

機関番号：13601

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008~2010

課題番号：20580110

研究課題名 (和文) 炎症抑制活性を持つザルコドニンの合成と生物有機化学的研究

研究課題名 (英文) Synthetic and bioorganic studies on sarcodonins

研究代表者

真壁 秀文 (MAKABE HIDEFUMI)

信州大学・農学研究科・准教授

研究者番号：90313840

研究成果の概要 (和文)：本研究では炎症抑制活性を持つ sarcodonin J の合成と sarcodonin A の構造変換により炎症抑制活性の構造活性相関の研究を行った。Sarcodonin J (**1**)の合成では、出発物質として調製が容易な(-)-Wieland-Miescher ketone を用いて、Negishi カップリング等を用いてシクロペンテン部分を構築し 1,4 付加でメチル基を導入し、環拡大反応による 7 員環の構築を行い、ほぼ合成経路を確立できた。一方、sarcodonin A の構造変換では 14 位の水酸基が炎症抑制活性には極めて重要であることを見出した。

研究成果の概要 (英文)：Synthetic studies on sarcodonin J and structural activity relationship study on sarcodonin A related compounds were performed. As to the synthetic study on sarcodonin J, synthetic route was almost accomplished using Negishi coupling starting from (-)-Wieland-Miescher ketone. As to the structural activity relationship study on sarcodonin A related compounds, the hydroxyl group at C-14 position proved to be extremely important for the anti-inflammatory activity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：有機化学, 合成化学, 生理活性

1. 研究開始当初の背景

Sarcodonin は cyathane 骨格を持つジテルペンであり長野県上伊那地方に生息する担子菌類であるケロウジ (*Sarcodon scabrosus*) の子実体により生産される。ケロウジは苦みがあり食用には適していない。1989年に信州大学農学部柴田らはその苦み成分に着目し、ケロウジの子実体より sarcodonin G を単離した。その報告以来、現在までに 40 種類を超える関連化合物が単離されている。これらの化合物は細胞増殖による抗癌活性の指標と

なる 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate による急性炎症を強く抑制し、中には sarcodonin S のように ID₅₀ = 44 nM と非常に低濃度で活性を発現する化合物も存在する。ケロウジは松と共生関係にあるため培養が困難であることと担子菌の子実体は限定された時期しか入手できず sarcodonin 類の自然界からの供給は限られている。また、この骨格を持つ化合物は神経細胞伸長活性を持つことが報告されており今後癌やアルツハイマーなどの難治性疾患の治療に応用されることが期待さ

れる。従って効率的で汎用性の高い合成経路の確立と比較的多量に単離できる関連化合物の構造変換を行い、構造活性相関の研究が急務であった。

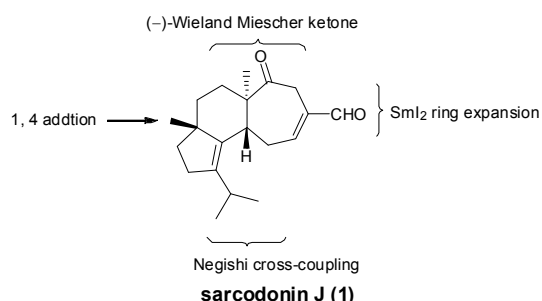
2. 研究の目的

Sarcodonin 類は抗腫瘍活性や神経細胞伸長活性を持つことが報告されており今後癌やアルツハイマーなどの難治性疾患の治療に応用されることが期待される。従って効率的で汎用性の高い合成経路の確立と絶対立体配置の決定、構造活性相関の研究のための類縁体の合成を目的とした。合成の標的化合物は、比較的合成が容易であると考えられる sarcodonin J (**1**)とした。また、構造変換に用いる化合物は比較的少量に単離できる sarcodonin A とし、この化合物を用いて様々な関連化合物を合成し、炎症抑制活性における構造活性相関の研究を行うこととした。

