

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06949

研究課題名(和文) 11-HSD1阻害活性を有する新規多環式メロテルペノイド類の収束的合成法の開発

研究課題名(英文) Development of convergent synthetic strategy for novel polycyclic exhibiting inhibit activity for 11b-HSD1

研究代表者

小林 豊晴 (KOBAYASHI, Toyoharu)

東京薬科大学・生命科学部・准教授

研究者番号：40570883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：2017年にスピロ環を含む新規多環式メロテルペノイドであるマンギノイド類が新たに単離、構造決定され、11-HSD1阻害活性を有することが明らかとなった。そこでマンギノイド類のより詳細な生物活性試験のための試料供給と天然物よりも優れた活性を有する化合物の創出を目的とし、誘導体合成へと適応可能な収束的合成経路の確立を目指し研究を行った。その結果、マンギノイド類の鍵骨格であるスピロ環を含む三環性化合物の構築法の確立に成功した。次のこの確立した合成経路を利用してマンギノイド類の中でも最も複雑な構造を有するマンギノイドEの合成研究へと展開し、骨格構築法の確立まであと一歩のところまで迫った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マンギノイド類は11-HSD1阻害活性を有する多環式メロテルペノイドである。11-HSD1阻害剤は二型糖尿病などの生活習慣病に対する治療薬として注目されている化合物である。本研究の研究成果は、これまでにない新規骨格の構築法の確立という学術的意義および新たな生活習慣病治療薬のリード化合物創出という社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：In 2017, manginoids, which are novel polycyclic meroterpenoids containing a spiro ring, were isolated and revealed to have 11-HSD1 inhibitory activity. Therefore, with the aim of providing samples for more detailed biological activity tests of manginoids and creating compounds with better activity than natural products, we are conducting research with the aim of establishing a convergent synthetic route that can be adapted to derivative synthesis. As a result, we succeeded in establishing a method for constructing tricyclic compounds containing a spiro ring, which is the key skeleton of manginoids. Next, using this established synthetic route, we expanded our research into the synthesis of manginoid E, which has the most complicated structure among manginoids, and were one step closer to establishing a skeleton construction method.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 メロテルペノイド マンギノイド

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

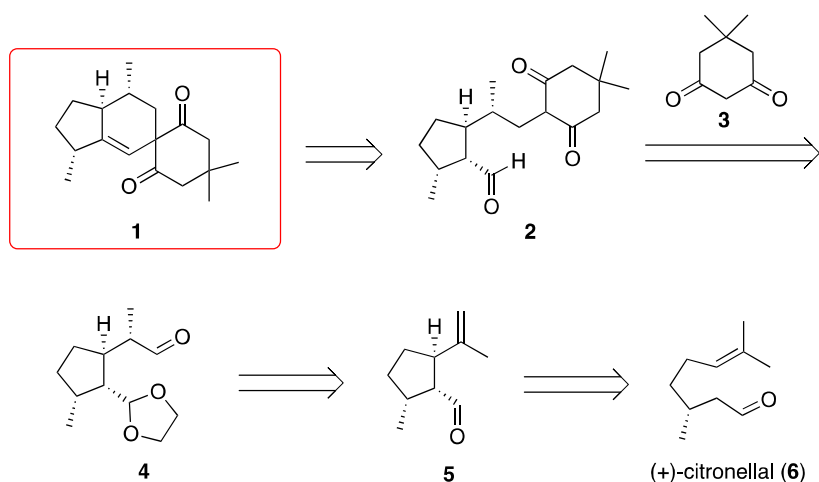
植物や海洋生物などから得られる天然有機化合物群は生物活性物質の宝庫であり、これまでも多くの有用な生物活性物質が単離・発見され、人間社会の発展に重要な役割を果たしている。天然有機化合物をもとにした創薬研究は現在でも活発に行われており、最近では抗がん剤であるエリブリンメシル酸塩が、岸らによって確立されたハリコンドリリン B の全合成法を基に開発された (*Nature* 2010, 468, 608.)。また Baran らは供給が困難であった、テルペノイド由来の抗がん剤であるインゲノールメプテートの化学合成による大量供給法の確立を目的として、14工程という超短工程でインゲノールの全合成を達成した (P. Baran et al. *Science* 2013, 341, 878.)。このように生物活性天然物の全合成研究の成果を基盤とした、シード化合物の創出研究が近年再び注目されている。今回申請者は新たな合成標的として、2017年に柑橘類の病原菌の一種である真菌 *Guignardia mangiferae* より、単離、構造決定された多環式メロテルペノイドであるマンギノイド類に着目した。これら化合物はスピロ環を基本骨格に含む前例のない興味深い構造を有するメロテルペノイドである。また生物活性試験の結果、マンギノイド A が11 $\beta$ -HSD1 に対して高い阻害活性 (IC<sub>50</sub> = 0.84  $\mu$ M) を有していることが明らかとなった。このように興味深い構造および活性を有するにも関わらず、マンギノイド類の全合成は達成されていなかった。

