

平成21年 4月 17日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19710176

研究課題名（和文） 抗腫瘍活性を有するコチレニンAの全合成研究

研究課題名（英文） Synthetic study of cotylenin A, which possesses antitumor activity

研究代表者

庄司 満 (SHOJI MITSURU)

東北大学・大学院理学研究科・講師

研究者番号：30339139

研究成果の概要：

シクロペンタノンからコチレニンAのA環部モデルを、また、アセト酢酸エチルからC環部を、それぞれ効率的に合成した。得られたA、C環部をシリルエーテルで連結した。続いて、B環部の3置換オレフィン構築するために、閉環オレフィンメタセシス反応を試みたが、望む反応は進行しなかった。A、C環部を連結するシリルエーテルの、ケイ素原子上の置換基の立体障害により、望む環化反応が進行しなかったと予想される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,700,000	0	2,700,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	210,000	3,610,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：コチレニンA・全合成・抗腫瘍活性・14-3-3 タンパク

1. 研究開始当初の背景

①コチレニンA(1)はハクサイの子葉を肥大させる物質の探索過程において、未同定の *Cladosporium* 属の一菌株から単離されたジテルペン配糖体である。一方、フシコクシンA(2)はモモ・アーモンドの小枝や葉に萎凋病を引き起こす植物病原菌 *Phomopsis (Fusicoccum) amygdali* の二次代謝産物として単離、構造決定された。類似構造を有する1と2が、相反する生理活

性を示すことは非常に興味深い。生理活性発現の過程で、1、2はともに14-3-3タンパク質との会合を経る機構であることが示された。一方、14-3-3タンパク質はあらゆる真核生物に普遍的に発現し、細胞の分化や増殖に関するシグナル伝達経路を制御しているタンパクであるが、クロイツフェルト-ヤコブ病、エイズ脳症患者の脳脊髄液中の約8割に存在し、正常人のそれには見られない。14-3-3タンパク質と会合する1、2

は細胞内のシグナル伝達に参与していると考えられ、疾病解明のためのツールになることが期待され、国内外で注目されている。実際に、1 は急性骨髄性白血病細胞 HL-60 に対し分化誘導活性を示し、腫瘍の増殖を抑制することが明らかとなった。

さらに、1 とインターフェロン γ を併用すると、各種がん細胞のアポトーシスを誘導するため、1 は新規抗がん剤として注目を集めている。一方、コチレニン A(1)と類似の構造を有するフシコクシン A(2)は、分化誘導活性を示さない。現在、コチレニン A 生産菌が絶え、培養による供給が非常に困難であるため、人工合成による供給が切望されている。

構造的特徴として、1 は高度に官能基化された 5-8-5 員環構造 (青で示した部分) と多数の不斉中心、および糖鎖 (黒で示した部分) を有しており、合成化学的にも非常にチャレンジングなターゲットである。また、橋頭位の 2 つの二重結合により 3 環性骨格が剛直になっており、分子全体の柔軟性と生理活性との構造活性相関研究は興味深い。さらに、1 では 3 位が酸化されているのに対し、2 では 12 および 19 位が酸化されている (赤で示した部分)。これらの酸化部位の違いが生理活性に与える影響を構造活性相関研究により解明し、天然物を超える強力な活性を有する新規化合物を創製することは非常に興味深い。現在までのところ、1 の全合成は報告されていない。申請者は、複雑な構造を有する多くの天然有機化合物の全合成を世界に先駆けて達成した⁵⁻⁷⁾。そこで、応募者はこれまで蓄積した知識と経験を活かし、1 と 2 の生理活性の差異に関する分子機構解明も視野に入れ、1、2 の両方を効率的に合成可能な柔軟性のある合成ルートを開発し、生化学的研究のための量的供給を行おうと考え、研究に着手することとした。

2. 研究の目的

コチレニン A(1)は高度に官能基化された 5-8-5 員環構造を有するため、合成化学的手法による量的供給のためには効率的な合成ルートの開発が必要である。そこで、1 の 2 つの 5 員環をそれぞれ合成したのち、中央の 8 員環を立体選択的に構築しながら 2 つの 5 員環を連結する手法を立案した。本手法

は他の多環式化合物の合成にも容易に応用可能であると考えられ、6(7)-8-5あるいは5-8-6(7)員環などの骨格構築を行い、一般化の検討を行う。また一般化への展開とともに、1 のアグリコン部に糖鎖を導入し、1 の全合成を行う。全合成達成後は、1 の 16 位に蛍光発色基を導入した分子プローブを調製し、1 の生体内での動的観測を検討する。また、1 には水酸基、エーテル、糖鎖のある親水性部位と、炭化水素鎖が密集した疎水性部位が存在し、これらと 14-3-3 タンパク質との静電的相互作用により会合し、活性を発現していると考えられる。

