作用することができ、これまでに知られていない顕著な生物活性及び作用機序が期待されている。本研究にて確立したの高電子密度芳香環上のキノンメチドを操る複合型ポリフェノール類の合成法を基盤とした合成経路には柔軟性があり、各天然資源の微量成分である複合ポリフェノール類の効率的合成にとどまらず、多様な誘導体合成を可能にする。さらに、本経路にて構築した化合物ライブラリーは、多種多様なポリフェノールを生物活性評価に迅速に提供でき、活性評価をフィードバックしたさらなる誘導化も容易にする。

研究成果の概要(英文)：Furofuran lignans isolated from various vascular plants have been reported to exhibit antitumor, antioxidant, antiviral, and antihypertensive activities, as well as inhibition of low-density lipoprotein oxidation. These furofuran lignans and their derivatives are expected to be useful as lead compounds for drug development.

In this research, plant products Princepin and isoprincepin were synthesized in a highly stereocontrolled manner through proline-catalyzed cross-aldol reaction, followed by biomimetic construction of the furofuran lignan skeleton through a quinomethide intermediate.

研究分野：天然物合成化学

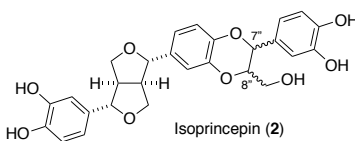
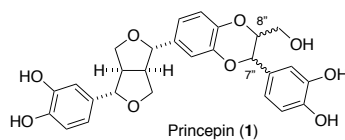
キーワード：プリンセピン フロフランリゲナン

様式 C-19, F-19-1, Z-19, CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

フラボン、フロフラン天然物に代表されるポリフェノール類は、古来より伝承薬等として利用され人々の健康を支えてきた。現在でもその抗酸化作用などが注目されており、健康食品分野などで研究が進められている。これらの化合物群には単量型の単純なポリフェノールとは別に、分子内に多官能基化された骨格を複数持つ複合 (ハイブリット) 型ポリフェノールが存在し、興味深い生物活性を示す。

例えば、フロフランとベンゾジオキサンの複合体であるプリンセピン類 (**1, 2**) は、LDL コレステロールの酸化抑制作用、抗エストロゲン作用や抗肝毒性を示す。これら複合型天然物は、単量体の活性増強や望外の生物活性が期待できるが、各天然資源の微量成分であるため化合物供給が困難であり、詳細な生物活性評価はなされていない。現在これら化合物群の網羅的合成法の確立と合成的供給が望まれているが、不安定な高電子密度芳香環存在下での分子変換など解決すべき問題が数多く存在し、全合成例は少ない。



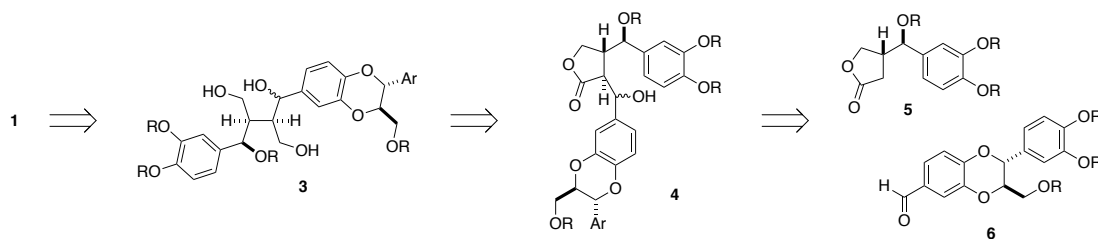
### 2. 研究の目的

本申研究では、申請者ら開発したフロフラン骨格構築法を、様々なポリフェノール合成に適用可能な「含酸素ヘテロ環構築法」として適用範囲を拡大し、複合型ポリフェノール類の合成研究を展開する。複合型ポリフェノール類並びにその誘導体の大量合成法を開発することで、詳細な生物活性試験を可能にし、既存のポリフェノール類を凌駕する化合物を創出できると考え研究に着手した。また、プリンセピン類の 7'', 8'' 位は、その NMR 解析から *trans* 配置と判明しているが、分子全体の相対及び絶対配置は不明な点が多い。本研究では絶対立体配置の決定も研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

プリンセピン類の 7'', 8'' 位の立体化学が不明なため、両ジアステレオマーを合成可能な経路を考えた。研究計画の基本となる逆合成解析をプリンセピン **1** を例に Scheme 1 に示す。フロフラン骨格は、トリオール **2** から生成するキノンメチド中間体を経由した生合成を模倣型の環化反応により変換可能であると考えた。前駆体となる **3** は、**4** の  $\beta$  位の置換基の立体障害を利用して鍵中間体となるラクトン **5** とアルデヒド **6** から合成可能と推定した。また、本合成経路では二つの芳香環を段階的に導入するため、**6** を対応するアルデヒドに変更することで、種々のジアステレオマーが合成可能と考えた。

