

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14718

研究課題名(和文)骨形成関連細胞の増殖を強力に促進する微量海産ポリケチドの全合成と立体化学決定

研究課題名(英文) Synthetic studies on marine-derived polyketides that exhibit proliferation-promoting activity on osteoblastic cells and bone marrow stromal cells

研究代表者

桑原 重文 (Kawahara, Shigefumi)

東北大学・農学研究科・教授

研究者番号：30170145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：骨形成関連細胞増殖促進物質の量的供給を目的とし、海産ポリケチド amphirionin-4 (1) と amphirionin-5 (2) の全合成研究を行なった。その結果、Sharpless 速度論的分割とジアステレオ選択的ヨードエーテル化を用いる三置換THF環の短工程調製、分子内アルキル化によるフラグメント連結を特徴とする簡潔な全合成を達成した。2については、C1-C16フラグメントの調製に向けて、C1-C8フラグメントの調製を行なっている。

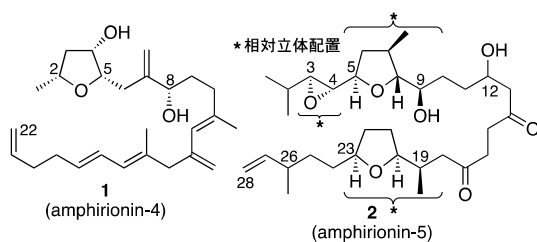
研究成果の概要(英文)：Total synthetic studies on amphirionin-4 (1) and amphirionin-5 (2), which exhibit potent proliferation-promoting activity on osteoblastic cells and related cells, were conducted. As for 1, its expeditions enantioselective total synthesis was achieved by an 8-pot sequence that features a concise construction of an all-cis trisubstituted THF ring using a diastereoselective iodoetherification and a lactone-forming intramolecular alkylation to connect the left-hand and central moieties of the target molecule. Our efforts toward the preparation of the C1-C8 fragment of 2 are now underway.

研究分野：有機合成化学

キーワード：amphirionin total synthesis osteoblast polyketide

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスが崩れ、後者が前者よりも優勢となるために発症する疾患である。骨密度が低下して、骨の痛み等を引き起こすとともに、わずかな衝撃でも骨折しやすくなる。骨粗鬆症による骨折が元で寝たきりになる事例も多く、超高齢化社会を迎えつつある我が国においては、その治療法の確立が喫緊の課題となっている。現在、様々な方法で治療が行われているが、いずれの方法も決定打にはなり得ていない。近年、骨粗鬆症治療に新局面を切り開く可能性を秘めた海産ポリケチドの単離が報告された。渦鞭毛藻(*Amphidinium* sp. KCA09053)が生産する amphirionin-4 (1) と amphirionin-5 (2) である。1 はマウス骨髄間質細胞 ST2 の増殖をピコグラム量で強力に促進する(無処理に比べて、1 pg/mL で 610% の増加率)。また、2 は ST2 細胞に加えて(10 pg/mL で 230%)、マウス骨芽細胞 MC3T3-E1 に対しても強い増殖促進活性を持つ(10 pg/mL で 280%)。ST2 細胞は多分化能(multipotency)を有する間葉系幹細胞の一種であり、薬剤処理により骨芽細胞(または脂肪細胞)へと分化できる。以上のことから、骨形成を担う骨芽細胞を、2 単独または 1, 2 の併用で増やすことにより破骨細胞とのアンバランスを補正できれば、骨粗鬆症の新治療法になるのでは? という着想に至った。しかし、1, 2 ともに天然から微量しか得られない化合物であるため、詳細な基礎及び応用研究のための標品を天然に頼ることは難しい。さらに、2 の立体化学は THF 環部とエポキシ環部の相対立体配置しか示されていないため、有機合成化学者が合成標的として選択しにくい状況にあった。