そこで、親水性部位にさらに極性官能基を導入したものの、疎水性部位に水酸基を導入したものを合成するとともに、中央の 8 員環部の官能基の位置および立体異性体を合成し、これらの構造活性相関研究を行って、より強力な活性を有する化合物の創製をめざす。

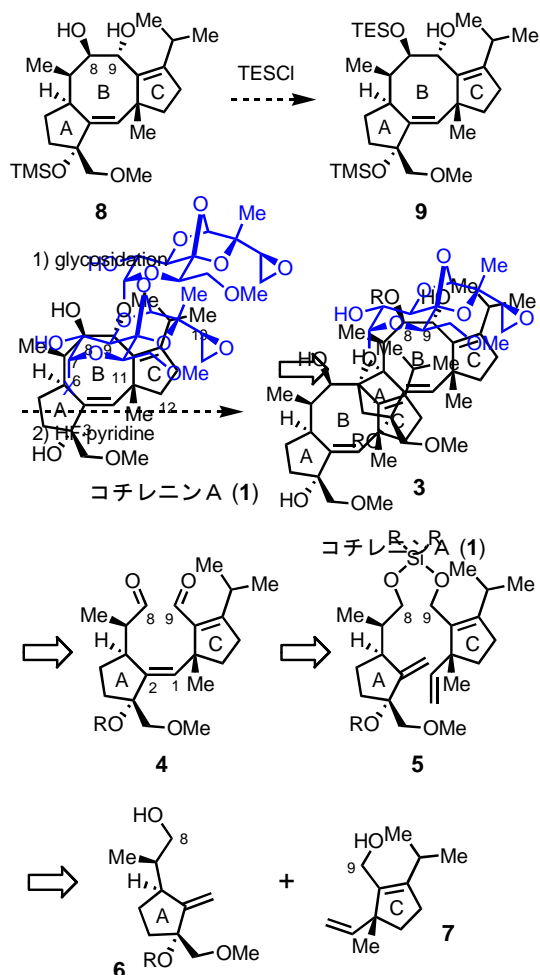
3. 研究の方法

コチレニン A(1)の逆合成計画を以下のように立案した。1 の糖鎖部位は合成の最終段階で導入することとし、アグリコン部 3 の 8、9 位はヨウ化サマリウムを用いたジアルデヒド 4 の分子内 McMurry カップリング反応でトランス選択的に構築する。4 の 1、2 位の二重結合は、1 の A 環部 6 と C 環部 7 をケイ素原子で連結させたジエン 5 の閉環オレフィンメタセシス反応により望む E 体のみを選択的に合成できると考えた。

コチレニン A(1)の全合成を達成するにあたり、逆合成計画に示した中員環構築法、すなわち 1) ケイ素原子による異なるアルコールの連結、2) ジエンの閉環オレフィンメタセシス反応、3) 分子内 McMurry カップリング反応による 8 員環の形成と 2 つの水酸基の立体化学制御、を収率良く進行させることができるかどうかを鍵となる。現在、中員環を有する天然有機化合物には興味深い生理活性を持つものが多く知られているが、本法を種々のヒドロキシアルケンのヘテロカップリングと続く中員環構築法に一般化できれば、これらの効率的合成法として広く適用可能な方法となり得る。

閉環オレフィンメタセシス反応と分子内 McMurry カップリング反応による中員環化合物構築法の一般化の検討と平行し、得られた知見をもとにコチレニン A(1)の全合成を

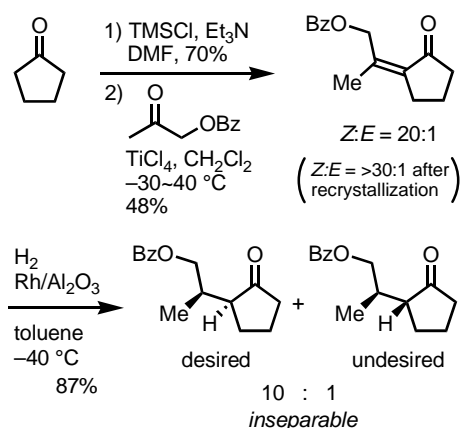
行う。すなわち、先の中員環構築法により合成できると考えられる8の8位を選択的に保護して9としたのち、グリコシル化と脱保護を行ってコチレニンA(1)の全合成を達成する。



