

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：32676

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K14797

研究課題名(和文) マンネンタケ由来メロテルペノイド天然物群の網羅的全合成研究

研究課題名(英文) Unified Total Synthesis of Ganoderma derived Meroterpenoids

研究代表者

加茂 翔伍 (Kamo, Shogo)

星薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：30894787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、多様な縮環構造を有する Ganoderma 属真菌由来メロテルペノイドに着目し、構成パーツの連結と環化位置の制御による合成戦略の下、効率的かつ網羅的な全合成法の開発を目指すものである。上記戦略に基づき、オレゴネンシン A とその関連天然物、計 4 種の全合成を共通の中間体より達成した。また、合成研究の過程で、tert-ブチルジメチルシリル (TBS) 基で保護された第一級アルコールを、一段階(ワンポット)で選択的に開裂・酸化できる反応を見出した。本反応は、酸性条件に不安定な他の保護基の存在下でも利用でき、多段階反応を経る複雑化合物合成において有用と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、多様な縮環構造を有する Ganoderma 属真菌由来メロテルペノイドに着目し、構成パーツの連結と環化位置の制御による合成戦略の下、効率的かつ網羅的な全合成法の開発を行った。今回、オレゴネンシン A とその関連天然物の網羅的な合成法を確立することができた。本合成法を利用することで、関連天然物や人工誘導体の合成が可能となる。天然物および誘導体サンプルを十分量供給することが可能となるため、今後、構造活性相関研究や作用機序の解明、創薬研究等への展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Synthetic studies of Ganoderma-derived meroterpenoids were carried out via the diversity-oriented strategy. We achieved the total syntheses of oregonensin A, chizhine E, applanatumol U, and ent-fornicin A utilizing the CBS reduction, alkylation, and  $\alpha$ -syn-elimination of sulfoxide. This flexible approach enabled enantioselective access to these natural products with the longest linear sequence of 6-8 steps, and in 21-36% overall yield, respectively. Furthermore, we achieved total syntheses of related natural products, cochlearol B, ganocin A, and lamellodysidine A. This synthetic approach developed in this study can provide enough samples of these natural products and synthetic analogues for the structure-activity relationship studies and medicinal studies.

研究分野：有機合成化学、天然物全合成

キーワード：全合成 メロテルペノイド 多様性指向型合成 生物活性天然物

### 1. 研究開始当初の背景

*Ganoderma* 属菌類 (マンネンタケ) は、古くから民間薬や健康食品として利用されてきた。近年、複雑かつ多様な縮環構造を有したメロテルペノイドが数多く単離・構造決定されている。構造多様性に加え、腎保護作用や神経保護作用、抗酸化活性など、多様な生物活性が報告されていることから、注目を集めている化合物群である。一方で、各単離グループが独自に保有するアッセイ系で、単離した数種類の化合物の生物活性評価を行っているのみであり、系統的かつ網羅的な生物活性評価は行われておらず、構造活性相関等は明らかになっていない。そこで、本研究では、*Ganoderma* 属由来メロテルペノイド群の構造活性相関研究に利用可能な効率的合成法の確立を目指し、研究に着手した。

### 2. 研究の目的

*Ganoderma* 属由来メロテルペノイド群の網羅的かつ効率的な合成法を確立することを目的とした。特に、構造活性相関研究への応用を指向し、「複数の天然物および人工誘導体を、短工程・高収率で供給できる」実用的な合成法の確立を目指すこととした。そこで、まずはゲラニルヒドロキノンに由来するメロテルペノイド群に着目した (Fig. 1)。*Ganoderma* 属菌類から単離される、ゲラニルヒドロキノン誘導体は多様な環化構造を有し、新規創薬スキヤフォールドとして興味深い。これら天然物は、ゲラニルヒドロキノンの酸化と環化反応を経て生合成されると考えられる。そこで、推定生合成経路に倣った合成戦略にて、これらメロテルペノイド群の網羅的全合成を目指すこととした。