### 2. 研究の目的

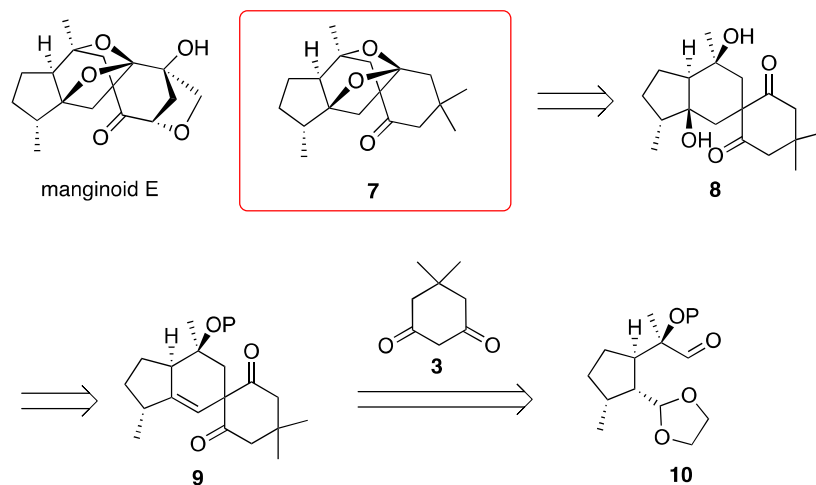
詳細な生物活性試験のための試料供給と天然物よりも優れた活性を有する化合物の創出を目的とし、独自に開発したキラル合成素子を用いた収束的合成経路によるマンギノイド類の全合成研究を行う。

### 3. 研究の方法

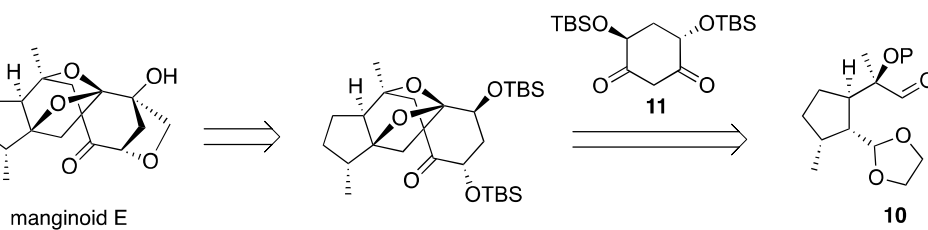
(1) マンギノイド類のスピロ環を含む三環性骨格構築法の開発を行うため、モデル化合物 1 を設定し、その合成をはじめに行う。モデル化合物 1 の合成計画を以下に示す。化合物 1 は化合物 2 の分子内アルドール縮合により合成可能と考えた。化合物 2 はジメドン (3) とアルデヒド 4 との Knoevenagel 縮合と続く 1,4-還元により合成可能とした。アルデヒド 4 は既知化合物 5 から誘導するものとし、化合物 5 はシトロネラル (6) から 4工程の変換により合成可能である。



(2) (1)で記載した三環性骨格構築法を確立した後、マンギノイド類で最も複雑な構造を有するマンギノイド E の合成研究を行う。まずはマンギノイド E の骨格構築法の確立を目的としてモデル化合物 7 の合成を行う。モデル化合物 7 の合成計画を以下に示す。モデル化合物 7 は化合物 8 からの分子内アセタール化により合成可能と考えた。化合物 8 は化合物 9 から水和反応および脱保護を行うことにより誘導可能と考えた。化合物 9 は上記三環性骨格構築法を用いることでジメドン (3) および アルデヒド 10 から合成可能と考えた。

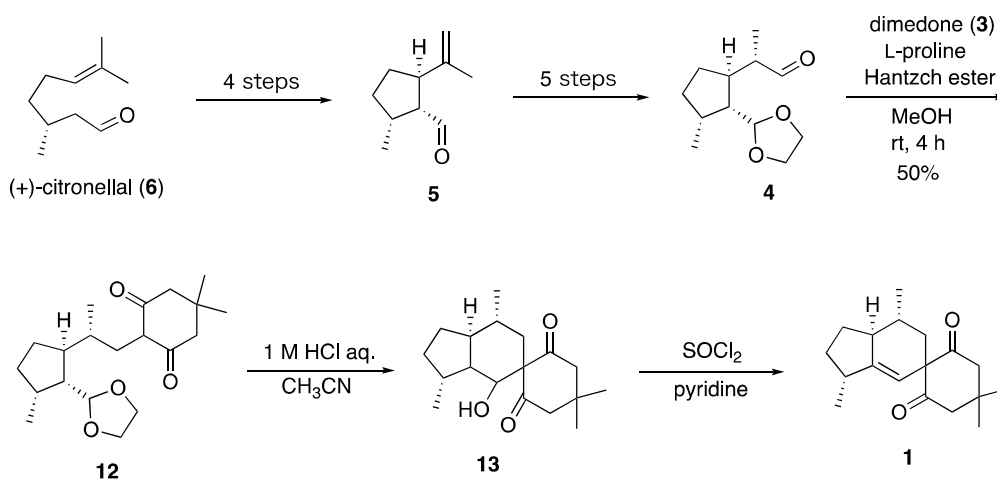


(3) (2)で記載した骨格構築法を開発した後、ジメドン (3) の代わりにこれまでに開発している C2 対称性を有する光学活性 1,3-シクロヘキサジオン誘導体 **11** を用いて manginoid E の全合成を行う。

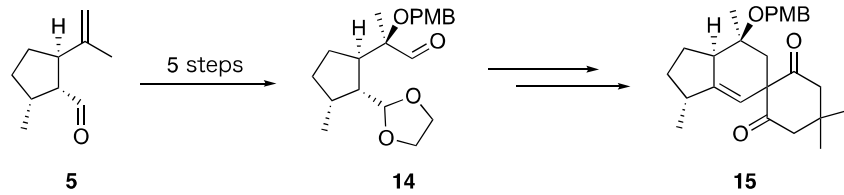


#### 4. 研究成果

(1) (+)-シトロネラル (6) を出発物質として、文献既知の方法により化合物 5 へと導いた。その後 5 工程の変換によりアルデヒド 4 を合成した。得られたアルデヒド 4 とジメドン (3) との縮合反応について種々の条件検討を行った結果、Hantzsch エステル存在下にて L-プロリンを作用させることで、Knoevenagel 縮合と続く 1,4-還元が一挙に進行し化合物 12 を合成することができた。化合物 12 に対して酸処理を行い、脱保護と続く分子内アルドール反応を進行させることで三環性スピロ化合物 13 を得た。最後に脱水反応を行い、目的とする化合物 1 の合成に成功し、スピロ環を含む三環性骨格構築法を確立することができた。



(2) 続いてマンギノイド E の骨格構築法の確立を目指した。アルデヒド 5 から 5 工程の変換により、分子内アセタール構築に必要な第三級アルコール部位を有する化合物 14 を合成した。その後この第三級アルコール部位の立体障害のため、多少の反応条件の改善が必要であったものの、(1)で確立したスピロ環を含む三環性骨格構築法を用いることで、化合物 15 までの合成に成功した。現在化合物 15 からモデル化合物 7 の合成を目指し、検討を行っている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 遠藤直矢, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央
2. 発表標題 特異な骨格を有するメロテルペノイドManginoid Eの骨格構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------