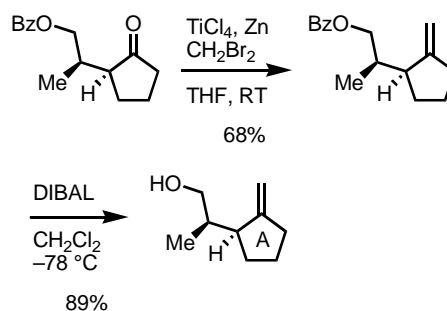
4. 研究成果

本方法論の有効性を確認するため、全合成に先立って、より単純な構造のモデル化合物の合成を行うこととした。実際の合成は、以下のようにおこなった。A環部モデルについては、シクロペンタノンを出発原料とし、シリルエノールエーテルに変換後、Mukaiyamaアルドール反応により望む立体化学を有するZ体を20:1の比で優先的に合成した。この混合物は、再結晶により、Z:E=>30:1の比率に向上させることができた。このエノンに対し、ロジウム-アルミナ触媒を用いる水素添加反応をおこなって、10:1の比で望むジ

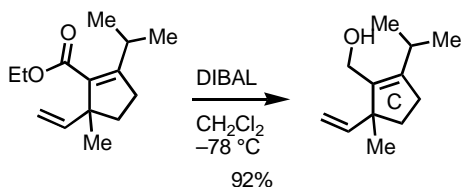
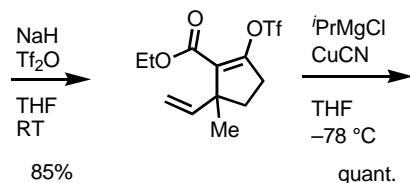
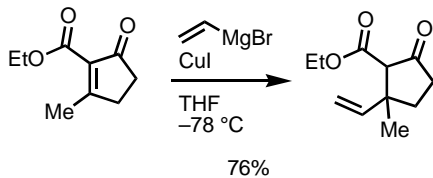
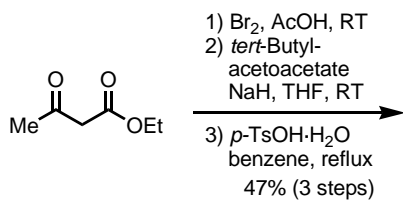
アステレオマーを得ることができた。



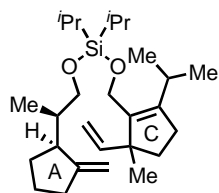
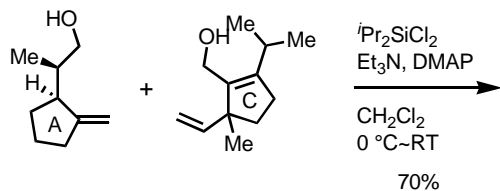
得られたケトンに対し、Takai 反応による二重結合の導入とベンズイル基の還元的除去をおこなって、A環部モデルを合成することに成功した。



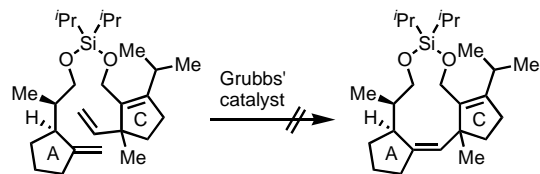
C環部については、以下のように合成をおこなった。アセト酢酸エチルを出発原料とし、臭素化とアセト酢酸エステルとのアルドール反応をおこなったのち、酸性条件下でのエステル基の除去により、3段階47%でシクロペンタノン骨格を合成した。続いて有機銅試薬の1,4-付加反応とトリフラート化ののち、イソプロピル基の導入とエステルの還元により、C環部を合成することに成功した。



得られたA、C環部をシリルエーテルで連結した。すなわち、A環部を等モル量のジクロロジイソプロピルシランと反応させたのち、小過剰量のC環部を加えて、A、C環部連結体を合成した。



続いて、B環部の3置換オレフィンを構築するために、閉環オレフィンメタセシス反応を試みたが、望む反応は進行しなかった。現在、他の手法を用いたB環部の構築を検討中である。



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)

[学会発表] (計 1件)

庄司 満・熊谷忠浩・澤野卓大・白方 稔・福田哲也・上田 実

「コチレニンAの全合成研究」日本化学会第88春季年会、平成20年3月26日、立教大学池袋キャンパス

6. 研究組織

(1) 研究代表者

庄司 満 (SHOJI MITSURU)

東北大学・大学院理学研究科・講師

研究者番号：30339139

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし