

令和元年6月6日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08180

研究課題名(和文)天然有機化合物の供給と創薬を指向した生物活性分子の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study of bioactive molecules aimed at providing natural products and developing into medicinal chemistry

研究代表者

杉田 和幸 (Sugita, Kazuyuki)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60542090

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)：boscartin Fの不斉全合成を、シャープレス不斉エポキシ化反応による不斉炭素の構築、立体選択的ヨードエーテル化反応、立体選択的アルドール反応による2つのユニットのカップリング、オレフィンメタセシスによる14員環の閉環、立体選択的エポキシ化反応等を用いて実施した。保護基を用いることなく、既知化合物より最長直線工程10工程で達成することができた。cochlearol B全合成研究については、炭素骨格を構築することに成功し、ganocin Aについてはテトラヒドロフラン環の構築を検討中である。近日中の完成を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で全合成研究の対象とした天然有機化合物は、いずれも特色ある化学構造を有している。boscartin Fは14員環骨格をもち、cochlearol Bおよびganocin Aは立体的な化学構造を有していることから、タンパク質間相互作用を制御する分子として期待できる。今後、スケールアップ合成および誘導体合成を実施し、さらに、シグナル伝達において重要な機能を果たすタンパク質とのin silicoでの結合能評価、合成した天然物および誘導体を用いた生物活性試験等を外部研究室との共同研究を含めて検討し、これまでに制御する薬剤が見出されていない領域での創薬を目指す。

研究成果の概要(英文)：The asymmetric total synthesis of boscartin F was carried out utilizing Sharpless asymmetric epoxidation, stereoselective I₂-mediated iodoetherification, coupling by aldol reaction, ring-clothing metathesis and stereoselective epoxidation. This synthesis was achieved in entioselective and protecting-group-free manner in a longest linear sequence of 10 steps from known compound. For synthetic study of cochlearol B, we have succeeded in construction of a carbon skeleton. In addition to this, we are now constructing tetrahydrofuran ring which is the last ring to finish total synthesis of ganocin A soon.

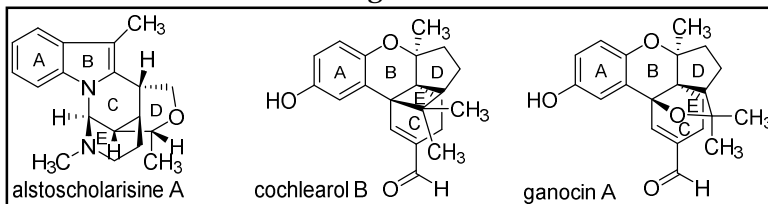
研究分野：天然有機化合物の全合成、創薬化学研究

キーワード：天然有機化合物 全合成 創薬化学 boscartin F cochlearol B ganocin A alstoscholarisin A

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

alstoscholarisine A は 2014 年に単離、構造決定されたインドールアルカロイドで、神経幹細胞の分化誘導活性が報告されている。胚の分化に関与する Wnt シグナルの活性化が認められていることから、iPS 細胞の実用化が渴望される再生医療の領域での利用が期待されている。5 つの環が縮環した複雑な化学構造を有している。また、cochlearol B は 2014 年に霊芝より単離、構造決定されたメロテルペノイドである。TGF- β による Smad2 および Smad3 のリン酸化を抑制することが報告されており、腎線維化阻害薬として期待される。これも、5 つの環が縮環した複雑な化学構造を有している。ganocin A は、cochlearol B を単離構造決定したグループと同一の所属機関の、別の研究者グループによって、霊芝より単離、構造決定されたメロテルペノイドである。cochlearol B は ganocin A と共通な 4 つの環構造をもち、cochlearol B の E 環がシクロブタン環であるのに対し、ganocin A の E 環はテトラヒドロフラン環である点が、唯一異なる。ganocin A については特段の生物活性は報告されていないが、化学構造の相同性から、cochlearol B でみられる Smad2 および Smad3 のリン酸化抑制活性が期待される。



