

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08223

研究課題名(和文) 抗腫瘍活性を有するジテルペノイドの効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Development of efficient synthetic method for diterpenoids possessing anti tumor activity

研究代表者

小林 豊晴 (Kobayashi, Toyoharu)

東京薬科大学・生命科学部・准教授

研究者番号：40570883

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)：抗腫瘍活性を有するアミジオール類および類縁化合物であるイソリネアロールの合成研究を行なった。その結果、ジアステレオおよびエナンチオ選択的な遷元的非対称化、シリル架橋化合物に対する立体選択的メタアリル基の導入、閉環メタセシス反応、位置および立体選択的なアリル基導入による第四級不斉炭素の構築などを鍵反応としてイソリネアロールの不斉全合成を達成し、絶対立体配置の決定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物合成においては、興味深い反応を全合成経路に組み込みつつ、いかに効率的に分子を作り上げるかが重要である。イソリネアロールの合成研究では、不斉第四級炭素を含む三連続不斉中心を有するA環部の立体選択的構築と、その後のBC環部の構築に独創性があると考えている。特にA環部の立体選択的構築は多置換シクロヘキサンの立体選択的合成法であり、他の天然物合成へと適用可能な方法論であるため学術的な意義は非常に高いと考えている。さらに標的化合物は興味深い生物活性を有しておりメディシナルケミストリーの観点からも重要であり、社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：The first total synthesis of the secodolastane diterpenoid isolinearol in both racemic and enantioenriched forms has been achieved with high stereoselectivity. The synthetic method includes a diastereoselective reductive desymmetrization of 2-butenyl-2-methyl-1,3-cyclohexanedione, stereocontrolled introduction of the methallyl group into the silicon-bridged compound, regio- and stereocontrolled allylation via a silyl enol ether derivative and introduction of the side chain carbonyl group using olefin cross-metathesis with a pinacol vinyl boronic ester, followed by oxidation. The asymmetric total synthesis was achieved using CBS reduction in the asymmetric reductive desymmetrization of 2-butenyl-2-methyl-1,3-cyclohexanedione.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 全合成 ジテルペノイド 立体選択的合成 イソリネアロール

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 植物や海洋生物などから得られる天然有機化合物群は生物活性物質の宝庫であり、これまで多くの有用な生物活性物質が単離・発見され、人間社会の発展に重要な役割を果たしてきた。天然有機化合物をもとにした、抗がん剤も数多く開発されており、最近ではエリブリンメシル酸塩が、岸らによって確立されたハリコンドリノール B の全合成法を基に開発された (Nature 2010, 468, 608.)。テルペノイド由来の抗がん剤としてはパクリタキセルやドセタキセル、インゲノールメブテートなどが知られている。Baran らは供給が困難であったインゲノールメブテートの化学合成による大量供給法の確立を目的として、14 工程という超短工程でインゲノールの全合成を達成した (P. Baran et al. Science 2013, 341, 878.)。またごく最近、この合成経路を基にホルボールの効率的な不斉合成を達成した (P. Baran et al. Nature, 2016, 532, 90.)。このように精密有機合成法の研究成果を基盤とした、生物活性天然有機化合物の効率的な合成法の確立が近年再び注目されている。

(2) そのような背景の中、新たな合成標的として、2011年に紅海に生息する褐藻類 *Dictyota dichotoma* var. *implexa* より、単離、構造決定されたジテルペノイド“アミジオールアセタート”および“アミジオール-7,10-ジアセタート”に着目した。これら化合物は6、7および5員環からなる三環性骨格に二つの不斉第四級炭素を含む4つまたは6つの不斉中心を持つ興味深い構造を有している。またこれら化合物の生物活性試験が行われた結果、HepG2、WI-38 や MCF-7 に対して強い細胞毒性を示し、抗腫瘍活性も有することが明らかとなった (S-E. N. Ayyad et al., Eur. J. Med. Chem., 2011, 46, 175-182)。このように興味深い構造および活性を有するにもかかわらず、アミジオールアセタートおよびアミジオール-7,10-ジアセタートの全合成は未だ達成されていない。

