

平成 21 年 月 日現在

研究種目： 若手スタートアップ
 研究期間：2007～2008
 課題番号： 19890231
 研究課題名（和文） 抗腫瘍細胞性セスタテルペノイド（+）
 - ophiobolin A の不斉全合成研究
 研究課題名（英文） Studies on enantioselective total
 synthesis of (+)- ophiobolin A
 研究代表者
 野口 直義（NOGUCHI, Naoyoshi）
 早稲田大学・理工学術院・助手
 研究者番号：70454048

研究成果の概要：

前年度までに(+)-ophiobolin A が有するすべての不斉中心を効率的に導入することに成功しているため、本年度は本不斉全合成における最も解決困難な問題、8員環の構築を最重要課題とした。研究の結果、C5位2級水酸基の保護基である TBDPS 基の嵩高さが環化反応に大きく影響していることを見出し、保護基を嵩の小さい MOM 基へと変換した基質の閉環メタセシスを行うと、期待通り8員環環化成績体を得ることができ、C14位オキサスピロ環を含む5-8-5員環が縮環した(+)-ophiobolin A の4環式骨格の構築に世界で初めて成功した。今後は、アリル位の酸化による水酸基の導入、D環側鎖の伸長および脱保護、酸化の工程を経ることで、(+)-ophiobolin A の世界初の不斉全合成を達成することが強く期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,320,000	0	1,320,000
2008年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,670,000	405,000	3,075,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：選択的合成・反応、合成化学、有機化学、不斉合成

1. 研究開始当初の背景

ophiobolin 類の全合成は、岸らによる(+)-ophiobolin C に限られており、その他の研究グループによる類縁体の合成研究を含めても 1-oxaspiro[4.4]nonane 骨格を含む ophiobolin 類および類縁体の全合成は報告がない。研究代表者は、(+)-ophiobolin A がこれまでに合成が報告されていない

1-oxaspiro[4.4]nonane 骨格を含むこと、有用な生物活性を示し、構造活性相関を研究する意義があることから、(+)-ophiobolin A の世界初不斉全合成と構造活性相関研究に興味を持ち、研究を開始した。

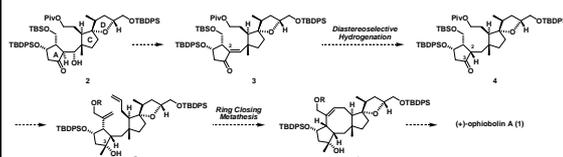
2. 研究の目的

(+)-ophiobolin A は 1958 年、石橋、中村らにより植物病原菌 *Ophiobolus Miyabeanus* の培養液から単離された初のセスタテルペノイドであり、現在までに多くの同族体・類縁体が報告されている。(+) - ophiobolin A の構造的特徴としてオキサスピロ環を含む 5-8-5 員環が縮環した特異な 4 環性骨格、および 3 つの不斉四級炭素を含む 8 つの不斉炭素を有することが挙げられ、有機合成上非常に興味深い化合物である。近年、(+)- ophiobolin A の生物活性として L1210 白血病細胞に対するアポトーシス活性 (*Pharm. Pharmacol. Commun.* **2000**, *6*, 427.)、様々なガン細胞に対する強い細胞毒性 (A-549, HT-29 and Mel-20 with $IC_{50}=25$ nM; P-335 with $IC_{50}=62.5$ nM; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 895.) が明らかにされ、構造活性相関、作用機序解明に興味を持たれているのみならず、医薬品のリード化合物としても注目を集めている。また、(+)- ophiobolin A の類縁体の合成研究に関しては多くの報告があるが、 ophiobolin 類に関しては、岸らによる (+)- ophiobolin C の全合成に限られている (*J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735.)。そこで本研究では、 ophiobolin 類の中で最も複雑な構造を有し、有用な生物活性を示す (+)- ophiobolin A の収束的かつ効率的な世界初の不斉全合成の達成とそれに基づく構造活性相関研究を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 平成 19 年度