いずれの化合物も研究

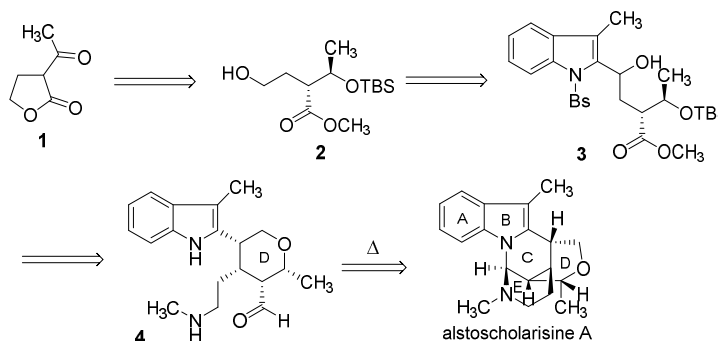
開始当初において、全合成を含めた合成研究報告は無い。

2. 研究の目的

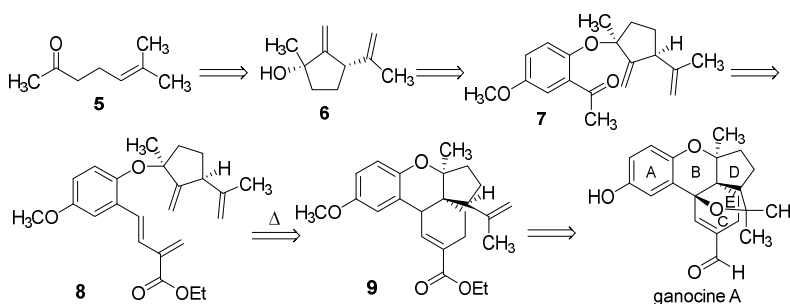
cochlearol B、ganocin A および alstoscholarisine A の合成経路を検討して全合成を行い、合成経路を確立することを第一の目標として、研究を実施した。最終的には、確立した合成経路を用いて天然物を 100mg 程度合成し、生物活性評価を実施し、創薬を目標とする構造活性相関研究への展開を目指す。

3. 研究の方法

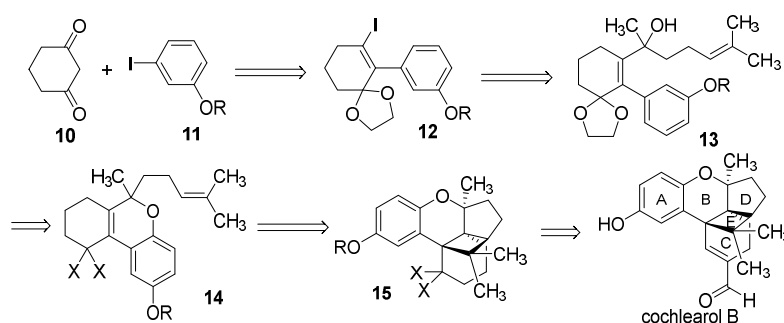
alstoscholarisine A の合成計画を右図のように考案した。市販のケトン **1** の立体選択的還元、ラク톤の開環後、インドール環とのカップリング、4 つの置換基全てがシス配置の D 環テトラヒドロピラン誘導体 **4** の合成を行い、最後に自発的な閉環により C、E 環を同時に構築する合成経路である。



ganocin A の合成は右図のように考えた。ヒドロキノン誘導体と D 環シクロペンタンユニット **6** を連結後、分子内 Diels-Alder 反応により B 環と C 環を同時に構築し、最後に E 環テトラヒドロフラン環を形成する合成経路を考案した。

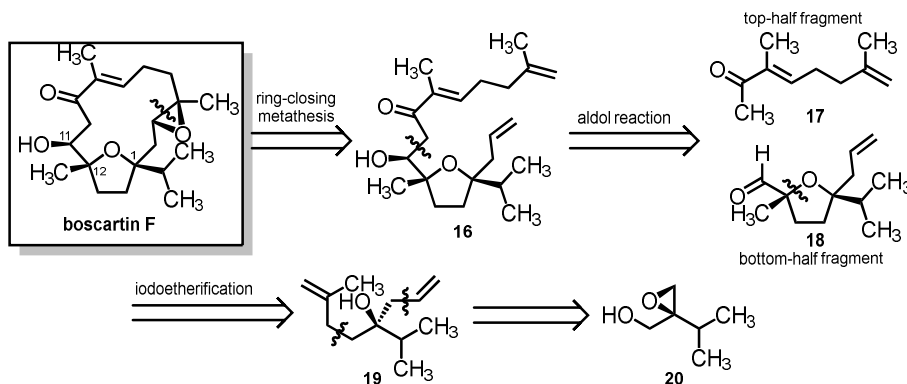


cochlearol B の合成は、A 環ベンゼン環と C 環シクロヘキサン環を連結後、酸化的に B 環テトラヒドロピラン環を形成して 3 環性化合物 **14** を合成した後、分子内 2+2 反応により D および E 環を構築する経路を採用することとした。