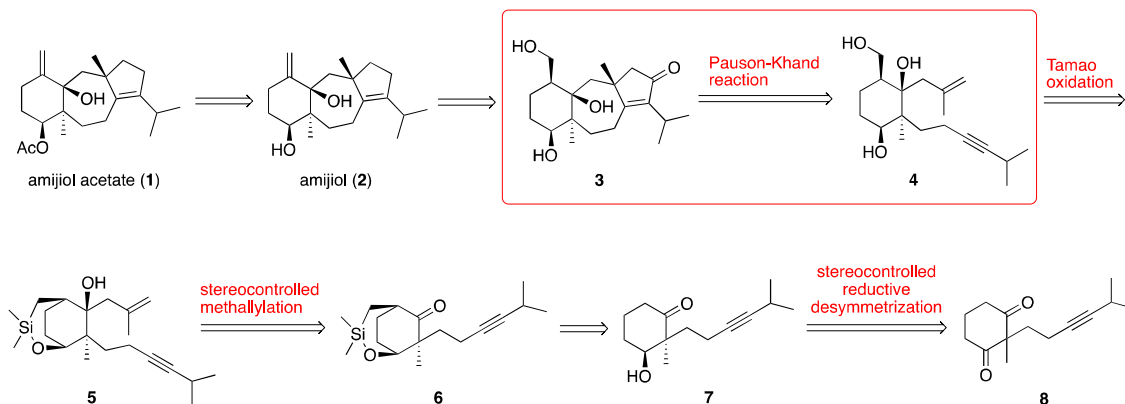
2. 研究の目的

(1) 一般に有機化合物の構造決定および詳細な生理活性試験を行うためには、一定量の試料の供給が必要となる。そこでアミジオール類のより詳細な生理活性試験のための試料供給、さらには構造活性相関の解明を目指した誘導体合成を目的とし、効率的な合成経路による不斉合成研究を行うこととした。

(2) このように特徴的な構造を有する化合物を効率良く合成するためには、既存の方法論を用いるだけでなく新たな方法論の開発が必要となる。そこで効率的にアミジオール類を全合成するための新規合成方法論の開発も目的の一つとする。

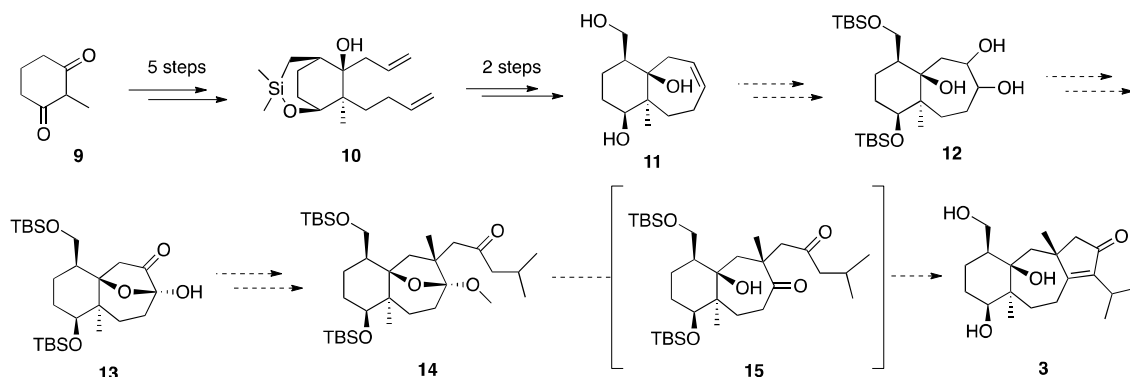
3. 研究の方法

(1) アミジオールアセタート (1) の全合成研究における合成戦略を以下に示す。アミジオールアセタート (1) はアミジオール (2) の第二級アルコール選択的アセチル化により合成し、2 は三環性化合物 3 に対する脱カルボニル化およびエキソメチレンの構築により合成可能とした。化合物 3 は化合物 4 の Pauson-Khand 反応により一挙に B 環および C 環を構築することで合成可能とした。またこの時、新たに生じる第四級不斉炭素は遷移状態の考察により、望む立体化学で得られるものと予想している。化合物 4 は化合物 5 の玉尾酸化により誘導可能であり、化合物 5 は化合物 6 に対するシリル架橋部位の嵩高さを利用した立体選択的なメタリル基の導入により合成可能とした。化合物 6 は化合物 7 より導くことができ、化合物 7 は化合物 8 に対する立体化学を制御した還元的非対称化により合成可能とした。