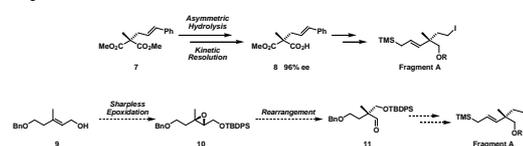
(+)- ophiobolin A(1) の全合成へ向け以下のような研究計画を設定した。まず、カップリング体 2 を脱水反応によりエノン 3 へと変換後、水素添加の条件最適化を検討し、C2 位不斉中心を高ジアステレオ選択的に構築する。3 の水素添加は、A 環上の 2 つの置換基による遮蔽効果により、ジアステレオ選択的に反応が進行し、所望の立体配置を有する生成物 4 が優先して得られると予想した。4 における C3 位の不斉中心構築についても、A 環上の 3 つの置換基による遮蔽効果を期待した。すなわち、4 に対するメチル基の付加は *si* 面から立体選択的に進行し、所望の立体配置を構築できると予想した。その後、4 は官能基変換を行い環化前駆体である 5 へと変換し、Grubbs 触媒を作用させることにより、エントロピー的な要因や渡環相互作用のために一般的に合成困難とされる八員環を閉環メタセシスにより構築することを検討する。続いて Wittig 反応により D 環部位への側鎖の導入を行い、脱保護、酸化により 1 の世界初不斉全合成達成を目指す。



なお、5 の OR 基が H の基質において第二世代 Grubbs 触媒による閉環を確認しており、5 の閉環も成功すると予想しているが、もし閉環メタセシスによる八員環構築が困難であった場合は、4 から官能基変換を行い、炭素鎖両末端にそれぞれアルキンとアルデヒドを有する基質へと誘導後、ヨウ化サマリウム等の低原子価金属試薬を用いた分子内還元的カップリング反応を検討する。あるいは、ケト-アルデヒド体に誘導し、pinacol カップリングによる八員環構築を検討する。

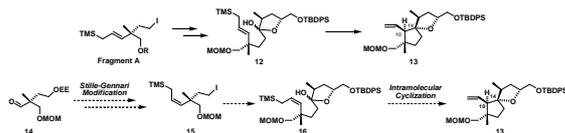
(2) 平成 19 年度後半-20 年度前半

(+)- ophiobolin A(1) の不斉全合成達成後、その合成ルートに基づく構造活性相関研究を展開する。そのためには、生物活性試験に必要な量を目安として狙った生成物を迅速に合成する必要がある。そこで、(+)- ophiobolin A(1) の不斉全合成を達成する目処がついた時点から、合成中間体の量的供給を念頭に入れ、より短工程かつ高立体選択的なフラグメント合成の検討を開始する。Fragment A の合成は 7 から総収率 56%、1 工程平均 96% と高収率であるが、15 工程を要するため、合成ルートの短縮化が解決すべき点である。そこで、*trans*-アリルアルコール 9 から Sharpless 不斉エポキシ化により高エナンチオ選択的に得られると考えられる 10 において、山本尚らの条件下 (*J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6431.)、Lewis 酸を用いたエポキシドの転位反応を行うことでアルデヒド 11 の合成を検討する。続く Horner-Wadsworth-Emmons 反応による側鎖の伸長、ヒドロホウ素化による水酸基の導入、生じる水酸基をヨウ素化することで短工程にて Fragment A を合成できると予想している。



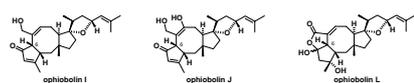
2 つ目の解決すべき問題点として、CD 環部位の構築における 12 の分子内環化反応の立体選択性の改善が挙げられる。現在、12 の分子内環化反応により所望の立体配置を有する 1-oxaspiro[4.4]nonane 骨格を一挙に構築することに成功しているものの、その立体選択性の低さ (45:25:27) から収率は中程度 (45%) にとどまっている。*trans* のアリルシラン 12 の分子内環化反応の遷移状態と実験結

果を照らし合わせて考察した結果、*cis* のアリルシラン **16** を用いた場合、望みの環化体を与える遷移状態においては、軌道の重なりが良く、また、立体障害も小さいため、所望の環化体が高ジアステレオ選択的に得られるであろう、と予想した。そこで、アルデヒド **14** を Still-Gennari 法を利用して *Z* の幾何配置を有する **15** へ誘導し、これを用いて合成した環化前駆体 **16** の分子内環化反応を検討する。**16** の環化反応においては、種々の Lewis 酸、および Brønsted 酸、各種溶媒、保護基等の検討により、反応条件を最適化する。



