

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15219

研究課題名(和文)精密制御クロスカップリングを駆使した生物活性海洋天然物の革新的合成戦略

研究課題名(英文) Synthetic Strategies for Bioactive Marine Natural Products Using Highly Controlled Cross-Coupling

研究代表者

梅原 厚志 (Umehara, Atsushi)

東北大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：40847018

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)：イリジマシドAは、海洋シアノバクテリアから単離・構造決定された新規マクロリド配糖体であり、破骨細胞の分化を抑制する作用を有している。一方ポルチミンは、大環状構造を有する海洋アルカロイドで、強力なアポトーシス誘導作用を有する。これら海洋天然物は、骨粗鬆症の治療薬や抗がん剤の新規リード化合物としてそれぞれ期待されており、天然物および誘導体の効率的な合成法の開発が重要な研究課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

官能基を多数有する複雑な天然物の合成に威力を発揮するのが鈴木-宮浦カップリングや根岸カップリング、オレフィンメタセシスといった炭素-炭素結合形成反応である。これらの反応は、複雑天然物の合成に応用され、合成化学界に革新をもたらしてきた。しかし、高度に官能基化されたフラグメント同士を選択性高くピンポイントで連結する方法論は上記以外だと未だに限られる。ピンポイントカップリングを可能にする新たな合成手法の開発あるいは発掘が求められる。そこで、申請者は以下の二つに反応に着目した。申請者が独自に開発したケトンカップリング (α-アルコキシ)スタナンのStille型カップリング。

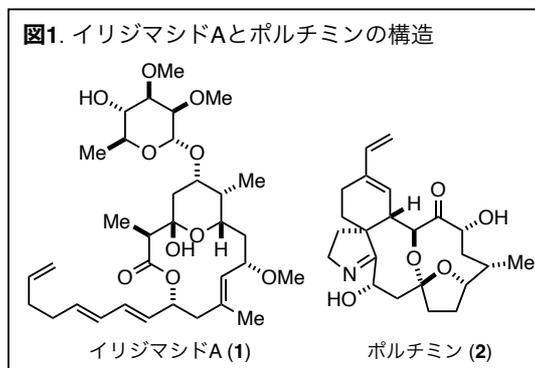
研究成果の概要(英文)：Iridimacid A is a novel macrolide glycoside isolated and structurally determined from marine cyanobacteria that inhibits osteoclast differentiation. Porcimine, on the other hand, is a marine alkaloid with a macrocyclic structure and has potent apoptosis-inducing activity. These marine natural products are expected to be new lead compounds for osteoporosis and anticancer drugs, respectively, and the development of efficient synthetic methods for natural products and derivatives is an important research issue. In this study, (1) the first total synthesis of iridimashide A will be achieved based on a unique convergent synthetic strategy utilizing mild ketone coupling developed by the applicant. Furthermore, (2) Achieve the world's first convergent total synthesis of porcimine by making full use of stereo-preserving Stille-type cross coupling of (α-alkoxy)stannane.

研究分野：全合成

キーワード：全合成 カップリング 海洋天然物 アミド

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は、骨折リスクを増大させ、患者の QOL(生活の質)を大きく低下させる重大な疾患である。現在の日本国内における骨粗鬆症患者数は約 1,280 万人と推定されており、高齢化社会の深刻化に伴って、今後も患者数が益々増加すると予測されている。そのため、骨粗鬆症の新たな予防法と治療法の開発は極めて重要である。この様な背景の中、新規マクロリド配糖体であるイリジマシド



