

令和元年6月15日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08171

研究課題名(和文) 抗腫瘍性サポニン・シラシロシドE-1の全合成研究

研究課題名(英文) Studies on the synthesis of scillascilloside E-1

研究代表者

山越 博幸 (Yamakoshi, Hiroyuki)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：30596599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：強力な殺細胞活性を示すサポニンとして知られるシラシロシドE-1の初めての全合成に向け、A環部の合成を行った。基質に環状炭酸エステル構造を組み込むことにより、金触媒による1,6-エンインの6-endo環化が完璧な位置選択性で進行した。また、CDE環部の改良合成法を開発した。環縮小カップリング法によるテトラヒドロフランカルボン酸エステルの合成と第四級アンモニウム塩の脱離反応の利用により、合成経路を6工程短縮することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サポニンの中には顕著な生物活性を示すものが多く含まれるにもかかわらず、全合成に関する報告は少ない。その理由として、天然から入手可能な原料を用いた半合成を除くとアグリコン部の供給に膨大な労力を要することが挙げられる。本研究ではシラシロシドE-1のアグリコン部の合成研究に取り組み、新たな骨格構築法を提供するための知見を獲得することができた。その成果は将来的に、サポニン類を利用した創薬化学研究に利用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Toward total synthesis of antitumor saponin silaciloside E-1, synthesis of the A ring unit was accomplished. By incorporating the cyclic carbonate structure into the substrate, the key gold-catalyzed 6-endo cyclization of 1,6-enyne proceeded with perfect regioselectivity. An improved synthesis of CDE ring unit was also developed by exploiting the ring-contractive coupling reaction and the elimination reaction of the quaternary ammonium salt. As a result, the synthetic route was shortened by six steps.

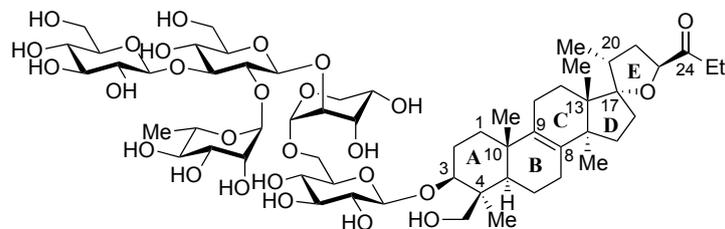
研究分野：有機合成化学

キーワード：シラシロシド サポニン 全合成 抗腫瘍活性 二連続第四級不斉中心 金触媒 環縮小カップリング

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

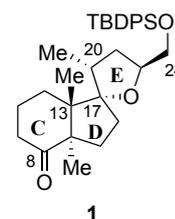
(1) シラシロシド E-1 は、川崎らによりユリ科の植物ツルボ *Scilla Scilloides* の生鱗茎から単離・構造決定されたオイコステロールオリゴグリコシドの一種である。2002年に Kho らは、シラシロシド類が数種のがん細胞に対して殺細胞活性を示すことを報告しており、中でも最も強い



Scillascilloside E-1

活性 (ED_{50} : 1.53–3.06 nM) を示すシラシロシド E-1 には、*in vivo* においても肉腫移植マウスに対する延命効果が認められている。今日まで本化合物群に関する合成研究および構造活性相関研究は報告されていない。オイコステロール類縁体の合成も報告例はなく、類似の構造を持つラノステロール類にまで広げても報告は Corey ら、小林らの 2 例にとどまるのが現状である。

(2) 当研究グループでは、構築困難な連続不斉中心を合成の序盤で構築するという戦略のもとに生物活性天然物の合成研究を行っている。シラシロシド E-1 を合成する上での課題の一つとして、C13、C14、C17 位の三連続第四級不斉中心の立体選択的構築が挙げられる。従来のトリテルペノイド合成では、予め C13 位メチル基を持つ多環式化合物に対してジアステレオ選択的な反応を行って C17 位の立体化学を構築するのが定石であり、C13、C17 位二連続第四級不斉中心を一挙に構築した例はない。そこで我々は、C13、C17 位の立体化学を Ireland–Claisen 転位により一段階で構築する計画のもとに合成研究に着手し、CDE 環部に相当するケトン **1** の立体選択的な合成に成功し、2014 年に報告している。



