Title	非生物元素が導入された天然化合物類縁体ライブラリーの創出
Sub Title	Development of a library of natural compounds analogues with introduced non-living elements
Author	菊地, 晴久(Kikuchi, Haruhisa)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では非生物元素であるケイ素・ゲルマニウムを天然化合物に導入したハイブリッド型化合物の創製を試みた．ゲルマニウムを含む天然化合物類似化合物の例は全く無く，脂肪族環状有機化合物の合成例さえも非常に少ないのが現状である．そこでまずゲルマニウム原子を含む脂肪族環状有機化合物の基本的な合成手法の開発をおこなった．購入可能な試薬であるジクロロジフェニルゲルマンを原料として，ジアリルマグネシウムブロミドを作用させることでジアリル化したのち分子内オレフィンメタセシスによって，ゲルマニウム原子を含む五員環化合物の合成に成功した．また導入する二重結合を含んだアルキル鎖の長さを変化させることで，ゲルマニウムを含む種々の脂肪族環状化合物を合成することができた．一方これらの分子に酸素官能基を導入して生物活性天然化合物らしい化学構造に変換することを目的として，種々の酸化反応を行ったが期待した化合物を得ることはできなかった．さらなる官能基導入法の検討が必要である. 昨年度までにケイ素原子含有天然化合物類縁体の合成手法が概ね完成されていたが，これらをさらに応用して６種のケイ素含有テルペノイド型化合物を合成することができた．これらの化合物のうちの２種はRANKLで処理をしたRAW264.7細胞における破骨作用分化抑制作用を示した．この結果は本研究で創出した非生物元素含有天然化合物類縁体が生物活性物質の探索源として有用であることを示すものである．一方で非生物元素導入による特有の作用，体内動態などを示すかどうかについては，今後さらなる検討が必要である． In this study, we attempted to create hybrid-type compounds by introducing non-living elements, silicon and germanium, into natural compounds. There are no examples of natural compound-like compounds containing germanium, and there are very few examples of syntheses of aliphatic cyclic organic compounds containing germanium. Therefore, we first developed a basic synthetic method for them. We succeeded in synthesizing a five-membered ring compound containing a germanium atom by intramolecular olefin metathesis after diallylation of dichlorodiphenylgermane with diallylmagnesium bromide, which is a reagent that can be purchased. By changing the length of the alkyl chain containing the double bond, various aliphatic cyclic compounds containing germanium atoms could be synthesized. On the other hand, we performed various oxidation reactions to introduce oxygen functional groups into these molecules to convert them into chemical structures typical of biologically active natural compounds, but we could not obtain the expected compounds. Further investigation of methods to introduce functional groups is needed. The synthesis of analogues of natural compounds containing a silicon atom was completed by the last fiscal year, and six silicon-containing terpenoid-type compounds were synthesized by further applying these methods. Two of these compounds showed osteoclastic differentiation inhibitory activity in RAW264.7 cells treated with RANKL. These results indicate that the non-living element-containing natural compound analogues created in this study are useful as a source of bioactive substances. On the other hand, it is necessary to further investigate whether the introduction of non-biological elements has specific effects and pharmacokinetics in the body.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20230001-0023

2024年12月11日

2023年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	1,500千円
	氏名	菊地 晴久	氏名（英語）	Haruhisa Kikuchi		

研究課題（日本語）

非生物元素が導入された天然化合物類縁体ライブラリーの創出

研究課題（英訳）

Development of a library of natural compounds analogues with introduced non-living elements

研究組織

氏　　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
菊地　晴久 （Haruhisa Kikuchi）	薬学部・教授

1．研究成果実績の概要

本研究では非生物元素であるケイ素・ゲルマニウムを天然化合物に導入したハイブリッド型化合物の創製を試みた．ゲルマニウムを含む天然化合物類似化合物の例は全く無く，脂肪族環状有機化合物の合成例さえも非常に少ないのが現状である．そこでまずゲルマニウム原子を含む脂肪族環状有機化合物の基本的な合成手法の開発をおこなった．購入可能な試薬であるジクロロジフェニルゲルマンを原料として，ジアリルマグネシウムブロミドを作用させることでジアリル化したのち分子内オレフィンメタセシスによって，ゲルマニウム原子を含む五員環化合物の合成に成功した．また導入する二重結合を含んだアルキル鎖の長さを変化させることで，ゲルマニウムを含む種々の脂肪族環状化合物を合成することができた．一方これらの分子に酸素官能基を導入して生物活性天然化合物らしい化学構造に変換することを目的として，種々の酸化反応を行ったが期待した化合物を得ることはできなかった．さらなる官能基導入法の検討が必要である．

昨年度までにケイ素原子含有天然化合物類縁体の合成手法が概ね完成されていたが，これらをさらに応用して６種のケイ素含有テルペノイド型化合物を合成することができた．これらの化合物のうちの２種は　RANKLで処理をしたRAW264.7細胞における破骨作用分化抑制作用を示した．この結果は本研究で創出した非生物元素含有天然化合物類縁体が生物活性物質の探索源として有用であることを示すものである．一方で非生物元素導入による特有の作用，体内動態などを示すかどうかについては，今後さらなる検討が必要である．

2．研究成果実績の概要（英訳）

In this study, we attempted to create hybrid-type compounds by introducing non-living elements, silicon and germanium, into natural compounds. There are no examples of natural compound-like compounds containing germanium, and there are very few examples of syntheses of aliphatic cyclic organic compounds containing germanium. Therefore, we first developed a basic synthetic method for them. We succeeded in synthesizing a five-membered ring compound containing a germanium atom by intramolecular olefin metathesis after diallylation of dichlorodiphenylgermane with diallylmagnesium bromide, which is a reagent that can be purchased. By changing the length of the alkyl chain containing the double bond, various aliphatic cyclic compounds containing germanium atoms could be synthesized. On the other hand, we performed various oxidation reactions to introduce oxygen functional groups into these molecules to convert them into chemical structures typical of biologically active natural compounds, but we could not obtain the expected compounds. Further investigation of methods to introduce functional groups is needed.

The synthesis of analogues of natural compounds containing a silicon atom was completed by the last fiscal year, and six silicon-containing terpenoid-type compounds were synthesized by further applying these methods. Two of these compounds showed osteoclastic differentiation inhibitory activity in RAW264.7 cells treated with RANKL. These results indicate that the non-living element-containing natural compound analogues created in this study are useful as a source of bioactive substances. On the other hand, it is necessary to further investigate whether the introduction of non-biological elements has specific effects and pharmacokinetics in the body.

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）
菊地　晴久	天然物の構造多様性を高めるためにはどうしたらよいのか	日本薬学会第144年会（横浜）	2024年3月28日