#### Scheme 1



### 4. 研究成果

(7'',8'',R)-**1** およびその異性体である (7'',8'',S)-**1**, (7'',8'',R)-**2**, (7'',8'',S)-**2** の網羅的な合成を検討した。まず、プロリン触媒存在下、安価な出発原料より合成可能な **7** 及び **8** 間での交差アルドール反応を行い、還元、環化をすることでラクトン **10** を合成した後、3段階にて **11** とした。一般にプロリン触媒を用いる場合、電子豊富な芳香族アルデヒドとの交差アルドール反応は困難であるが、フェノール性水酸基に強力な電子求引基であるニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基を導入することで反応が円滑に進行した。さらに、ウレア **9** の添加により反応時間が短縮され生成物 **7** の光学純度が大幅に向上した。

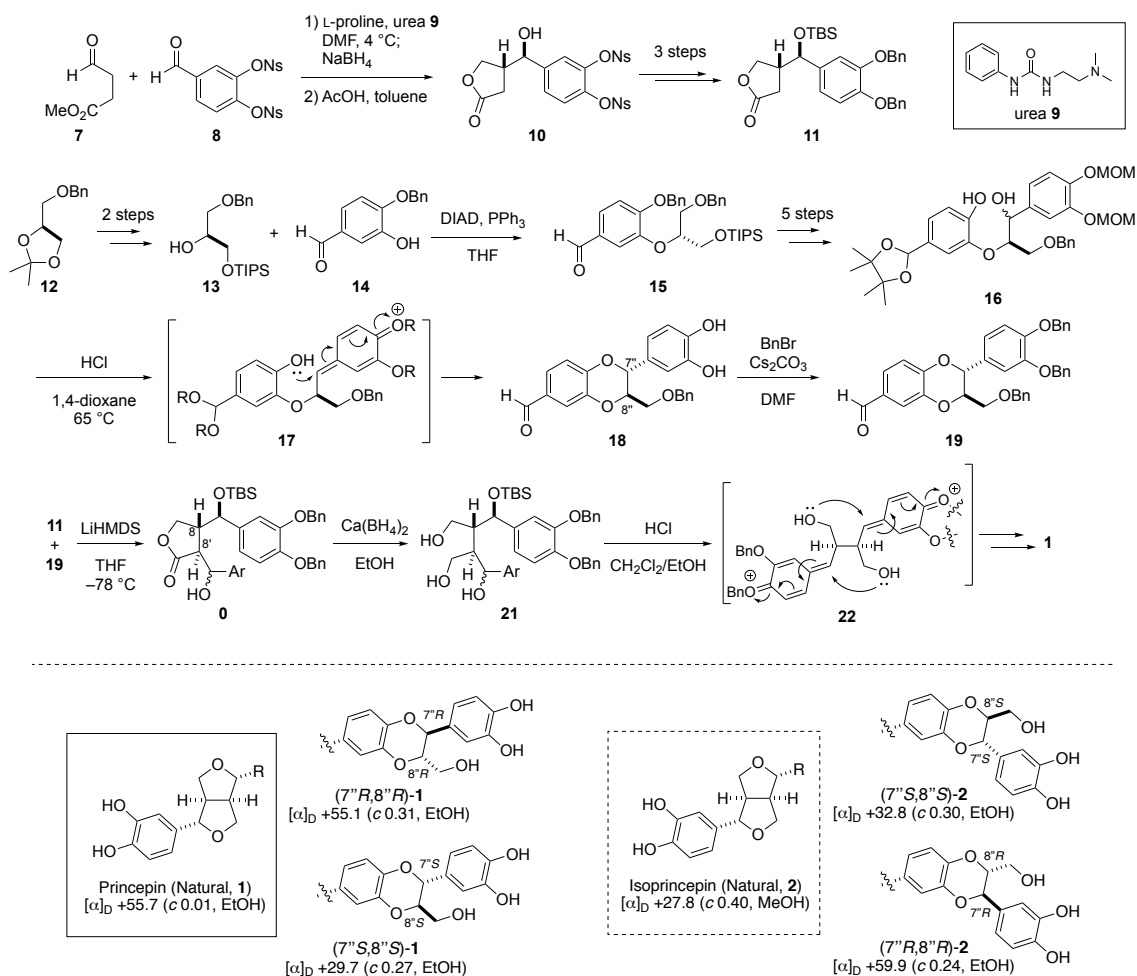
一方、**19** は **16** を環化前駆体として合成した。すなわち、**12** より誘導したアルコール **13** とフェノール **14** を用いて光延反応を行った後、芳香環を導入することで5段階にて調製した。続いて得られた **16** を酸性条件に付し、キノンメチド中間体 **17** を経由してベンゾジオキサン骨格を構築した後、ベンジル化を行いベンゾジオキサン **19** を合成した。