(3)平成 20 年度

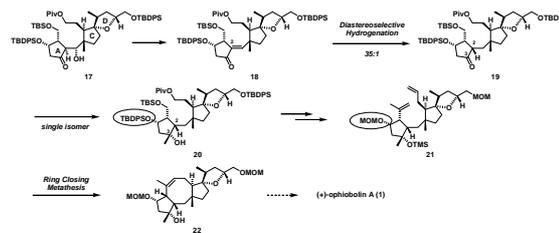
以上の合成ルートの改良、および反応条件の最適化とともに (+)-*ophiobolin A* (**1**) およびその中間体から数工程の構造変換を行い、オキサスピロ環を有する **1** の同属体である *ophiobolin I*, *J*, *L* の不斉全合成を行う。また、*ophiobolin* 類は C6-*epi* 体に強い細胞毒性を示すものが多いので (*Tetrahedron* **2004**, *60*,6015.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*,3081.), (+)-*ophiobolin A* および *I*, *J*, *L* の C6-*epi* 体の合成も行い、その際に得られた合成中間体も含めた構造活性相関研究を行う。構造活性相関研究の指針としては、腫瘍細胞に対する殺細胞活性を高める方向で誘導体合成を検討する。すなわち、生物活性試験の結果を誘導体合成にフィードバックし、構造改変を適宜行い、構造活性相関研究を推進する。



4. 研究成果

本研究の開始までに A 環および CD 環部の立体選択的構築法の確立、および両者をホウ素エノラートを經由するカップリングにより高収率かつ単一の異性体としてカップリング成績体を得ることに成功している。続く脱水反応は検討の結果、Burgess 試薬を用いた場合にのみ所望の成績体が高収率にて得られた。次いで、合成における問題点となる水素添加による C2 位不斉中心の構築を検討した。この際、A 環上の 2 つの置換基による遮蔽効果によりジアステレオ選択的水素添加が進行し、所望の立体配置を有する成績体得られると予想した。検討の結果、MeOH、THF 混合溶媒中、Raney Ni を触媒とすることで期待通り立体的に空いた面から反応が

進行し、高ジアステレオ選択的に所望の成績体を得ることに成功した。続くケトンに対するメチルリチウムの付加も同様に立体的に空いた面から進行し、単一の異性体として付加体を与え、ここに本天然物が有するすべての不斉中心の導入に成功した。合成することに成功した全ての不斉中心を有する共通中間体から数工程の変換を経て閉環メタセシス、 SmI_2 を用いた還元的カップリング、アシラジカルを用いた環化反応のための前駆体をそれぞれ合成し、種々検討を行ったが目的の環化体を得るには至らなかった。以上の実験結果を踏まえ、分子モデリングによる考察を行ったところ、反応点が存在する C6 位側鎖と同じ面に配向している C5 位 2 級水酸基の保護基である高い TBDPS 基の立体障害により反応面が遮蔽されており、そのために環化反応が進行しないことが予想された。そこで、C5 位 2 級水酸基の保護基を嵩の小さい MOM 基へと変換し、再度 SmI_2 を用いた還元的カップリング、アシラジカルを用いた環化反応を行ったところ両環化反応とも所望の環化体を得るには至らなかったものの、 SmI_2 を用いた還元的カップリングにおいては TBDPS 基で保護した基質とは異なり、反応点近傍に存在するスルホニル基の除去が確認され、C5 位 2 級水酸基の保護基による立体障害が反応点に影響を与えていることが示唆された。そこで C5 位 2 級水酸基が MOM 基で保護された閉環メタセシスのための前駆体を合成し、Hoveyda-Grubbs 触媒で処理したところ、良好な収率にて八員環化体得られ、**1** が構造上の特徴とする、C14 位オキサスピロ環を含む 5-8-5 員環が縮環した 4 環式骨格の構築に世界で初めて成功した。



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)

〔学会発表〕(計 2 件)

野口直義、抗腫瘍細胞性セスタテルペノイド (+)-*ophiobolin A* の不斉全合成研究、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月、横浜

野口直義、(+)-*ophiobolin A* の不斉全合成研究、第 91 回有機合成シンポジウム、2007 年 6 月、東京

6 . 研究組織

(1)研究代表者

野口 直義 (NOGUCHI, Naoyoshi)

早稲田大学・理工学術院・助手

研究者番号 : 70454048