

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07861

研究課題名(和文) アポトーシス誘導天然物ポルチミンの全合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies on portimine, a potent and selective inducer of apoptosis

研究代表者

石原 淳 (ISHIHARA, Jun)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：80250413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、アポトーシスは癌や自己免疫疾患に深く関連していることが明らかになり、その役割や制御機構の解明が極めて重要視されている。ポルチミンは最近発見された天然有機化合物であり、アポトーシスを強力に誘導する。申請者は、ポルチミンがアポトーシスの研究のツールや癌の治療薬のシードになると期待し、その効率的な合成を目的に研究を行った。本天然物は、これまで全く例のない非常に特異な環状アセタール構造とスピロイミン構造を有する。種々の有機反応を駆使し、効率的に鍵中間体の合成に成功した。さらに、順次、保護基の除去と環化反応を行うことにより、本天然物のコア骨格の形成を行った。

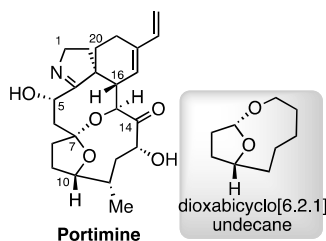
研究成果の概要(英文)：In late years, apoptosis has been revealed to play an important role for cancer and autoimmune disease. Portimine is a polycyclic marine toxin isolated from the dinoflagellate. The biological studies of this compound indicated that it has potent antitumor activity and also shows the activation of caspases indicating apoptotic activity. In this work, we studied the synthesis of portimine, which contains five-membered cyclic mine moiety and remarkable dioxabicyclo[6.2.1]undecanone embedded in macrocyclic framework. Brown's asymmetric crotylation and silyl linkage-mediated coupling afforded an acyclic key intermediate. This acyclic compound was subjected to acid to generate a core acetal.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 海産天然物 全合成 環状アセタール ポルチミン

1. 研究開始当初の背景

ポルチミンは、2013年に Selwood らにより海底に生育する微小藻より単離された大環状化合物である。その骨格は、環状アセタール構造やスピロ環状イミンなど5つの環状化合物が複雑に縮環することで形成されている。特に、9員環アセタールを含むジオキサビシクロ[6.2.1]ウンデカン骨格とスピロ環状イミン骨格は本化合物の顕著な構造的特徴である。ジオキサビシクロ[6.2.1]ウンデカンは非常に稀有なアセタール構造であり、本骨格を有する天然物はこれまで知られていない。また、スピロ環状イミン骨格を有する天然物は数多く知られているが、5員環と6員環を含むアザスピロ[4.5]デカン骨格を有する例はポルチミンが初めてである。一方、類似の骨格を有する海産毒として知られるピンナトキシンやスピロリドはアセチルコリン受容体に作用し強力な毒性を示すのに対し、ポルチミンはマウスに対する腹腔内毒性が低いものの、強力なアポトーシス誘導活性を有する。構造活性相関研究の点からも本天然物およびその類縁体の供給方法の確立は重要であるが、天然資源からの供給量はごくわずかに過ぎず、合成による供給が望まれる。しかし、合成に関する研究が皆無であることから、本天然物の効率的な全合成を行う計画を立案した。



2. 研究の目的

癌や自己免疫疾患の研究に関連し、近年、アポトーシスは医薬品開発や治療において注目されており、その役割や制御機構の解明は極めて重要になっている。ポルチミンは、アポトーシスを誘導し、アポトーシス作用経路の下流で作用するカスパーゼ3を強力に活性化することが見出された。従って、本天然物はアポトーシス研究のツールやアポトーシス誘導抗がん剤のリードとして大いに期待される。本研究ではポルチミンの効率的な全合成を行うことにより、精密合成化学に立脚したアポトーシス誘導剤の系統的研究を行うことを目的とする。

