

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：32613

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05462

研究課題名（和文）特異な化学構造と抗腫瘍活性を有する海産マクロライドの全合成研究

研究課題名（英文）Synthetic studies of marine macrolides with unique chemical structure and antitumor activity

研究代表者

南雲 紳史（Nagumo, Shinji）

工学院大学・先進工学部・教授

研究者番号：40246765

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：特異な化学構造と抗腫瘍活性を有する二種の海産天然物Arenicolide AとAplyronine Aの合成研究を行った。そのうちArenicolide Aに関しては、エポキシ不飽和エステル立体特異的アルコキシ置換反応と閉環メタセシスを繰り返し用いることで、26員環ラク톤を含む全炭素骨格の構築に成功した。Aplyronine Aに関しては、独自に開発したエポキシ不飽和エステルを基質とする4連続不斉中心構築反応を鍵工程としてC5-C20セグメントの合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

arenicolide Aの合成の中で、閉環メタセシスを繰り返し用いる新しい戦略を提示することができた。本研究は全合成には至っていないが、完全炭素骨格を構築できていることから、本合成経路が抗腫瘍活性増強に向けたarenicolide誘導体の構造活性相関研究に貢献するものと考えている。

また、独自に開発したエポキシ不飽和エステルからの4連続不斉中心構築反応が、Aplyronine Aの合成に応用されたことで、複雑な化合物の構築にも応用できることを示した。多連続不斉中心を有するマクロライド天然物などの合成において、今後大いに利用される可能性があると考えている。

研究成果の概要（英文）：This researcher carried out synthetic studies of two marine macrolides, arenicolide A and aplyronine A, having unique chemical structure and anti-tumor activity. Study on Arenicolide A Research on arenicolide A has been accomplished up to the synthesis of the whole carbon skeleton including 26-membered lactone. The synthesis was conducted based on the stereospecific alkoxy substitution reactions of epoxy unsaturated esters and ring-closing metathesis. As for Aplyronine A, the C5-C20 segment was synthesized based on our originally developed four consecutive asymmetric center constructing reaction using epoxy unsaturated ester as the key step.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

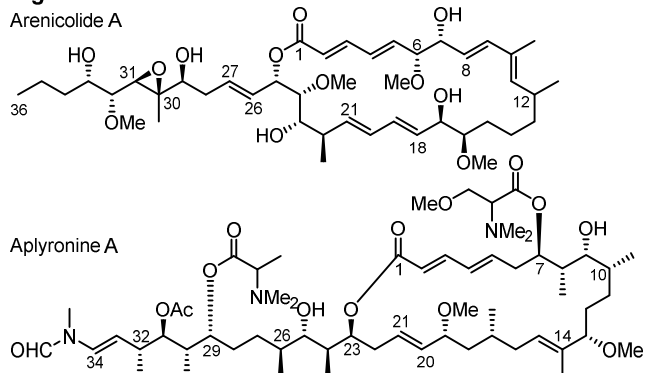
研究分野：有機合成化学

キーワード：Arenicolide A 全合成 エポキシ不飽和エステル アルコキシ置換反応 椎名エステル化

## 1. 研究開始当初の背景

近年、海洋由来でユニークな化学構造と生物活性を有する様々な天然物が発見されている。Arenicolide A は 2007 年に Fenical らが海洋放線菌 *Salinispora arenicola* から単離した 26 員環マクロライドであり、結腸癌細胞に対し中程度の抗腫瘍活性を示すが、その標的分子はわかっていない。14 個の不斉炭素と 3 カ所の共役ジエン構造を有しており、水酸基とメトキシ基が *syn* 配置で隣接した配列が 4 カ所ある。Fenical らは側鎖中のエポキシドの立体配置決定に至っていなかったが、その後、当研究室がエポキシドを含む側鎖セグメントを合成し、天然物の  $^1\text{H}$  NMR との比較から (30*R*,31*R*) と推定した。本化合物の全合成は未だ達成されていない。