3. 研究の方法

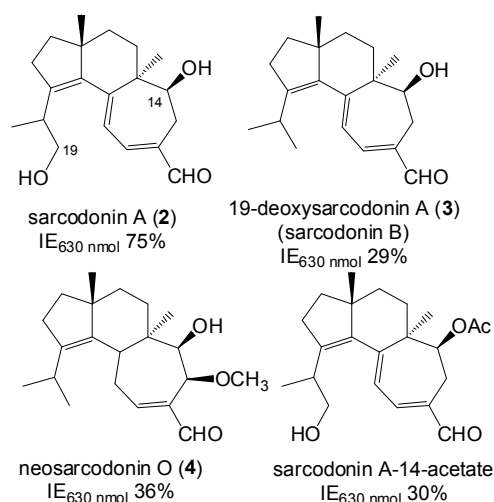
(1) sarcodonin J (**1**)の合成研究

そこで本研究では汎用性のある合成経路に切り換えることとし比較的合成が容易である sarcodonin J (**1**)の合成を最初に行う。出発物質として調製が容易な(-)-Wieland-Miescher ketone を出発物質として、Negishi カップリング等を用いてシクロペンテン部分を構築し1, 4 付加でメチル基を導入し、環拡大反応による7員環の構築等により sarcodonin J (**1**)の合成を行う。



(2) Sarcodonin 類の構造変換と炎症抑制活性

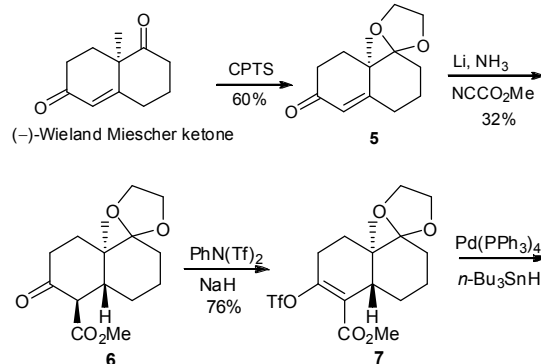
sarcodonin A (**2**)の19位水酸基の deoxy 体に相当する sarcodonin B (**3**)や neosarcodonin O (**4**)の炎症抑制活性は sarcodonin A (**1**)の活性値と比べると極めて弱い。このことから、19位水酸基の存在は炎症抑制活性発現に大きく寄与していると考えられる。また、sarcodonin A (**2**)の14位酢酸エステルの 630 nmol 塗布あたりの炎症抑制活性も 30%であり、著しく低下している。このことから、sarcodonin A (**2**)の14位水酸基は、19位水酸基と同様、炎症抑制活性発現に大きく寄与をしている可能性が高い。そこで 14-deoxy sarcodonin A の合成を行うこととした。