2. 研究の目的

サポニン類には顕著な生物活性を示すものが多いが、化学合成に関する報告は少ない。本研究では、抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 の初の全合成を達成することを目的とした。

3. 研究の方法

まず、環縮小カップリング法を鍵として CDE 環部の合成経路を短工程に改良し、大量合成とカップリング前駆体への変換を行う。並行して、配座に制限を持たせた 1,6-エンインを基質として遷移金属触媒による 6-endo 環化反応を開発し、A 環ユニットの合成経路を確立する。その後、鈴木-宮浦反応による両ユニットの連結と分子内 Heck 反応による B 環形成を経てアグリコン部の合成を完了する。含リン脱離基法を用いてアグリコン部にグルコースユニット、四糖ユニットを順次導入し、保護基の除去などを経て全合成を達成する。

4. 研究成果

(1) CDE 環部改良合成法の開発

安価なトリアセチルグリカルル (**2**) から 6 工程で得られるラクトン **3** の臭素化により α -プロモラクトン **4** を調製し、別途調製した光学活性アルコール **5** との環縮小カップリング反応を検討した (スキーム 1)。まず、小林らの報告と同様に DMF 中で炭酸カリウムを作用させたところ、加熱条件下でも所望の反応は全く進行しなかった (表 1, entry 1)。塩基として炭酸セシウムや水

Scheme 1.