A(図 1, 1)が、沖縄県産の海洋シアノバクテリア *Okeania* 属から単離・構造決定された[J. Nat. Prod. 2020, 83, 1585]。生物活性として、破骨細胞のマーカーである TRAP 活性を低下させ、破骨細胞の分化を抑制する興味深い作用を有することが明らかとなり、新たな骨粗鬆症治療薬のリード化合物として大きな期待が持たれる。一方、ポルチミン (図 1, 2)は渦鞭毛藻 *Vulcanodinium rugosum* から単離・構造決定された大環状イミン天然物である[Tetrahedron Lett. 2013, 54, 4705]。マウスに対する急性毒性が低い一方で、P388 白血病細胞に対して強力な細胞毒性を示すとともに、強力なアポトーシス誘導作用を有する[Apoptosis 2016, 21, 1447]。近年、アポトーシスはがんや自己免疫疾患に深く関連していることが明らかとなっており、その詳細な役割や制御機構の解明が重要視されている。そのため、ポルチミン (2)は抗がん剤の新規リード化合物としてのみならず、アポトーシス研究の重要なツールとして期待が持たれる。この様に、海洋天然物イリジマシド A (1)およびポルチミン (2)の効率的な量的供給法の開発が創薬研究やケミカルバイオロジー研究の観点から強く求められているが、天然資源からの供給量はごく微量である。そのため化学合成による天然物の量的供給が求められる。

2. 研究の目的

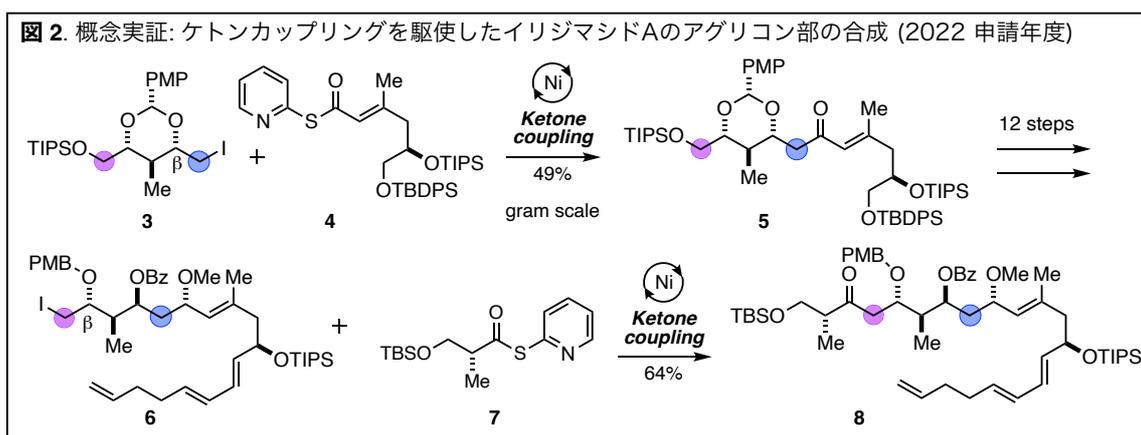
官能基を多数有する複雑な天然物の合成に威力を発揮するのが鈴木-宮浦カップリングや根岸カップリング、オレフィンメタセシスといった炭素-炭素結合形成反応である。これらの反応は、複雑天然物の合成に応用され、合成化学界に革新をもたらしてきた。しかし、高度に官能基化されたフラグメント同士を選択性高くピンポイントで連結する方法論は上記以外だと未だに限られる。ピンポイントカップリングを可能にする新たな合成手法の開発あるいは発掘が求められる。そこで、申請者は以下の二つに反応に着目した。①申請者が独自に開発したケトンカップリング ②(α-アルコキシ)スタナンの Stille 型カップリング。研究課題の核心をなす学術的「問い」は、上記の二つのカップリング反応を駆使して複雑天