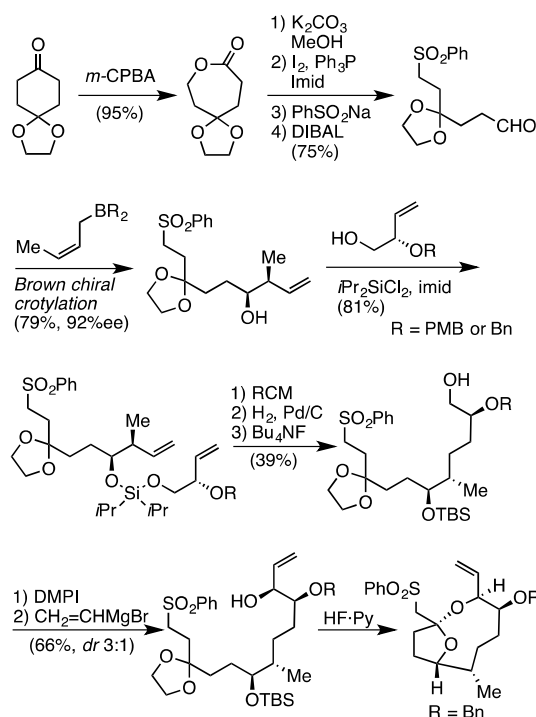
3. 研究の方法

構造上、本天然物の最も大きな特徴はジオキサビシクロ[6.2.1]ウンデカン骨格である。そこで、本環状アセタールの骨格構築を検討する。その後、不斉銅触媒下にて α -ブチロラクタム誘導体と Diels-Alder 反応を行い、アザスピロ[4.5]デカン骨格を形成す

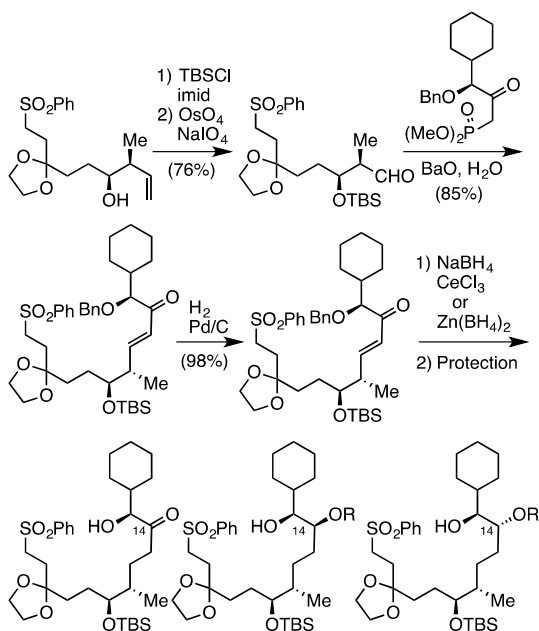
る。さらにリチオスルホンにより大環状骨格の構築を行った後、種々の官能基変換を行い、ポルチミンの合成を行う。

4. 研究成果

入手容易な 1,4-シクロヘキサジオンを出発原料とし、当初で計画した不斉ビリル化を種々検討したが、望む化合物は得られなかった。そこで、Brown 不斉クロチル化反応を行い、高収率かつ高エナンチオ選択的に光学活性なアルコール体を得た。別途、光学活性なアリルアルコール体を合成し、両者アルコール体をジイソプロピルシリル基を介して結合させ、ビスアルコキシシラン化合物を得た。シリル基で架橋することで異なる二分子のアルコールを結合する例はこれまでも知られているが、第一級アルコールと第二級アルコールとで架橋する例は少なく、有機合成的にも興味深い。得られた生成物を閉環メタセシス反応により 9 員環シリルエーテルとした後、接触水素添加を行い、望む立体化学を有する基質を合成した。さらに数工程の変換を経て、4つの立体中心を有する環状アセタール前駆体の合成を完成した。この前駆体に対し、種々の酸性条件下、環状アセタール化を検討したところ、PMB 基の脱保護などの副反応を伴う複雑な混合生成物が得られたため、Bn 保護基を有する化合物を新たに合成した。この直鎖アルコールをアセトニトリル中、フッ化水素-ピリジン錯体で処理すると、シリル基の除去とともに望む環状アセタールの生成が観測された。この生成物はポルチミンのコア骨格であるジオキサビシクロ[6.2.1]ウンデカンを有している。



そこで、次にジオキサビシクロ[6.2.1]ウンデカン骨格に焦点をおき、モデル化合物にて本骨格の形成反応の検討を行った。すなわち、これまで得られた結果に基づき、高収率かつ高エナンチオマ選択的に二連続不斉中心を有するアルデヒド体を得た。別途、シクロヘキサンを有するリン酸エステルを調製し、Horner-Wadsworth-Emmons 反応にて、上記のアルデヒドと縮合し、接触水素添加等を経て、C-14 位がケトンおよびアルコール体を合成した。さらにアルコールを Piv 保護等で保護し、モデル化合物を得た。このモデル環化前駆体に対し、種々の酸性条件下、ビシクロアセタール化を検討した。いずれの条件でも多成分の生成物を与えたが、この中に Piv 基の 1,2-アシル転移を伴いながら 10 位と 14 位間で環化が進行したテトラヒドロピラン体があることを見出した。また、酸性条件で処理すると、ビシクロアセタールと思われる化合物が生成していることが明らかとなった。