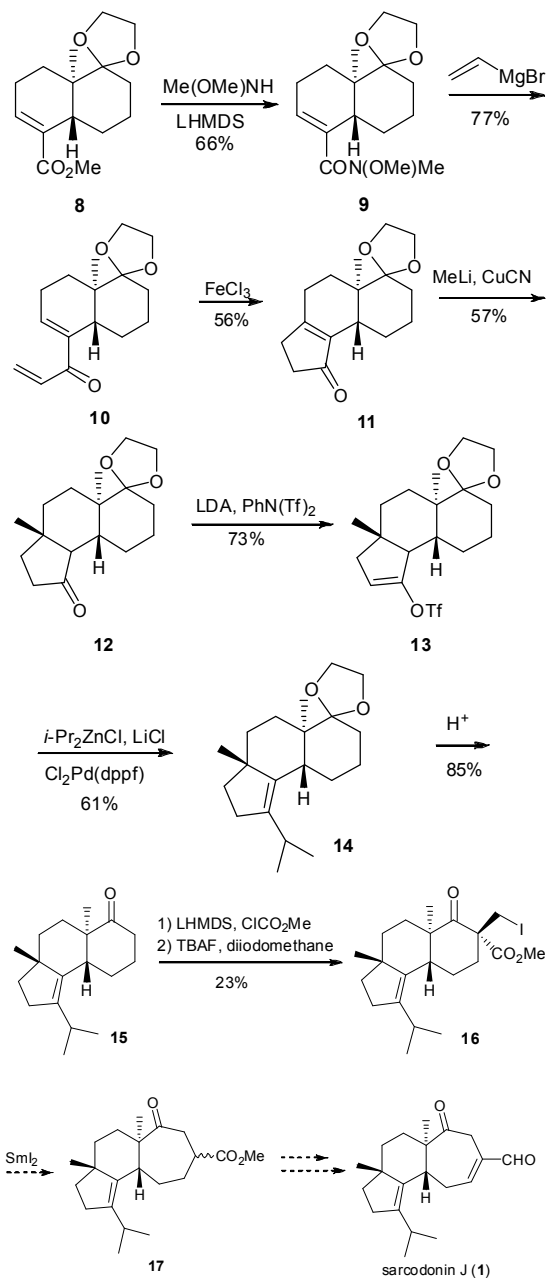


4. 研究成果

(1) sarcodonin J (**1**)の合成研究

Sarcodonin J (**1**)は sarcodonin 類の中では比較的合成が容易であり、効率的な合成経路の確立は種々の sarcodonin 類のモデルとなりうる。まず(-)-Wieland-Miescher ketone のケトン基をエチレングリコールでアセタールの形成を行ったが、種々検討した結果、CPTS を用いると 60%程度の収率で再現性のある結果が得られた。続いて kinetic enolate trapping を駆使してメチルカーボネートの導入、ケトン基をビニルトリフラートとして **7** を合成した。ハイドロパラデーション、Winreb アミドを用いて **9** とした後に、Grignard 反応、ルイス酸で処理したところ **11** が得られた。続いて有機銅試薬を用いてメチル基の1,4付加を行って **12** を合成した。続いてケトン基をビニルトリフラートとして **13** を合成し、イソプロピル基の導入を試みた。この反応は根岸クロスカップリング反応が効果的であった。続いてアセタールの脱保護を行い **15** とした後にカルボニル基のα位にメチルカーボネートとヨウ化エチル基を導入して **16** とし、ヨウ化サマリウムを用いた環拡大反応を行い7員環を構築している。本成果でほぼ **1** の全合成法を確立できたと考えている。より複雑な構造を持つ関連化合物の合成へ応用したい。