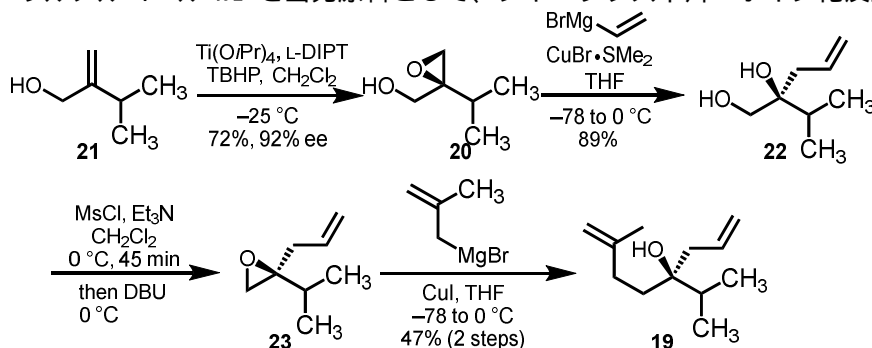


4. 研究成果

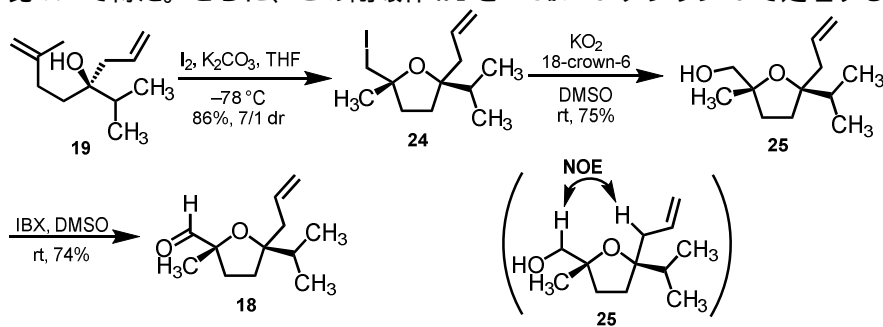
当初計画していた *alstscholarisin A* の合成研究については、比較的初期の段階で他の研究グループより効率的な全合成経路が報告されたこと等の事情から研究を中止し、*boscartin F* を新たに合成標的として設定し、全合成研究を実施した。*boscartin F* は、2015年、Qinらによって *Boswellia carterii* より単離・構造決定された *cembranoid* で、x-box 結合タンパク質 1 に対する転写活性を示すことが報告されている。C1-C12 間がエーテル結合で連結されテトラヒドロフラン環を形成した *cembranoid* の単離・構造決定は、いくつか報告されているものの、これまでのところ全合成の報告はない。我々は、*boscartin F* の逆合成解析を右のように行った。*boscartin F* を上下2つのパートに分けて合成し、アルドール反応で連結後、閉環メタセシスにより14員環を構築しようと考えた。



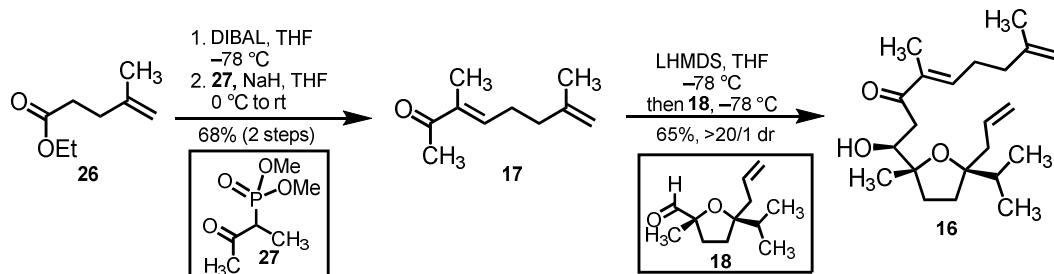
まず文献既知のアリルアルコール **21** を出発原料として、シャープレス不斉エポキシ化反応を行い、光学活性エポキシド **20** を得、ビニル基によるエポキシ環の開環、エポキシ環の形成、メタリル基の導入を実施し、三級アルコール **19** を合成した。