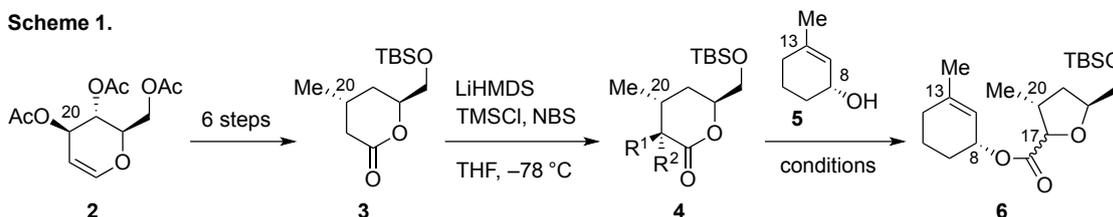


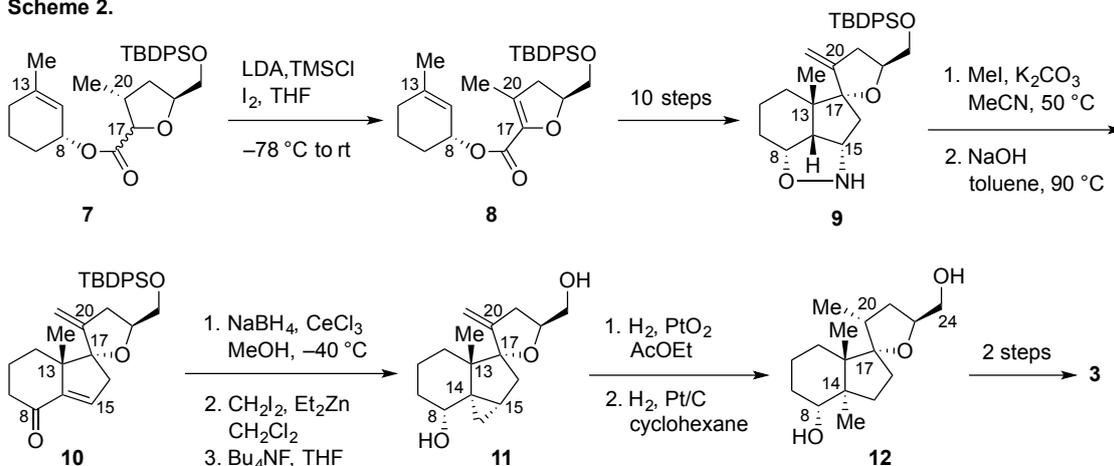
Table 1. Ring-Contractive Coupling

entry	R ¹	R ²	base	solvent	temp., °C	yield, %	17 β : 17 α
1	Br	H	K ₂ CO ₃	DMF	reflux	decomp.	—
2	Br	H	Cs ₂ CO ₃	DMF	rt	trace	1.8 : 1.0
3	Br	H	NaH	DMF	0	9	1.0 : 1.0
4	Br	H	NaH	THF	0	trace	5.1 : 1.0
5	Br	H	<i>t</i> -BuONa	THF	0	39	1.0 : 3.1
6	Br	H	<i>t</i> -BuOK	THF	-40	85	1.2 : 1.0
7	H	Br	<i>t</i> -BuOK	THF	-40	83	1.2 : 1.0

素化ナトリウムを用いると、わずかながら所望の 5 員環エステル **6** が得られることがわかった (entries 2, 3)。THF を溶媒として反応条件を精査した結果、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で *t*-BuOK を作用させると収率を 85% に改善できることを見出した (entries 4–6)。なお、臭化物の立体化学は収率および立体選択性に影響を与えなかった (entry 7)。

続いて、保護基として TBDPSO 基を持つ基質に対して同反応を適用して得た 5 員環エステル **7** に対して α -ヨウ素化と脱離をワンポットで行うことにより、目的とする CDE 環フラグメント中間体 **8** を 10 g スケールで合成することができた (スキーム 2)。**8** からイソオキサゾリジン **9** への変換は、Ireland–Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の構築、ニトリルオキシドの分子内付加環化反応による D 環形成など従来法と同様の 10 工程により行った。ここで **9** の脱窒素化を種々検討した結果、ジメチル化により得たアンモニウム塩をトルエン中 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で塩基として NaOH を用いて脱離させた場合に、エノン **10** が中程度の収率で得られることがわかった。従来法に倣い、**10** から Luche 還元、生じた水酸基を配向性基とする立体選択的シクロプロパン化、脱シリル化の 3 工程でジオール **11** を合成した。C20 位エキソメチレンの還元は、酢酸エチル中で Adams 触媒を用いた場合に良好な立体選択性が得られ、シクロプロパンの加水素分解はシクロヘキサン中で白金触媒を作用させたときのみ常温常圧下でも進行した。ジオール **12** は 2 工程で **3** に変換可能であり、以前の合成経路と比べて 6 工程の短縮と 4.4% の収率改善に成功した。

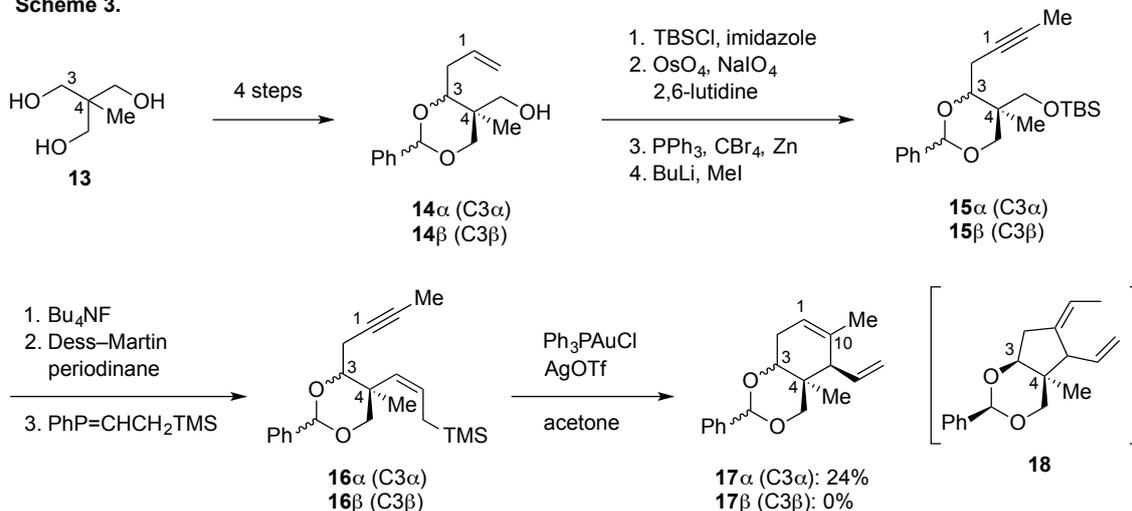
Scheme 2.