(2) また上記の Pauson-Khand 反応を鍵反応とした化合物 3 の合成が困難であり条件検討に長期間を要する場合、予備実験にて合成を達成している化合物 11 から化合物 3 の合成も併せて検討する予定である。すなわち、化合物 11 の第一級および第二級アルコールを TBS 保護した後、ジエーテル化を行い化合物 12 へと誘導する。化合物 12 からジケトンへと変換すれば、第三級アルコールから 5 員環を形成するように位置選択的にヘミアセタール化が進行し、化合物 13

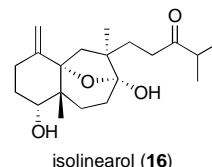
が得られるものと考えた。次いで化合物 13 のメチルアセタール化、HWE 反応による不飽和ケトンへの変換と、得られた不飽和ケトンへのメチル基の立体選択的 1,4-付加により化合物 14 が合成可能とした。このメチル化の立体選択性は、コンベックス面から試薬が接近することで発現すると予想した。化合物 3 は化合物 14 から酸触媒を用いたヘミアセタールへの変換と続く分子内アルドール縮合により、シクロペンテンン環を構築することで合成可能とした。



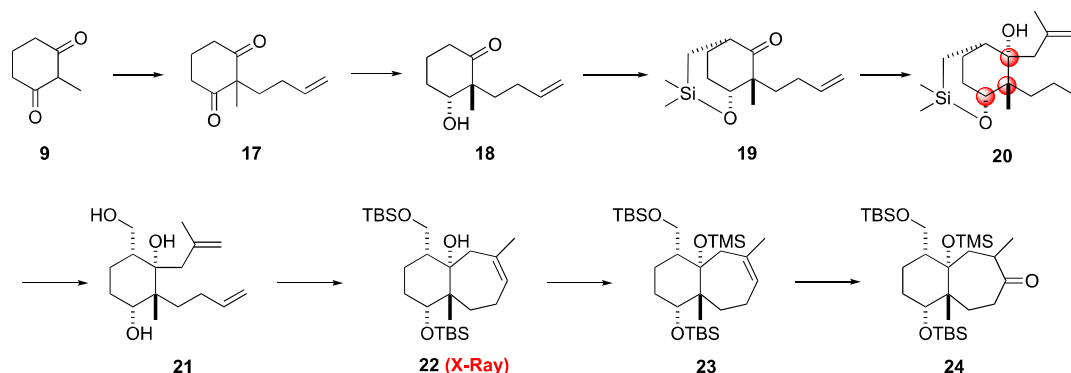
4. 研究成果

- (1) まず、Pauson-Khand 反応を鍵反応とした三環性骨格構築法の確立を目指し、化合物 8 の合成について検討した結果、2-メチル-1,3-シクロヘキサジオンから 6 工程の変換により合成することに成功した。しかし化合物 8 から Pauson-Khand 反応前駆体である化合物 4 の合成には至っておらず、現在も検討中である。
- (2) そこで二つ目の合成経路について検討した結果、化合物 11 から 3 工程の変換により化合物 13 の合成に成功した。しかしながら、化合物 13 から分子内アルドール反応前駆体である化合物 15 の合成には至っておらず、現在も検討中である。

- (3) 二つ目の経路における化合物 13 の合成で容易にヘミアセタール架橋を構築できることを見出した。そこでヘミアセタール架橋を有するイソリネアロール (16) に着目し、その全合成研究を行なった結果、まずラセミ全合成を達成することが出来たので、その概要を以下に記載する (Schemes 1 and 2)。化合物 9 の活性メチン部位にブテニル基を導入し化合物 17 を得た後、NaBH₄ を用いて還元的非対称化を行い、ケトアルコール 18 を高立体選択的に得た。次に、メタアリル基を立体選択的に導入するため 2 工程でシリル架橋を有する化合物 19 へと誘導し、続いて Grignard 試薬を作用させたところ、望みの立体配置を有する化合物 20 を単一の立体異性体として得ることに成功した。化合物 20 に対する玉尾酸化によりトリオール 21 とした後、閉環メタセシス反応とシリル保護により、二環性化合物 23 を得た。また構築した不斉中心は化合物 22 の X 線結晶構造解析により決定した。その後、ヒドロホウ素化-酸化反応と AZADO 酸化によってケトン 24 を合成した。



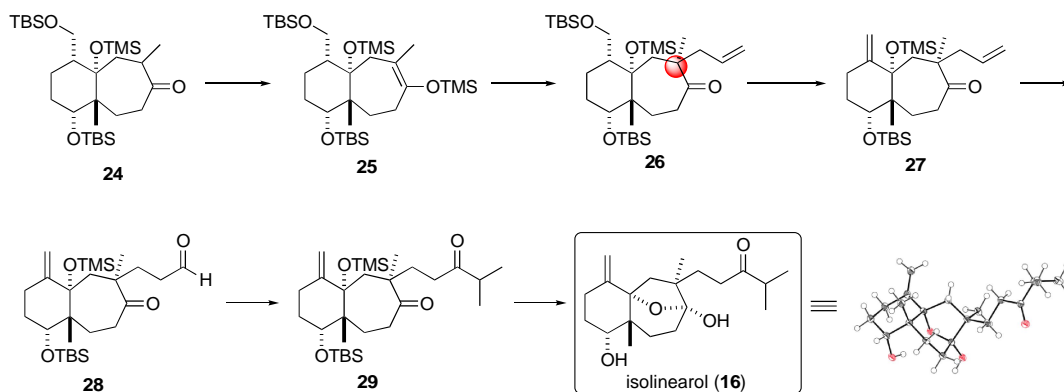
Scheme 1.



次いで、化合物 24 から isolinearol のラセミ全合成に向け、側鎖部位構築のための置換基導入について種々検討した結果、ケトン 24 をシリルエノールエーテル 25 へと誘導した後、立体選択的にアリル基を導入し、望みの立体化学を有する化合物 26 の合成に成功した。高

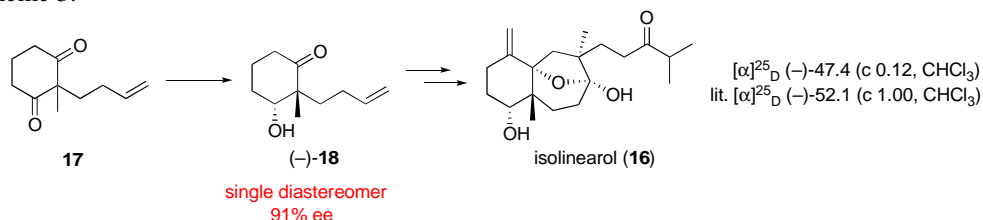
い立体選択性にて第四級不斉炭素を構築できたため、続いて側鎖の伸長とエキソメチレンの構築を行った。すなわち、シロキシ基の選択的脱保護とトシル化を行った後、さらにセレニドへの変換と続く酸化処理によって、エキソメチレンを有する化合物 **27** を得た。その後、側鎖の末端オレフィンを実アルデヒドへと変換し、イソプロピル基の導入と Dess-Martin 酸化を経て化合物 **29** へと誘導した。最後に、脱保護とそれに伴うヘミアセタール架橋の構築により、化合物 **16** のラセミ全合成を達成した。またここで得られた化合物 **27** は amijiol 類の合成に必要な不斉炭素原子を全て有している。この化合物 **27** から amijiol 類の合成が可能か検討する予定である。

Scheme 2.



- (4) 次に、isolinearol の不斉全合成を行なった (Scheme 3)。不斉合成の鍵となる化合物 **17** の不斉還元について検討した結果、CBS 還元を行いケトアルコール (–)-**18** をエナンチオマー過剰率 91% ee、ほぼ単一のジアステレオマーとして得た。得られた化合物 (–)-**18** の絶対立体配置は既知化合物へと誘導することで決定した。化合物 (–)-**18** からは確立した合成経路に従い、isolinearol の不斉全合成を達成し、その絶対立体配置を決定した。

Scheme 3.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 富田結, 山野上琴乃, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央
2. 発表標題 seco-ドラスタン型ジテルペノイドIsolinearolの合成研究
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田結, 山野上琴乃, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央
2. 発表標題 三環性ジテルペノイドIsolinearolの合成研究
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田結, 山野上琴乃, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央
2. 発表標題 Isolinearolの三環性骨格部位の合成研究
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富田結, 山野上琴乃, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央
2. 発表標題 海産ジテルペノイドIsolinearolの三環性骨格部位の合成研究
3. 学会等名 第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富田結、山野上琴乃、小林豊晴、川本諭一郎、伊藤久央
2. 発表標題 海産ジテルペノイド Isolinearol の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林豊晴、山野上琴乃、阿部秀樹、伊藤久央
2. 発表標題 Synthetic Study of Antitumor Diterpenoid Amijiols
3. 学会等名 The 16th International Symposium on Advanced Technology (国際学会)
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----