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8件)

Kohei Eto, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Stereoselective Synthesis of the Right-hand Cores of 16-Methylated Oxazolomycins, *Tetrahedron*, **74**, 711-719 (2018). DOI: 10.1016/j.tet.2017.12.036, 査読有

Hikaru Yoshimura, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Stereoselective Construction of Entire Diastereomeric Stereotetrads Based on an Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2719-2729 (2017). DOI: 10.1002/ejoc.201700337, 査読有

Jun Ishihara, Shingo Tojo, Takuya Makino, Hiroshi Sekiya, Akiko Tanabe, Mitsutaka Shiraiishi, Akio Murai, Susumi Hatakeyama, Concise Formation of Spirocyclic Compounds for Marine Phycotoxins, *Heterocycles*, **95**, 422-444 (2017). DOI: 10.3987/COM-16-S(S)34, 査読有

Asmaa Said Ali Yassen, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Enantioselective Protecting-Group-Free Synthesis of (+)-9,10-Dihydroecklonialactone B, *Heterocycles*, **94**, 59-63 (2017), DOI: 10.3987/COM-16-13602, 査読有

Hikaru Yoshimura, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Unified Synthesis of Tirandamycins and Streptolydigin, *Chemical Communications*, **51**, 95, 17004-17007 (2015). DOI: 10.1039/C5CC07749D, 査読有,

Keita Komine, Yusuke Nomura, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Total Synthesis of (-)-N-Methylwelwitindolinone C Isothiocyanate Based on a Pd-Catalyzed Tandem Enolate Coupling Strategy, *Org. Lett.*, 査読有, Vol. 17, No. 15, 3918-3921 (2015). DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01952, 査読有

Jun Ishihara, Shino Nakadachi, Yuki Watanabe, Susumi Hatakeyama, Lewis Acid Template-Catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reaction, *J. Org. Chem.*, **80**, 2037-2041 (2015). DOI: 10.1021/acs.joc.5b00055, 査読有

[学会発表](計25件)

Jun Ishihara, Progress toward the Total Synthesis of Spirolide B, a Macrocyclic Marine Phycotoxin, The 18th Florida Heterocyclic and Synthetic Conference (FloHet 2018), Mar, 5 (2018). 「フロリダ(米国)」

石原 淳, 仲達 惇乃, 渡邊 由貴, 大園 侑花, 浦山 泰洋, 岡 賢吾, 畑山 範 Lewis 酸テンプレートを触媒とする不斉 Diels-Alder 反応の開発第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年 11 月 6 日, 「富山国際会議場(富山県・富山市)」

Jun Ishihara, Fuma Usui, Tomohiro Kurose, Shino Nakadachi, Yasunori Kawaguchi, Susumi Hatakeyama, Progress toward the Total Synthesis of Spirolide, a Macrocyclic Marine Phycotoxin, 26th French-Japanese Symposium on Medicinal & Fine Chemistry,

September, 18, (2017). 「ストラスブール (フランス)」

Jun Ishihara, Shino Nakadachi, Yuki Watanabe, Susumi Hatakeyama, Lewis Acid Template-catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reaction and its Application Towards the Total Synthesis of Macrocyclic Imine Phycotoxins, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem- 2015), December, 19 (2015). 「ホノルル (米国)」

Jun Ishihara, Shino Nakadachi, Yuki Watanabe, Susumi Hatakeyama, Lewis Acid Template-Catalyzed Asymmetric Diels- Alder Reaction, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), November, 12 (2015). 「京都府・京都市)」

Jun Ishihara, Lewis Acid Template-catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reaction and Its Application Towards the Total Synthesis of Macrocyclic Imine Phycotoxins, BIT's 6th Annual Global Congress of Catalysis-2015, September, 24 (2015). 「西安 (中国)」

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称:新規キノリン誘導体およびこれを含む有機触媒

発明者:畑山 範、石原 淳、高橋圭介、中本 義人

権利者:長崎大学

種類:特許

番号:特願 2012-253343

出願年月日:2012.11.19

国内外の別:国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manufac/index-j.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

石原 淳 (ISHIHARA, Jun)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号:80250413