Figure 1



## 2. 研究の目的

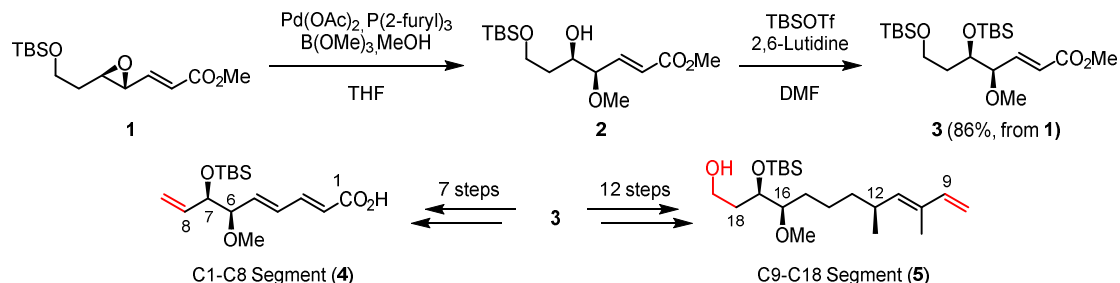
Arenicolide A の化学構造を大まかに眺めると、アメラシが産生し強力な抗腫瘍活性を有する Aplyronine A と類似している。お互いに大きなラクトン環を有しており、側鎖部の連続した炭素はいずれも 11 個である。また、共通して共役ジエノート構造を有する。Aplyronine A の全合成に成功した木越教授らは、その活性発現は 7 位のトリメチルセリンエステルがチューブリンを認識し、その重合を阻害することによると報告している。二つの天然物の類似した構造に着目すると、Arenicolide A の 7 位水酸基にトリメチルセリンを結合させたり、Aplyronine A の部分構造を組み入れたりすることで、抗腫瘍活性が増強した Arenicolide A 誘導体の創製が可能のように思える。本研究はその基盤研究として、Arenicolide A の世界発の全合成を目指すとともに、将来的に両天然物のハイブリッド誘導体を合成するために Aplyronine A の化学合成経路を独自に検討する。

## 3. 研究の方法

エポキシ不飽和エステルのアルコキシ置換反応を鍵工程として、Arenicolide A の 4 つのセグメントを合成する。Arenicolide A のラクトン環構築には、閉環メタセシス反応を繰り返し利用する独自のセグメント連結法を用いる。Aplyronine A の合成研究には、独自に開発した 4 連続不斉中心構築反応を鍵工程として用いる。

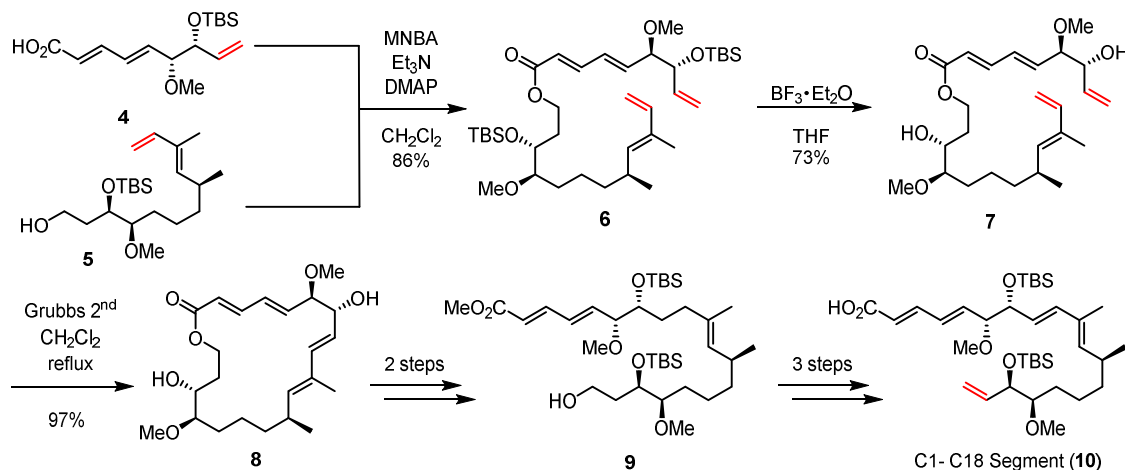
## 4. 研究成果

### 4 - 1 Arenicolide A の合成研究



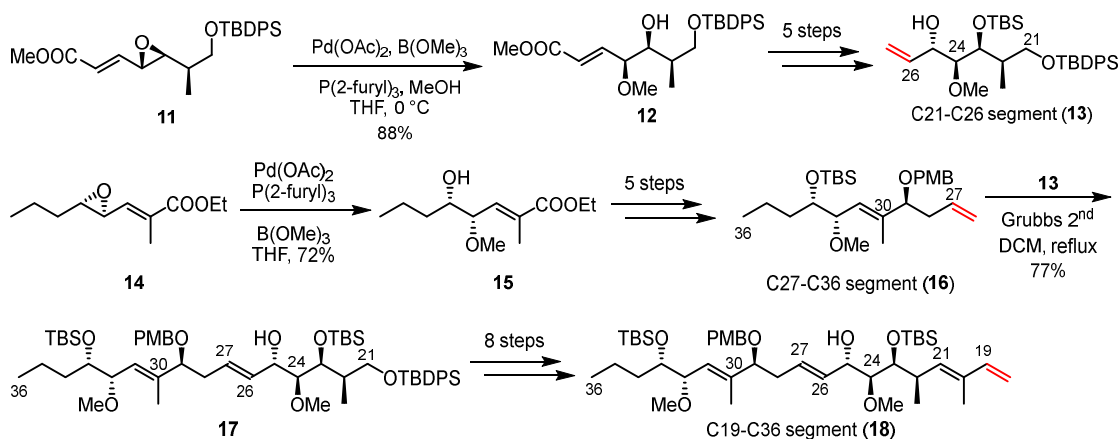
Scheme 1 Syntheses of C1-C8 and C9-C18 Segments

既知の方法で合成したエポキシ不飽和エステル **1** に対し、Pd 触媒と  $B(OMe)_3$  を用いてアルコキシ置換反応を行った (**Scheme 1**)。得られた **2** の水酸基をシリル保護して **3** とし、さらに7工程で C1-C8 セグメント **4** に変換した。また、**3** から 12 工程で C9-C18 セグメント **5** を合成した。二つのセグメントを合成できたので、それらの連結を検討した (**Scheme 2**)。カルボン酸 **4** とアルコール **5** の椎名エステル化を行い、得られた **6** の閉環メタセシス反応を試みたが進行しなかった。しかし、脱シリル化した **7** では、閉環メタセシス反応が進行し 97% の収率で 20 員環ラクトン **8** を生成した。続いて、ラクトンを開環して **9** とした後、閉環メタセシスに備えるために末端アルケンを構築して C1-C18 セグメント **10** を合成した。



**Scheme 2** Synthesis of C1-C18 Segment

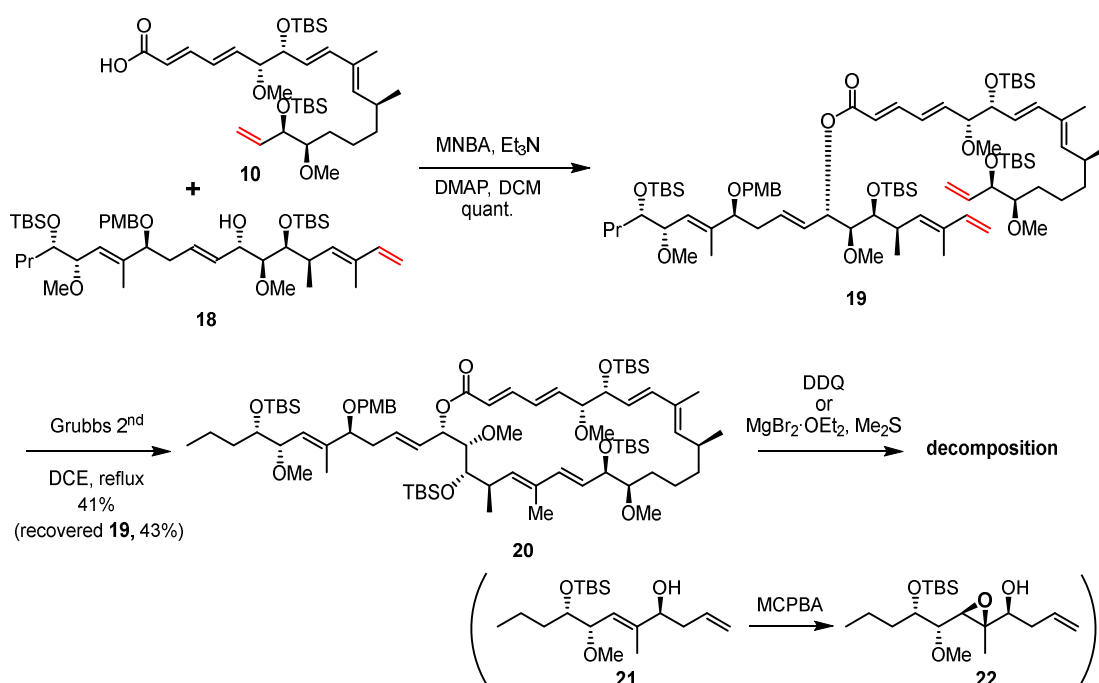
次に C19-C36 セグメントの合成を検討した。Roche エステルから 8 工程で **11** を合成し、立体特異的アルコキシ置換反応を行った (**Scheme 3**)。良好な収率で **12** を得ることができたので、さらに 5 工程を経て C21-C26 セグメント **13** へ導いた。一方、**14** のアルコキシ置換反応で得られた **15** から 5 工程で C27-C36 セグメント **16** を合成した。当初はこれら二つの部位の連結も閉環メタセシスで行う計画であった。しかし、そのための基質合成を検討した際、様々な困難に直面したため、一旦分子間メタセシスで行うことにした。第二世代 Grubbs 触媒を用いて **16** と **13** のクロスメタセシスを行ったところ、ホモカップリング体も生成したが、77% の収率で **17** を得ることができた。最後に、21 位側に共役ジエンを構築し C19-C36 セグメント **18** を合成した。



**Scheme 3** Synthesis of C19-C36 Segment

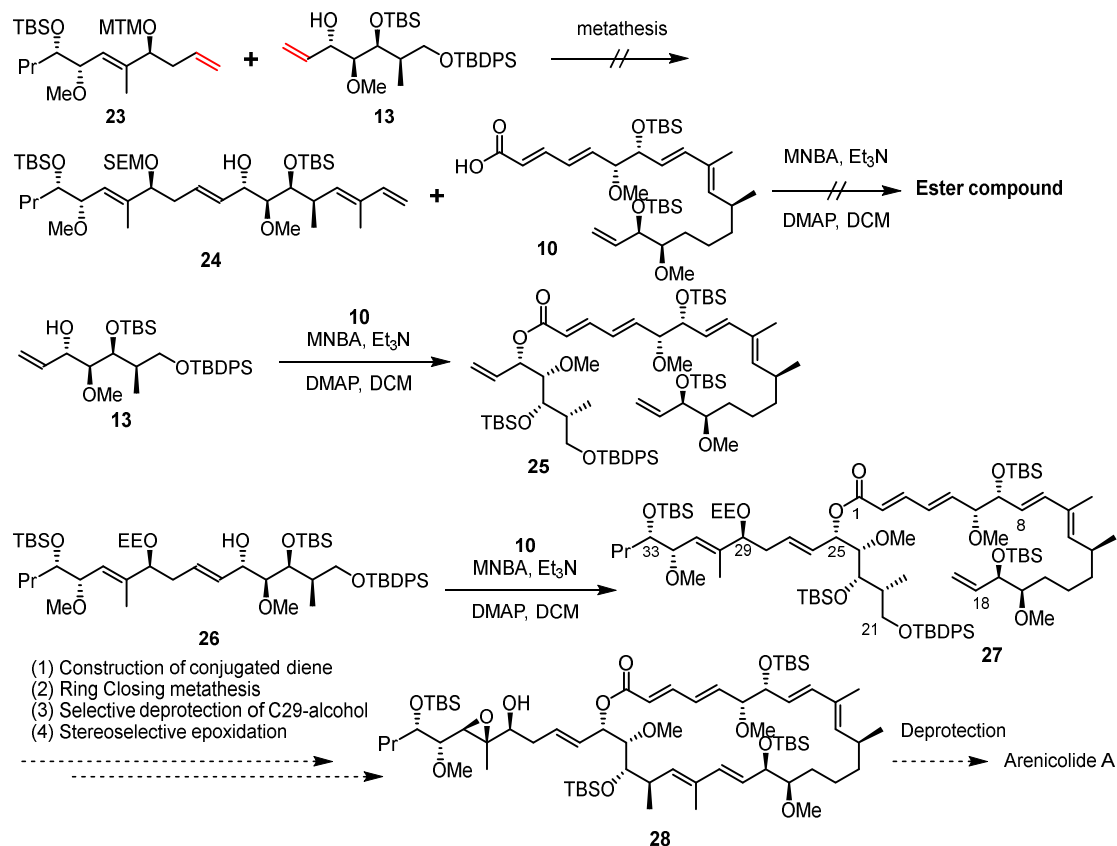
Arenicolide A の二つのセグメントを合成できたので、それらを連結して 26 員環ラクトンを構築した (**Scheme 4**)。椎名試薬を用いて **10** と **18** のエステル化を行い、生成した **19** の閉環メタセシス反応を行ったところ、41% の収率で所望の **20** を得ることができた。全炭素骨格を構築

することができたので、残る課題は、(1)側鎖部の PMB 基の選択的除去、(2)生じたアリルアルコールの立体選択的エポキシ化、(3)全ての水酸基の脱保護だけとなった。20 からの合成を進める前に、モデル実験としてアリルアルコール 21 の MCPBA 酸化を行なった。その結果、位置および立体選択的にエポキシ化が進行し、望む立体化学を有する 22 が生成した。アリルアルコールのエポキシ化が所望の立体選択性で進むことがわかったので、DDQ を用いて 20 の PMB 基除去を検討した。その結果、複雑な混合物となって目的の化合物は得られなかった。論文調査をすると、共役ジエンを複数有する天然物の合成研究で、PMB 基の除去に DDQ や CAN を用いると分解するという報告があった。その合成研究では、 $MgBr_2 \cdot OEt_2 / Me_2S$  の条件を用いることで解決に至っていたので、この条件で化合物 20 の脱保護を試みた。しかし、この場合にも複雑な反応結果となった。