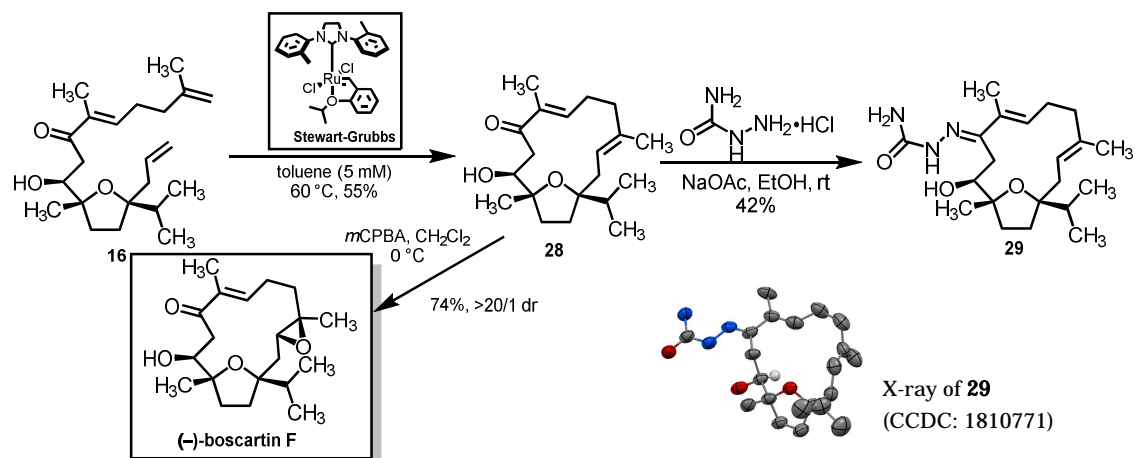
次いでヨードエーテル化によるテトラヒドロフラン環の構築を行い、閉環体 **24** を収率86%、ジアステレオマー比7:1で得た。さらに、この閉環体 **24** を KO_2 / 18-クラウン-6 で処理することにより、アルコール **25** を1工程で得ることに成功した。次いでIBX酸化を行い、ボトム-ハーフ・フラグメント **18** を合成した。



次に -メタリルアルコールより1工程で得られるエステル **26** を DIBAL で還元後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行い、トップ-ハーフ・フラグメント **17** を合成した。トップ-ハーフ・フラグメント **17** に対し、LHMDS を用いてエノレートを調整後、ボトム-ハーフ・フラグメントであるアルデヒド **18** を加え、アルドール反応によるカップリングを行い、アルドール反応成績体 **16** を収率65%で、立体選択的に得ることができた。

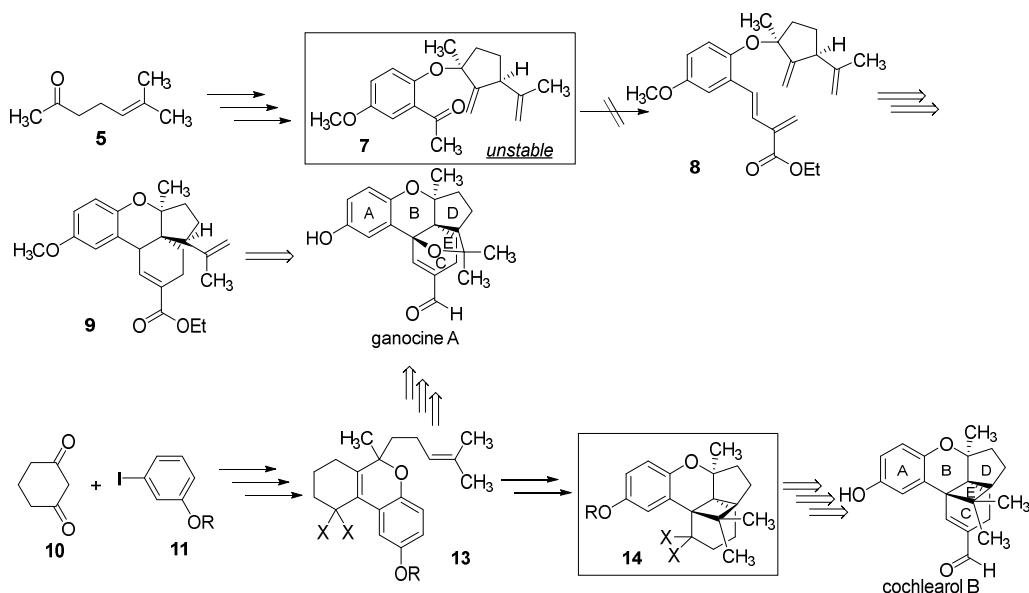


次いで、閉環メタセシスによる 14 員環の形成を実施した。Stewart-Grubbs 触媒を用いることで、55%の収率で閉環体 **28** を得ることができた。この閉環体 **28** をセミカルバゾン誘導体 **29** へと変換し、X 線結晶構造解析を実施することで、構造の確認を行い、目的の立体化学をもつことを明らかとした (CCDC 1810771)。最終工程の *m*CPBA による 3 置換オレフィンのエポキシ化は立体選択的に進行し、目的物の (-)-boscartin F を 74%の収率で与えた。



本全合成については、学術論文として発表するとともに (雑誌論文) 国際学会を含めた学会において発表を行った (学会発表)。現在、開発した合成経路を用いて類縁体の全合成を検討している。今後は、創薬を目指した構造活性相関研究を実施したいと考えている。

また、ganocin A の合成については、反応中間体 **7** の安定性が著しく低いため、当初の合成経路の検討を中断し、cochlearol B の合成中間体 **13** 等を経由する合成経路を採用することとした。cochlearol B の合成研究については、ganocin A の合成メンバーを投入して集中的に検討を行った結果、cochlearol B のもつ 5 環骨格の構築に成功し、化合物 **14** を得ることができた。現在、C 環官能基の変換を実施中である。さらに、ganocin A については、化合物 **13** 等の cochlearol B 合成中間体を用いて全合成研究を実施している。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

“Total Synthesis of Granulodione” Akihiko Kasamatsu, Motoi Kuwabara, Akinobu Matsuzawa, **Kazuyuki Sugita**, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 113-114. 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.11.069

“Facile Total Synthesis of (+)-Spinnoxazine B” Mayuko Iwata, Motoi Kuwabara, Akinobu Matsuzawa, **Kazuyuki Sugita**, *Chem. Phar. Bull.* **2018**, *66*, 1196-1198. 査読有

DOI: 10.1248/cpb.c18-00693

“Enantioselective, Protecting-Group-Free Total Synthesis of Boscartin F” Akinobu Matsuzawa, Junya Shiraiwa, Akihiko Kasamatsu, and **Kazuyuki Sugita**, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1031-1033. 査読有

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03979

“Reductive cyclization strategy for construction of the highly oxygenated CD ring system of aconitine” Akinobu Matsuzawa, Akihiko Kasamatsu, Kazuyuki Sugita, *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 4585-4587. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.08.096

〔学会発表〕(計 14 件)

桑原 基、笠松 暁輝、佐々木 隆弘、松澤 彰信、杉田 和幸、Granulodione の全合成、日本薬学会第 139 年会、2019 年
笠松 暁輝、中野 友旭、松澤 彰信、杉田 和幸、Mollolide A の全合成、日本薬学会第 139 年会、2019 年
Akihiko Kasamatsu, Junya Shiraiwa, Akinobu Matsuzawa and Kazuyuki Sugita, “Enantioselective and Protecting-Group-Free Total Synthesis of Boscartin F”, 第 14 回国際有機化学京都会議 (IKCOC14)、2018 年
桑原 基、笠松 暁輝、佐々木 隆弘、松澤 彰信、杉田 和幸、Granulodione の全合成、第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム、2018 年
笠松 暁輝、白岩 潤也、松澤 彰信、アリルアルコール基を用いない(-)-Boscartin F の不斉全合成、第 60 回天然有機化合物討論会、2018 年
桑原 基、笠松 暁輝、佐々木 隆弘、松澤 彰信、杉田 和幸、Granulodione の全合成、第 62 回日本薬学会関東支部大会、2018 年
笠松 暁輝、白岩 潤也、松澤 彰信、杉田 和幸、保護基を用いない(-)-Boscartin F の不斉全合成、日本薬学会第 138 年会、2018 年
白岩 潤也、笠松 暁輝、松澤 彰信、杉田 和幸、Boscartin F の不斉全合成、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017 年
白岩 潤也、笠松 暁輝、松澤 彰信、杉田 和幸、Boscartin F の不斉全合成、第 61 回日本薬学会関東支部大会、2017 年
白岩 潤也、松澤 彰信、杉田 和幸、Boscartin F の全合成、日本薬学会第 137 年会、2017 年
笠松 暁輝、松澤 彰信、杉田 和幸、Aconitine C/D 環の合成研究、日本薬学会第 137 年会、2017 年
笠松 暁輝、松澤 彰信、杉田 和幸、Aconitine C/D 環の合成研究、第 60 回日本薬学会関東支部大会、2016 年
桑原 基、松澤 彰信、杉田 和幸、Cotylenine A の全合成研究、第 60 回日本薬学会関東支部大会、2016 年
白岩 潤也、松澤 彰信、杉田 和幸、Boscartin F の全合成、第 60 回日本薬学会関東支部大会、2016 年

〔図書〕(計 2 件)

杉田 和幸 他、京都廣川書店、薬学有機化学 上、2018
杉田 和幸 他、京都廣川書店、薬学有機化学 下、2018

〔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
<http://polaris.hoshi.ac.jp/kyoshitsu/seizo/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：松澤彰信
ローマ字氏名：Matsuzawa Akinobu