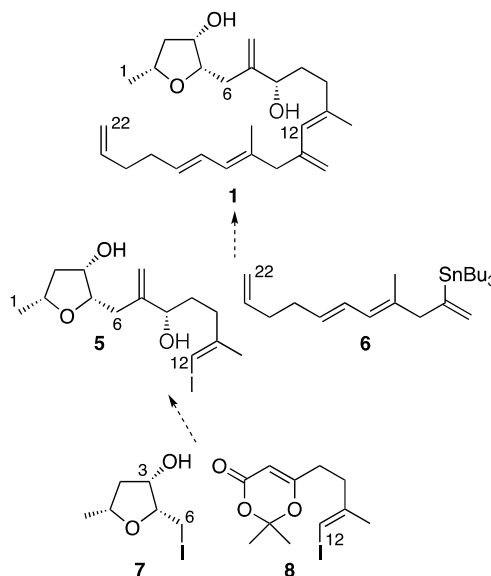
2. 研究の目的

本応募課題では、1 の効率的合成法の開発による十分量の標品の供給を行って構造活性相関へと展開するとともに、絶対立体配置の決定を含めた 2 の全合成の達成に挑戦することを目的とした。目的が達せられれば、多くの有機化学者(申請者を含めて)がより効率的な全合成や構造活性相関研究、標的同一のためのプローブ調製等に参入し、作用機構を含めた詳細が明らかとなって、医療への応用研究が促されるものと考えた。

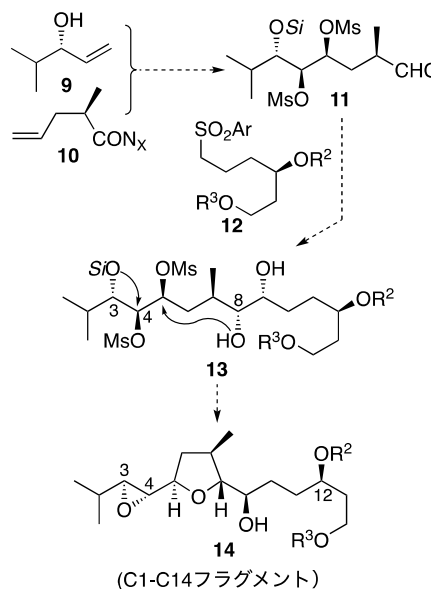
3. 研究の方法

amphirionin-4 (1) の合成方法の概略は、まず、フラグメント 7 の 3 位ヒドロキシ基を 8 でア

シル化し、得られたエステルの分子内アルキル化によって両フラグメントを C-C 結合で連結した後、各種の官能基変換を行なって 5 を得る。次に、5 と別途調製したテトラエンユニット 6 を Stille カップリングで連結することで 1 の全合成を完成させる合成戦略である。



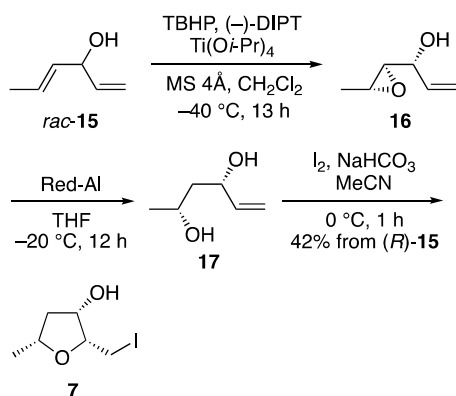
amphirionin-5 (2) については、研究途上の昨年 8 月 2 の C1-C15 セグメントの立体化学の決定が報告された。そのため、研究計画を変更し、その報告で提示された立体化学を有する C1-C14 フラグメントの調製に向けて、C1-C8 グラグメントの合成を行っている。即ち、9 と 10 (N_x は Evans 不斉補助基) をクロスマタセシスで連結した後、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化等で 11 に導き、12 とのスルホンカップリング、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化等を経て 13 とした後、エポキシ環と THF 間を同時に閉環して C1-C14 フラグメント 14 を得る方法である。



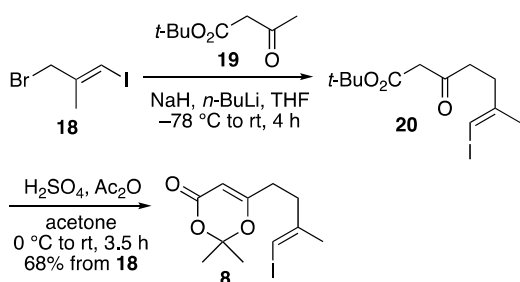
4. 研究成果

(1) amphirionin-4 (1)の全合成

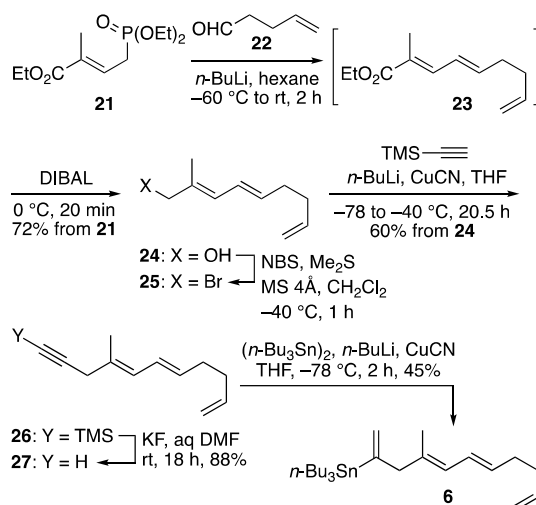
まず、全ての置換基が *cis*-型に配置された THF フラグメント 7 の簡便な合成法の確立を行なった。ラセミ体のアリルアルコール 15 を Sharpless 不斉ジヒドロキシル化に付して速度論的光学分割を行い、光学活性エポキシアルコール 16 を得た。16 のエポキシ環を Red-Al を用いて位置選択的に開環してジオール 17 とした後に、ジアステレオ選択的ヨードエーテル化を行うことで、*rac*-15 からわずか 3 工程で 4 を得ることができた。4 はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で、単一ジアステレオマーとして得ることができた。



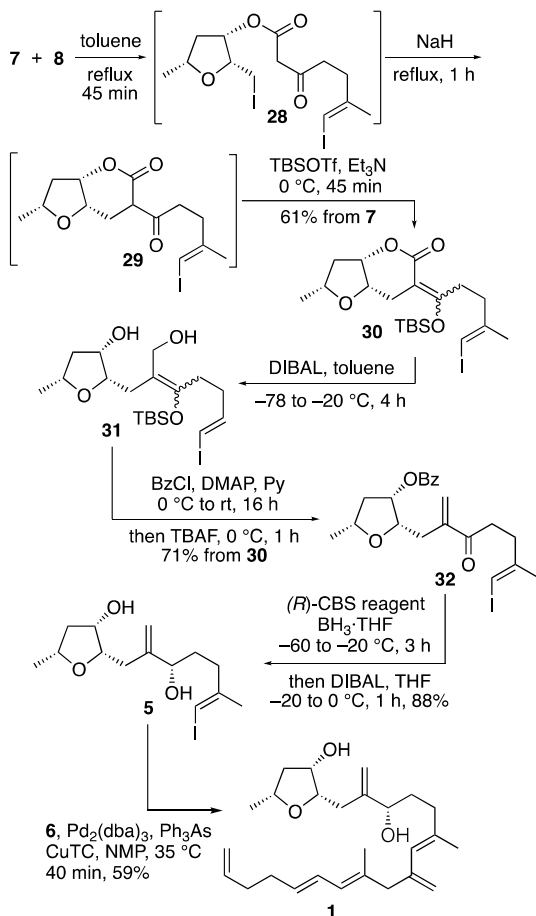
フラグメント 8 については、ヨウ化ビニル 18 で β -ケトエステル 19 から系内調製したジアニオンをアルキル化して 20 へと増炭したを得た後、*t*-ブチル基の除去を伴うアセタール形成反応に付すことで簡便に調製することができた。



テトラエンフラグメント 6 については、まず、ホスホネート 21 とアルデヒド 22 との Horner-Wadsworth-Emmons 反応により、*E*-選択的にジエンエステル 23 とした。本反応はヘキサン中を行うことで高い幾何選択性を実現できた。23 を DIBAL 還元によりアリルアルコール 24 への変換し、引き続き臭素化によりアリルブロマイド 25 を得た。次に、25 と TMS-アセチレンとのカップリングにより 26 とした後、TMS を除去して末端アセチレン 27 に変換した。最後に、27 に対する位置選択的ヒドロスタニル化により、スズ化合物 6 の調製を完了した。

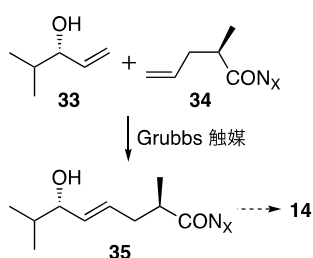


最後に、フラグメント 6, 7, 8 の連結により amphirionin-4 (1) の全合成を完成させた。7 を 8 でアシル化して 28 とした後、反応液に NaH を加えると分子内アルキル化が進行して α -アシルラクトン 29 となり、ケトン部位を TMS エノールエーテル化することで 30 を得た。この 3 工程はワンポットで行うことができ、通算収率 61% で 30 が得られた。なお、アセト酢酸メチルなどの β -ケトエステルを 7 でアルキル化する分子間反応は、置換基が *all-cis* に配置した 7 の立体障害のために全く進行しなかった。



次に **30** を DIBAL で還元して **31** とした後、2 つの水酸基のベンゾイル化、TBS の除去により、安息香酸の脱離を伴ってエノン **32** が得られた。**32** を CBS 還元で付して **5** を得た後 (dr 25:1)、テトラエンフラグメント **6** と Stille カップリングで連結して **1** の全合成を完成した。

(2) amphirionin-5 (**2**) の C1-C14 フラグメントの調製に向けた C1-C8 フラグメントの合成
2 の全合成については、他の研究グループから、合成的手法による C1-C15 フラグメントの立体化学の決定がなされたため、当初の計画を変更して、より効率的な C1-C14 フラグメントの合成を行っている。現在、既知化合物 **33** と **34** のクロスメタセシスにより **35** を得ており、**14** への変換を行なっている。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yusuke Ogura, Hikaru Sato, Shigefumi Kuwahara, Total synthesis of amphirionin-4, *Organic Letters*, 査読有, 18, 2016, 2399-2402. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00883

〔学会発表〕(計 4 件)

小倉由資, 佐藤光, 桑原重文, Amphirionin-4 の全合成, 第 58 回天然有機化合物討論会, 2016 年 9 月 15 日, 東北大学川内萩ホール(宮城県仙台市)

Hikaru Sato, Yusuke Ogura, Shigefumi Kuwahara, Synthetic study of amphirionin-4: proliferative natural product against osteroblasty-related cells, Campus Asia Program: Tohoku University's Chemistry Summer School, 2016 年 8 月 18 日, 東北大学理学研究科(宮城県仙台市)

佐藤光, 小倉由資, 桑原重文, 骨形成関連細胞増殖物質 amphirionin-4 の全合成研究, 第 109 回有機合成シンポジウム, 2016 年 6 月 8 日, 東京工業大学大岡山キャンパス(東京都目黒区)

小倉由資, 佐藤光, 桑原重文, Amphirionin-4 の不斉全合成, 日本農芸化学会 2016 年度大会, 2016 年 3 月 28 日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/yuuki/seibutsuyuki/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑原 重文 (KUWAHARA, SHIGEFUMI)

東北大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号: 30170145