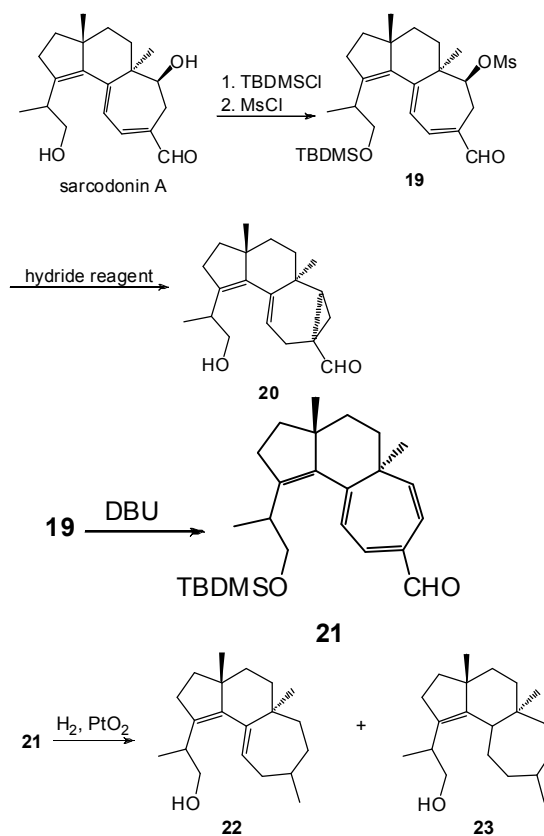


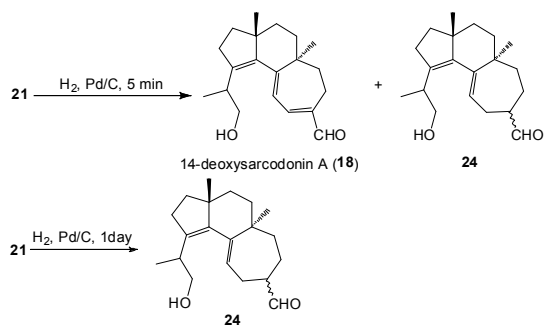


(2) Sarcodonin 類の構造変換と炎症抑制活性
 以前の研究により sarcodonin A の 14 位の酢酸エステル の 630 nmol 塗布あたりの炎症抑制活性は 30% と著しく低下したことを見出している。このことから、sarcodonin A の 14 位水酸基は、19 位水酸基と同様、炎症抑制活性発現に大きく寄与をしている可能性が高い。そこで 14-deoxysarcodonin A の合成を行うこととした。まず、下記に示すような方法に従って、14-deoxysarcodonin A (18) の合成を試みた。Sarcodonin A をメシル化した後、LiAlH₄、NaBH₄、DIBAL-H、LiBH₄ の 4 種類の還元剤で反応を行ったところ、シクロプロパン構造をもつ 20 が生成した。従って、この方法での 14-deoxysarcodonin A (18) は断念した。次に、一度 21 を合成した後、二重結合を還元して 14-deoxysarcodonin A (18) を合成しようと考えた。還元の方法には金属触媒を用いた

水素添加反応を選択した。Sarcodonin A を 21 にした後、PtO₂ を触媒として水素添加還元反応を行ったところ、22 および 23 が生成した。PtO₂ は触媒の作用が強いため、二重結合の還元だけでなく、アルデヒド基まで還元が進んだと考えられる。次に Pd/C を触媒として用い、反応時間を変えて何度か合成を行ったところ、ごく短時間 (反応時間 5 分) の反応で目的物の 14-deoxysarcodonin A (18) が 24 と いっしょに生成した。一方、反応時間を長くすると、diene 体の 24 のみ生成した。このことから、水素添加反応による還元は tetraene 構造の 13, 14 位間の二重結合から還元されるが、還元反応は 11, 12 位間の二重結合まで速やかに進み diene 体になると考えられる。水素の量をコントロールすることでより高い収率で 14-deoxy-sarcodonin A (18) が得られるかもしれない。

得られた 14-deoxy 誘導体の炎症抑制活性試験を行ったところ、22 は IE_{630 nmol} 18%、シクロプロパン構造を持つ 20 は IE_{630 nmol} 19%、14-deoxysarcodonin A (18) では IE_{630 nmol} 21%、24 は IE_{630 nmol} 7% といずれもほとんど炎症抑制活性を示さなかった。このことから、sarcodonin A の 14 位水酸基は炎症抑制活性発現に大きな役割をしていると考えられる。本成果により sarcodonin 類の 14 位、19 位の水酸基が活性には大変需要であることを明らかにできた。今後は抗腫瘍活性などより実用性のある研究を進展させたい。





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)

[学会発表] (計2 件)

- ① Sarcodonin A の 14-deoxy 体への変換とその炎症抑制活性, 鹿島温, 真壁秀文, 廣田満, 日本農芸化学会 2010 年度大会, 2010 年 3 月 30 日 (東京)
- ② Sarcodonin 類の構造と炎症抑制活性, 鹿島温, 森有未, 廣田満, 真壁秀文, 日本農芸化学会 2009 年度大会, 2009 年 3 月 29 日 (福岡)

[その他]

ホームページアドレス

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/agriculture/labo/makabe.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真壁 秀文 (MAKABE HIDEFUMI)

信州大学・農学研究科・准教授

研究者番号：90313840