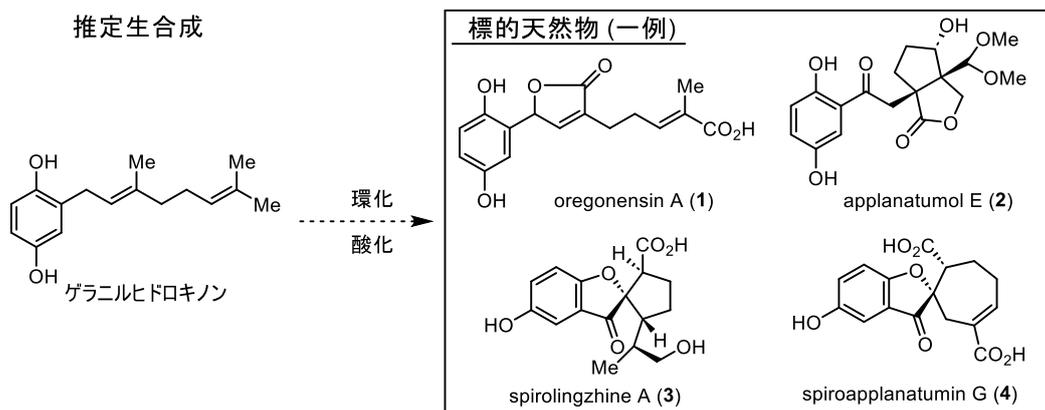


Fig. 1. 標的とするメロテルペノイドの構造 (一例) と推定生合成.

### 3. 研究の方法

生合成仮説に倣い、適切な炭素数・酸化度を持つ中間体の構築と、続く環化反応の二段階で天然物骨格を作り上げる合成戦略を提案した。つまり、三成分 **5-7** の連結により、ゲラニルヒドロキノンの基本炭素骨格を構築した化合物 **8** とし、その後、必要な位置で環化反応を行うことで、天然物 **1-4** の各環状骨格を効率的に合成する (Fig. 2)。特に、単純な構造の三成分 **5-7** の連結は、各パーツの置換基や酸化度の変更が容易であるため、天然物 **1-4** の類縁天然物および人工誘導体の合成が簡便かつ効率的に行えると考えた。

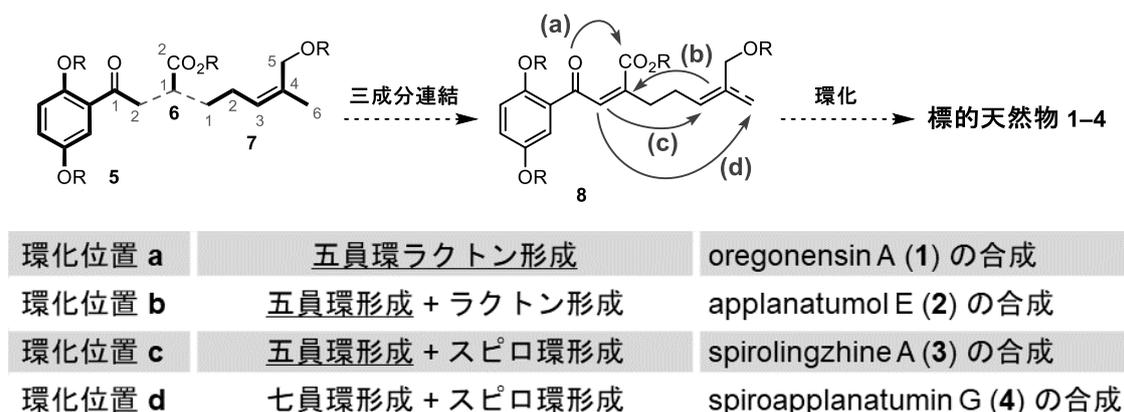
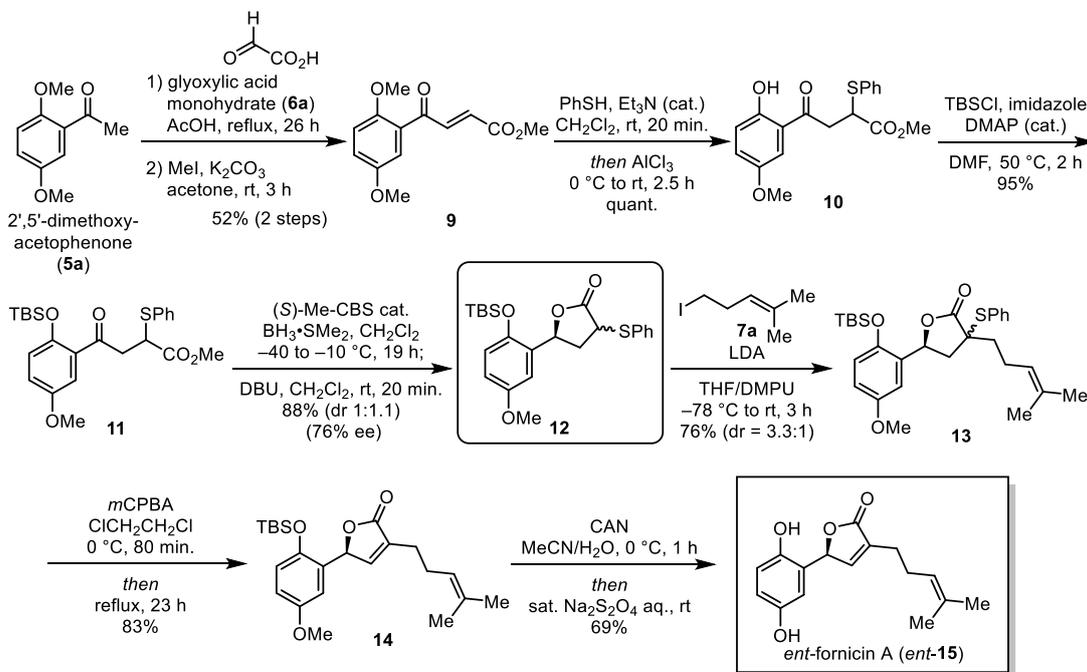


Fig. 2. 合成戦略.

#### 4. 研究成果

##### (1) Oregonensin A (1) および類縁体の網羅的全合成

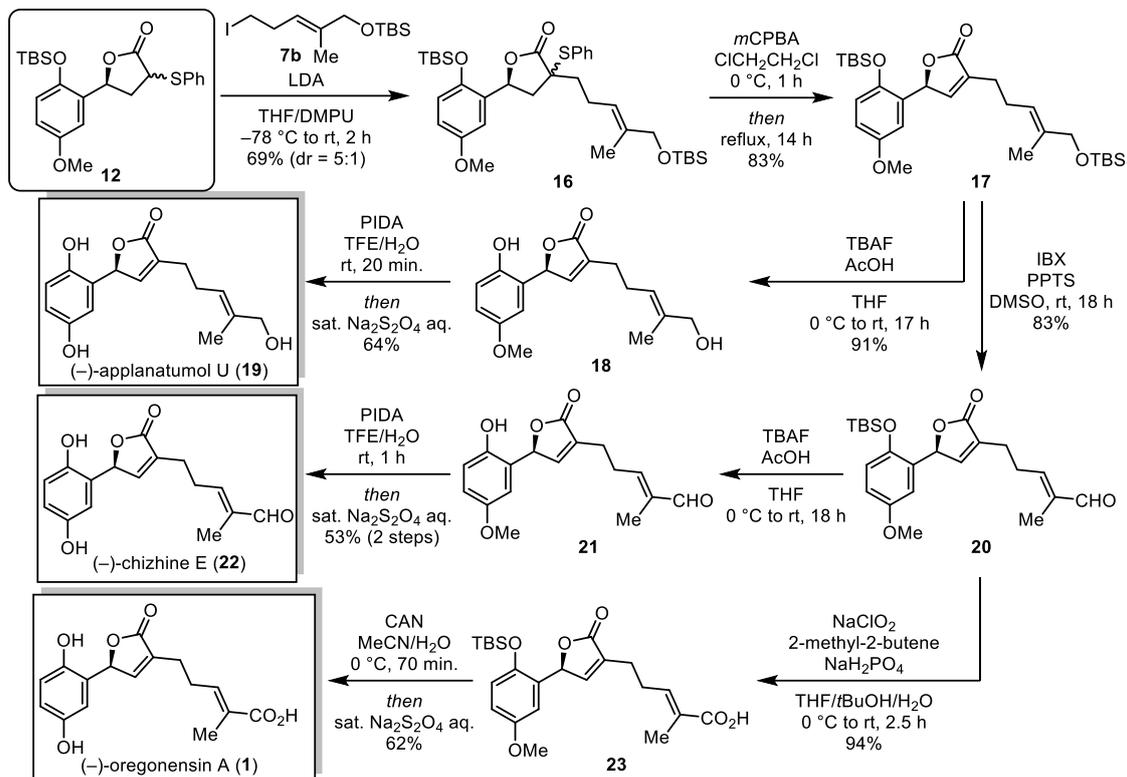
まず、市販の 2',5'-ジメトキシアセトフェノン (5a) と、2 炭素ユニットであるグリオキシル酸一水和物 (6a) を縮合し、メチルエステルへと変換することで、化合物 9 を得た (Scheme 1)。次に、チオフェノールの 1,4-付加反応と、続くワンポットでの位置選択的脱メチル化反応を経て、フェノール 10 を合成した。フェノール性水酸基を、TBS エーテルとして保護し、11 とした後、(S)-Me-CBS 触媒を用いたケトンの Corey-Bakshi-Shibata 還元を行い、生じたアルコールを DBU で処理することで、光学活性アルコール (-)-12 を合成した。次に、12 に対し側鎖パーツ 7a を導入し、13 とした。続いて、スルフィドの酸化と、生じたスルホキシドの  $\beta$ -syn-脱離により、ブテノライド 14 を合成した。最後に、CAN による酸化と、還元的後処理を行うことで、oregonensin A (1) の類縁天然物である ent-formicin A (15) の全合成を達成した。



Scheme 1. 中間体 12 の調製と formicin A (15) の全合成.

続いて、共通中間体 12 より、oregonensin A (1) および類縁体の合成を行った (Scheme 2)。まず、中間体 12 に対して側鎖パーツ 7b を導入し、化合物 16 を得た。その後、スルフィドの酸化と、生じたスルホキシドの  $\beta$ -syn-脱離により、ブテノライド 17 を合成した。次に、17 に対し、TBAF 処理を行い、TBS 基の脱保護を行った後、PIDA による酸化と還元的後処理を経て、1 の類縁天然物である applanatumol U (19) の全合成を達成した。一方、ブテノライド 17 に対し、PPTS 存在下に IBX 酸化を行うと、アリルアルコール部位のみが選択的に脱シリル化-酸化され、化合物 20 を得ることができた。続いて、化合物 20 のシリル保護基を除去し 21 とした後、PIDA による酸化と還元的後処理を経て、chizhine E (22) の全合成を達成した。最後に、アルデヒド 20 の酸化により、カルボン酸 23 を得た後、CAN による酸化と還元的後処理を経て、oregonensin A (1) の初の不斉全合成を達成した。

以上により、環化位置 a を経る合成戦略 (Fig. 2) に基づき、oregonensin A (1) および類縁天然物 3 種の網羅的不斉全合成を達成した。本研究成果は、以下の通り国際誌に発表した: K. Hori, S. Kamo\*, K. Sugita\*, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 9138–9141.



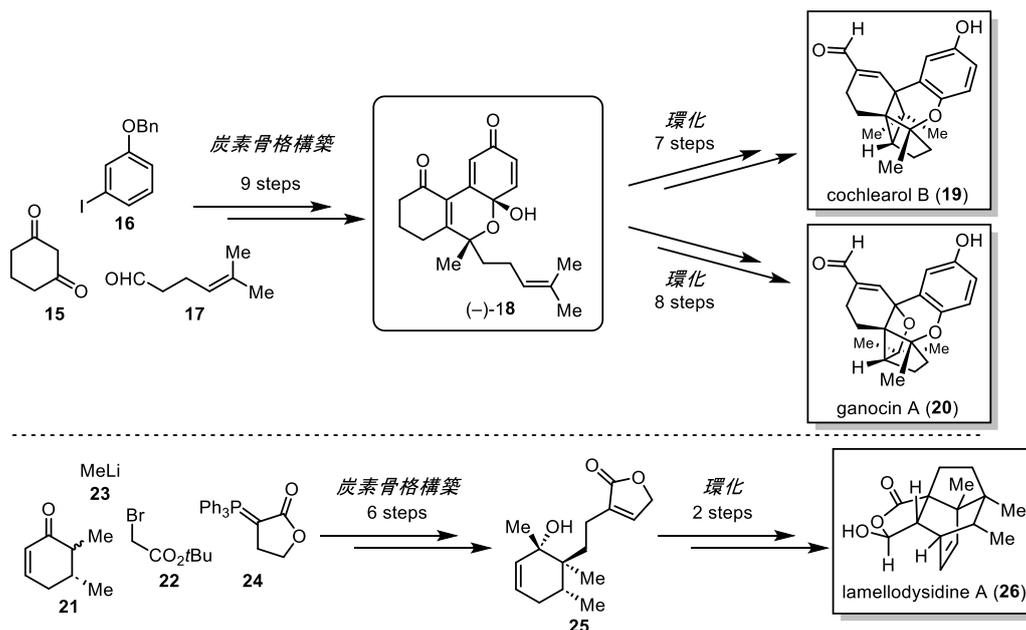
Scheme 2. Oregonensin A (1) および類縁天然物 19, 22 の全合成.

### (2) applanatumol E (2) および spirolingzhine A (3) 全合成研究

applanatumol E (2) の合成 および、spirolingzhine A (3) (環化位置 b および c) の全合成にも着手し、それぞれ基本炭素骨格 8 の合成まで達成している。特に、spirolingzhine A (3) の合成研究については、一段階目の 5 員環構築まで達成しており、残すはスピロ骨格の構築のみである。いずれの化合物群についても、環化反応の条件検討を継続し、近日中の全合成達成を目指す。

### (3) その他の全合成研究 (Scheme 3)

*Ganoderma* 属菌類から単離された、cochlearol B (19) と ganocin A (20) について、三成分 15~17 の連結により中間体 18 を合成したあと、環化反応条件を使い分けることで、不斉全合成を達成することができた。また、複雑な籠状骨格を有する lamellodysidine A (26) についても、四成分 21~24 の連結と、25 の環化反応により、全合成を達成した。これら研究成果はいずれも国際誌に発表した。



Scheme 3. Cochlearol B、ganocin A、および lamellodysidine A の全合成

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kokaji Naoki, Ishikura Naru, Matsuzawa Akinobu, Kamo Shogo, Sugita Kazuyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Total synthesis of 14-membered ring -resorcylic acid lactone (+)-monocillin II	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2056 ~ 2058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d4ob00110a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mashiko Tomoya, Shingai Yuta, Sakai Jun, Adachi Shinya, Matsuzawa Akinobu, Kamo Shogo, Sugita Kazuyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Enantioselective Total Syntheses of (+)-Ganocin A and (-)-Cochlearol B	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8382 ~ 8386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c03572	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hori Kazuki, Kamo Shogo, Sugita Kazuyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Total syntheses of <i>Ganoderma</i>-derived meroterpenoids, (-)-oregonensin A, (-)-chizhine E, (-)-applanatumol U, and (-)-<i>ent</i>-fornicin A	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic and Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 9138 ~ 9141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob01839j	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kamo Shogo, Kasamatsu Akihiko, Shiraiwa Junya, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 2022
2. 論文標題 Protecting Group Free Total Synthesis of (-) Boscartin A in 3 Steps from (-) Boscartin F via Wharton Reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202201366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202201366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mashiko Tomoya, Nagata Eiji, Sakate Hisaaki, Kamo Shogo, Sugita Kazuyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Total synthesis of (+)- <i>vetiverianine a</i> <i>via</i> Lewis acid-mediated cyclization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 6849 ~ 6852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2qo01525k	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamo Shogo, Kurosawa Hitomi, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Total Synthesis of (-)-Lamellodysidine A via an Intramolecular Diels-Alder Reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 921 ~ 923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c04289	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mashiko Tomoya, Shingai Yuta, Sakai Jun, Kamo Shogo, Adachi Shinya, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Total Synthesis of Cochlearol B via Intramolecular [2+2] Photocycloaddition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 24484 ~ 24487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202110556	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Rintaro, Watanabe Ayumu, Kamo Shogo, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Total syntheses of (±)-penicibilaenes A and B <i>via</i> intramolecular aldol condensation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 6063 ~ 6066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1qo01251g	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Mashiko Tomoya, Shingai Yuta, Kamo Shogo, Sugita Kazuyuki
2. 発表標題 Enantioselective Total Syntheses of (-)-Cochlearol B and (+)-Ganocin A
3. 学会等名 IKCOC-15 (The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuki Hori, Shogo Kamo, Kazuyuki Sugita
2. 発表標題 Total Syntheses of (-)-Oregonensin A and Related Natural Products
3. 学会等名 IKCOC-15 (The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀一樹, 加茂翔伍, 杉田和幸
2. 発表標題 (-)-Oregonensin A および関連天然物の網羅的全合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加茂翔伍, 笠松暁輝, 白岩潤也, 松澤彰信, 杉田 和幸
2. 発表標題 保護基を用いないBoscartin Aの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 益子 智弥、永田 泳柱、坂手 恒公、加茂 翔伍、杉田 和幸
2. 発表標題 (+)-ent-Vetiverianine Aの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加茂 翔伍 , 黒澤 ひとみ , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 分子内Diels-Alder反応を含むカスケード反応を鍵工程とした(-)-Lamellodysidine Aの全合成
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀一樹, 加茂翔伍, 杉田和幸
2. 発表標題 Oregonensin A 及び関連天然物の網羅的全合成
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀一樹, 加茂翔伍, 杉田和幸
2. 発表標題 Oregonensin A 及び関連天然物の網羅的全合成
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加茂 翔伍 , 黒澤 ひとみ , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 (-)-Lameliodysidine Aの全合成
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加茂 翔伍
2. 発表標題 天然物の効率的合成を目指して：アンモニアフリーBirch還元の開発
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部 2022年度若手研究者のためのセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 益子智弥 , 眞貝祐多 , 酒井隼 , 加茂翔伍 , 足立慎弥 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 Cochlearol Bの全合成
3. 学会等名 第120回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 益子智弥 , 眞貝祐多 , 酒井隼 , 加茂翔伍 , 足立慎弥 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 Cochlearol Bの全合成
3. 学会等名 第120回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加茂 翔伍 , 黒澤 ひとみ , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 (-)-Lamellodysidine Aの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀 一樹, 加茂 翔伍, 杉田 和幸
2. 発表標題 Oregonensin Aおよび関連天然物の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾麟太郎 , 渡邊歩 , 加茂翔伍 , 松澤彰信 , 杉田和幸
2. 発表標題 (±)-Penicibilaene A の全合成
3. 学会等名 第50回 複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益子 智弥 , 眞貝 祐多 , 酒井 隼 , 加茂 翔伍 , 足立 慎弥 , 松澤 彰信 , 杉田 和幸
2. 発表標題 Cochlearol B の全合成
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021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
研究協力者	杉田 和幸  (Sugita Kazuyuki)		

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
---------	---------