次に、ラクトン **11** と芳香族アルデヒド **19** に対し、強塩基を持ちいたアルドール反応と続く還元を行いトリオール **21** とした後、HClにて処理し、キノンメチド中間体 **18** を経由してフロフラン骨格を構築した。最後に脱保護を行い、**1** の初全合成を達成した。同様の方法にて異性体である (7'',8'',S)-**1**, (7'',8'',R)-**2**, (7'',8'',S)-**2** の合成も完了した。

合成した princepin (**1**) 及び isoprincepin (**2**) の各種異性体の <sup>1</sup>H NMR および <sup>13</sup>C NMR スペクトルを天然物と比較したところ差異が非常に小さく NMR での相対配置決定は困

難であった。そこで、比旋光度を比較したところ princepin (**1**) は 7''*R*,8''*R*, isoprincepin (**2**) は 7''*S*,8''*S* が、天然物の文献値と良い一致を示した。現在、絶対配置決定に向けさらに詳細な分析を進めている (Scheme 2)。

Scheme 2



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 11 件)

- ① “Optically Active 2,7,10,15-Tetrahydroxytetraphenylene: Clathrates with Both Enantiomers of 1-Phenylethylamine and Their Stability” Kaku, H.; Mitarai, A.; Okamoto, N.; Tanaka, K.; Ichikawa, S.; Yamamoto, T.; Inai, M.; Nishii, T.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *48*, 6991–6999. (査読あり)
- ② “A role of uroleuconaphins, polyketide red pigments in aphid, as a chemopreventor in the host defense system against infection with entomopathogenic fungi” Horikawa, M.; Shimazu, M.; Aibe, M.; Kaku, H.; Inai, M.; Tsunoda, T. *J. Antibiot.* **2018**, *71*, 992–999. (査読あり)
- ③ “Synthesis of double-<sup>13</sup>C-labeled imidazole derivatives” Ouchi, H.; Asakawa, T.; Ikeuchi, K.; Inai, M.; Choi, J-H.; Kawagishi, H.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3516–3518. (査読あり)
- ④ “Concise synthesis of polymethoxyflavone sudachitin and its derivatives, and biological evaluations” Sagara, Y.; Kanakogi, M.; Tara, Y.; Ouchi, H.; Kimura, J.; Kaneko, Y.; Inai, M.; Asakawa, T.; Ishikawa, T.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1816–1818. (査読あり)
- ⑤ “Total synthesis of natural products using a desymmetrization strategy” Inai, M.; Asakawa, T.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1343–1347. (査読あり)

- ⑥ “An efficient screening method for purifying and crystallizing membrane proteins using modified clear-native PAGE” Suzuki, N.; Takamuku, Y.; Asakawa, T.; Inai, M.; Hino, T.; Iwata, S.; Kan, T.; Murata, T. *Anal. Biochem.* **2018**, *548*, 7–14. (査読あり)
- ⑦ “N-Glucosides of Fairy Chemicals, 2-Azahypoxanthine and 2-Aza-8-oxohypoxanthine, in Rice” Choi, J.; Wu, J.; Sawada, A.; Takeda, S.; Takemura, H.; Yogosawa, K.; Hirai, H.; Kondo, M.; Sugimoto, K.; Asakawa, T.; Inai, M.; Kan, T.; Kawagishi, H. *Org. Lett.* **2018** *20*, 312–314. (査読あり)
- ⑧ “Total Synthesis of TAN1251C via Diastereoselective Construction of the Azaspiro Skeleton” Nagasaka, Y.; Shintaku, S.; Matsumura, K.; Masuda, A.; Asakawa, T.; Inai, M.; Egi, M.; Hamashima, Y.; Ishikawa, Y.; Kan, T. *Org. Lett.* **2017** *19*, 3839–3842. (査読あり)
- ⑨ “Synthetic Study on Pactamycin: Stereoselective Synthesis of the Cyclopentane Core Framework” Goto, A.; Yoshimura, S.; Nakao, Y.; Inai, M.; Asakawa, T.; Egi, M.; Hamashima, Y.; Kondo, M.; Kan, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3358–3361. (査読あり)
- ⑩ “Divergent synthesis of kinase inhibitor derivatives, leading to discovery of selective Gck inhibitors” Matsumaru, T.; Inai, M.; Ishigami, K.; Iwamatsu, T.; Maita, H.; Otsuguro, S.; Nomura, T.; Matsuda, A.; Ichikawa, S.; Sakaitani, M.; Shuto, S.; Maenaka K.; Kan, T. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2144-2147. (査読あり)
- ⑪ “Insulinotropic and anti-apoptotic effects of nobiletin in INS-1D  $\beta$ -cells” Takii, M.; Kaneko, Y. K.; Akiyama, K.; Aoyagi, Y.; Tara, Y.; Asakawa, T.; Inai, M.; Kan, T.; Nemoto, K.; Ishikawa, T. *J. Funct. Foods* **2017** *30*, 8–15. (査読あり)