(2) A 環部の合成研究

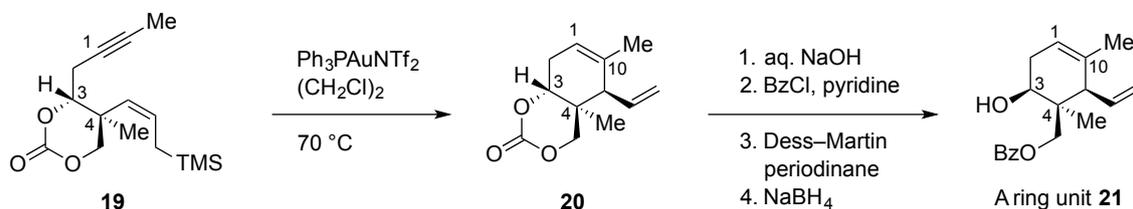
まず、既知の方法に従い 1,1,1-(トリスヒドロキシメチル)エタン (**13**) からアルコール **14 β** を調製した後、Corey–Fuchs 法による三重結合の導入など 4 工程の変換を行ってアルキン **15 β** に導いた (スキーム 3)。次に、Wittig 反応によるアリルシラン部の構築など 3 工程を経てエンイン **16 β** を合成した。種々の金触媒を用いて **16 β** の環化を検討したが、望みとする 6 員環生成物 **17 β** は全く得られず、5 員環生成物 **18** が低収率で得られるのみであった。そこで、C3 位の立体化学が異なる基質 **16 α** を **14 α** から調製して環化を試みたところ、この場合には 6-*endo* 環化生成物 **17 α** が得られることがわかった。ただし、環状アセタールが加水分解されたジオールを含む多数の化合物が生成しており、目的物の単離は容易ではなかった。

Scheme 3.



上記の結果を踏まえ、基質を環状炭酸エステル **19** に変更して環化反応の条件を精査した結果、ジクロロエタン中 70 °C で Ph₃PAuNTf₂ を作用させた場合に立体選択的かつ良好な収率で 6-*endo* 環化が進行することを見出した(スキーム 4)。続いて得られた二環性化合物 **20** を加水分解した後、第一級水酸基をベンゾイル基で選択的に保護した。最後に C3 位の立体化学を 2 工程で反転させて A 環部 **21** をラセミ体として合成することに成功した。なお、C4 位第四級炭素はオキサゾリジノン系を不斉補助基とするアルキル化により立体選択的に構築可能であり、光学活性なアレニルボランを用いたプロパルギル基の導入などを経て環化前駆体を光学活性体として合成できることがわかった。

Scheme 4.



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Sayuri Saito, Hiroyuki Yamakoshi, Seiichi Nakamura
 Second-Generation Synthesis of a Chiral Building Block for Oxygenated Terpenoids via a Ring-Contractive Coupling with a Secondary Alcohol
 Heterocycles、査読有、99 巻、2019 年、1086–1094. DOI: 10.3987/COM-18S(F)74

[学会発表] (計 1 件)

- ① 有馬 竜平、赤堀 禎紘、山越 博幸、中村 精一
 抗腫瘍性サポニンシラシロシド E-1 CDE 環部改良合成法の開発
 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2017
 2017 年 11 月 26 日、鈴鹿医療科学大学白子キャンパス(三重県・鈴鹿市)