天然物の収束的全合成が達成できるか？もしできればこれまでに無い、複雑天然物の全く新しい合成戦略を提示できるのでは？というものである。

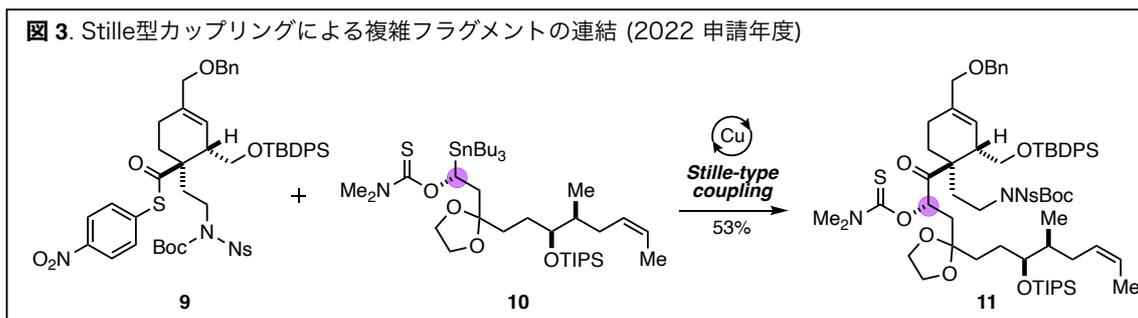
本研究の目的その①申請者が開発した穏和なケトンカップリングを駆使した独自の収束的合成戦略を基に、イリジマシド A の初の全合成を達成する。ケトンカップリングを駆使すればイリジマシド A (1)の全く新しい独自の合成が実現可能だと考えた。

3. 研究の方法

上記の着想のもと、イリジマシド A (1)のアグリコン部合成の予備的検討を行なった。その結果、図 2 に示す二度のケトンカップリングが首尾よく進行することを突き止めた。これは、 β -アルコキシヨージド 3 と 6 を求核剤として用いる収束的かつ斬新な合成戦略である。合成したケトン 8 はイリジマシド A (1)のアグリコン部の全ての炭素鎖を備えており、本研究達成の実現可能性の高さを実証できた。



本研究の目的その②(α -アルコキシ)スタナンの立体保持 Stille 型クロスカップリングを駆使してポルチミンの世界初の収束的全合成を達成する。 $(\alpha$ -アルコキシ)スタナンの Stille 型カップリングは複雑な基質への応用例は無く、その有用性は未知であった。申請者は、現所属研究室でこの反応を知る機会に触れ、その実用性に期待した。予備的検討の結果、図 3 に示す Stille 型クロスカップリングが銅触媒存在下で円滑に進行することを新規に見出した



[第 64 回天然有機化合物討論会にて口頭発表済]。本反応では(α -アルコキシ)スタナン 10 の α 位の不斉中心が完全な立体保持で進行した。この結果は、(α -アルコキシ)スタナンの Stille 型クロスカップリングが高度に官能基化されたフラグメント同士の連結に有用だと示す世界初の例である。これにより、ポルチミン (2)の全合成研究は大きく進展したと言える。

4. 研究成果

上記の**新たな合成手法**が、これまで考えられなかった**独自の合成戦略を可能にする**。その点で独自性、創造性が共に高いと言える。本研究が完遂できれば、複雑天然物の**全く新しい合成戦略を提示**できる。さらに、天然物およびその骨格をモチーフとした様々な誘導体の合成が可能となり、詳細な構造活性相関研究にも繋がる。そのため、創薬研究やアポトーシスの役割や制御機構の解明に向けたケミカルバイオロジー研究等への幅広い研究展開も期待できる。以上の様に、本研究が達成された際の関連する周辺分野に与える学術的波及効果は計り知れない。更なる研究の発展がますます望まれるところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Umehara Atsushi, Shimizu Soma, Sasaki Makoto	4. 巻 15
2. 論文標題 DMAPO/Boc20-Mediated One-Pot Direct N-Acylation of Less Nucleophilic N-Heterocycles with Carboxylic Acids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cctc.202201596	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤大亮, 梅原厚志, 佐々木誠
2. 発表標題 ボルチミンの不斉全合成研究
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 諏訪朝也, 梅原厚志, 佐々木誠
2. 発表標題 イリジマシド類の全合成研究
3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 諏訪朝也, 梅原厚志, 佐々木誠
2. 発表標題 イリジマシド類の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
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
---------	---------