〔学会発表〕 (計 13 件)

- ① 相良浩人, 鹿子木匡貴, 大内仁志, 稲井誠, 浅川倫宏, 吉村文彦, 菅敏幸: フラバノン誘導体の合成研究, 日本薬学会第138年会 (石川), 講演要旨集 p.77, 2018年3月26日
- ② 上野宏弥, 小林愛実, 吉田直人, 河辺佑介, 大内仁志, 稲井誠, 浅川倫宏, 吉村文彦, 菅敏幸: プリンセピン類の合成研究, 日本薬学会第138年会 (石川), 講演要旨集 p.77, 2018年3月26日
- ③ 村上はる香, 村松義浩, 石川諒, 塚口雄太, 飛坐愛輝, 浅川倫宏, 稲井誠, 江木正浩, 菅敏幸: (-)-Soporaflavanone H の合成研究, 日本薬学会第 137 年会 (仙台), 講演要旨集 p.128, 2017年3月26日
- ④ 小林愛実, 吉田直人, 河辺佑介, 稲井 誠, 浅川倫宏, 江木正浩, 菅敏幸: プリンセピンの合成研究, 日本薬学会第 137 年会 (仙台), 講演要旨集 p.128, 2017年3月26日
- ⑤ 村上はる香, 徳丸陽平, 村松義浩, 石川諒, 塚口雄太, 飛坐愛輝, 浅川倫宏, 稲井誠, 江木正浩, 菅敏幸: (-)-Soporaflavanone H の合成研究, 第 111 回有機合成シンポジウム 2017 年【春】(岡山) 講演要旨集 p.113, 2017年6月8日
- ⑥ 稲井誠, 浅川倫宏, 清水広介, 奥直人, 砂川陽一, 森本達也, 菅敏幸: ノビレチンの大量合成法確立とケミカルバイオロジー研究への展開, 新規素材探索研究会 第 15 回セミナー (横浜) 2017年6月9日
- ⑦ 上野宏弥, 小林愛実, 吉田直人, 河辺佑介, 稲井誠, 浅川倫宏, 江木正浩, 菅敏幸: プリンセピン類の合成研究, 新規素材探索研究会 第 15 回セミナー (横浜) 2017年6月9日
- ⑧ 稲井誠, 浅川倫宏, 清水広介, 奥直人, 砂川陽一, 森本達也, 菅敏幸: ノビレチンの大量合成法確立とケミカルバイオロジー研究への展開, 創薬懇話会 2017 in 加賀 (石川) 講演要旨集 p.40, 2017年7月6日
- ⑨ 徳丸陽平, 村上はる香, 村松義浩, 石川諒, 塚口雄太, 飛坐愛輝, 浅川倫宏, 稲井誠, 江木正浩, 菅敏幸: (-)-Soporaflavanone H の合成研究, 第 63 回日本薬学会東海支部総会・大会 (岐阜) 講演要旨集 p.86, 2017年7月8日

- ⑩ 菅敏幸, 浅川倫宏, 稲井誠, 浅川倫宏, 清水広介, 奥直人, 砂川陽一, 森本達也: ノビレチンの大量合成法確立とケミカルバイオロジー研究への展開, 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム 講演要旨集 p.89, 2017 年 10 月 25 日
- ⑪ 小林愛実, 上野宏弥, 吉田直人, 河辺佑介, 稲井誠, 浅川倫宏, 江木正浩, 菅敏幸: プリンセピンの合成研究, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム (富山), 講演要旨集 p.55, 2017 年 11 月 6 日
- ⑫ 小林愛実, 上野宏弥, 吉田直人, 河辺佑介, 稲井誠, 浅川倫宏, 江木正浩, 菅敏幸: プリンセピンの合成研究, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (岐阜), 講演要旨集 p.54, 2017 年 11 月 11 日
- ⑬ 村上はる香, 徳丸陽平, 村松義浩, 石川諒, 塚口雄太, 飛坐愛輝, 浅川倫宏, 稲井誠, 江木正浩, 菅敏幸: (-)-Sophoraflavanone H の合成研究, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (岐阜), 講演要旨集 p.64, 2017 年 11 月 12 日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

稲井 誠 (Makoto Inai)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号: 20621626

※科研費による研究は, 研究者の自覚と責任において実施するものです. そのため, 研究の実施や研究成果の公表等については, 国の要請等に基づくものではなく, その研究成果に関する見解や責任は, 研究者個人に帰属されます.