**Scheme 4** Construction of 26-Membered Lactone

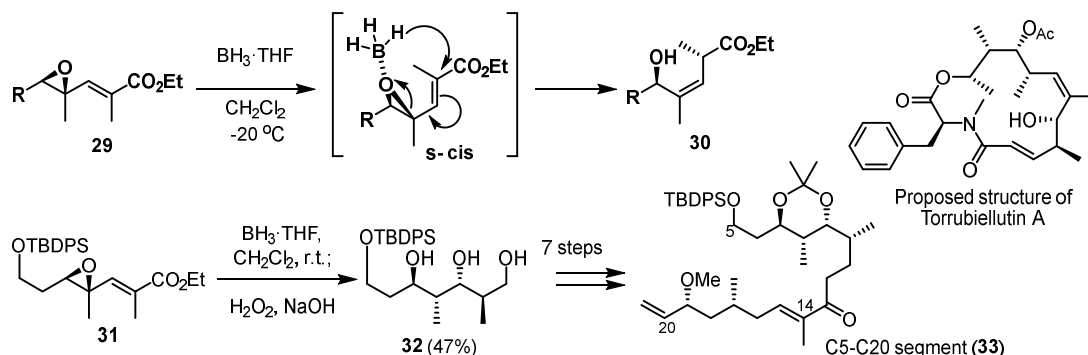
この状況を打開するために、29 位水酸基としてより適した保護基を探索することにした (Scheme 5)。最初に MTM (methylthiomethyl) を試した。MTM エーテル 23 を合成し、種々の触媒を用いてメタセシスを検討したが、いずれの場合も進行しなかった。イオウ原子が触媒毒として作用したためと考えられる。次に SEM (Silyloxyethyl) を検討した。この場合はメタセシスが進行して 24 を得たが、予期に反し 10 との椎名エステル化が進行しなかった。DCC や山口法も検討したがエステル化は進まなかった。その原因を確かめるべく、種々のモデル化合物を用いてエステル化を検討したところ、13 は容易に 15 と反応しエステル 25 を生成することがわかった。さらに、EE (ethoxyethyl) を保護基とした 26 の椎名エステル化にも成功した。今後は得られた 27 に共役ジエンを導入後、閉環メタセシス、EE 基の選択的除去、29 位水酸基の立体選択的エポキシ化により 28 を合成し、最後に全ての脱保護を行うことで Arenicolide A の合成を完成する予定である。ここでは詳細を述べることはできなかったが、至るところで様々な課題に直面した。最後のエステル化の検討では、かなりの工程が進んだ段階ということもあり、少量の中間体をさらに小分けして幾つもの反応を検討しなければならなかった。しかし、こうして多くのネガティブ・データが蓄積したことにより、今後の進め方に見通しがつくようになってきた。数年のうちに全合成を完成するべく、現在様々な検討を行っている。



**Scheme 5** Several Trial Toward the Completion of Total Synthesis

#### 4 - 2 Aplyronine A の合成研究

当研究室は以前、エポキシ不飽和エステルの  $Z$ - 選択的  $S_N2'$  反応を見出した。低温下で  $BH_3 \cdot THF$  錯体を **29** に作用させると、 $S$ -*cis* 遷移状態を經由して協奏的な  $S_N2'$  反応が進行し **30** を良好な収率で与える。また、本反応を鍵工程として *Torrubiella luteorostrata* が産生する torrubiellutin C の提唱構造を合成することに成功した。この合成により提唱構造に誤りがあることがわかり *Tetrahedron Letters* 誌に報告した。その後、この反応を室温下で行い  $BH_3 \cdot THF$  錯体を過剰に用いれば、 $S_N2'$  反応の後にヒドロホウ素化が進み、1段階で4連続不斉中心を有する化合物を合成できるのではないかと考えた。そこで市販の化合物から7段階で **31** を合成し、室温下、過剰の  $BH_3 \cdot THF$  錯体を作用させた。その結果、47%の収率で4連続不斉中心を有するトリオール **32** が生成した。これは一見中程度の収率に見えるが、従来の方法で、類似のエポキシ不飽和エステルからトリオールを合成しようとする非常に多くの工程を要するため、実践的な合成反応であると考えている。その立体化学は Aplyronine A の 7-10 位と一致していたので、Aplyronine A の全合成を目指し **32** からのさらなる合成変換を検討している。現在までに C5-C20 位に相当する **33** まで合成を進めることができた。



**Scheme 6** Construction of 26-Membered Lactone

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Murokawa Shunsuke, Suzuki Yuji, Yasui Eiko, Nagumo Shinji	4. 巻 114
2. 論文標題 Total synthesis of the proposed structure of torrubiellutin C	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154253 ~ 154253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.154253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murokawa Shunsuke, Furukawa Koki, Kawano Yoshinori, Nihei Tsukasa, Suzuki Yuji, Yasui Eiko, Nagumo Shinji	4. 巻 17
2. 論文標題 Reductive SN2' Reaction of Epoxydienoate with Borane and its Application to the Synthesis and Structural Revision of an Antitumor Active Torrubiellutin Analogue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 e202200650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202200650	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清水 大、室川 俊介、高取 和彦、安井 英子、南雲 紳史
2. 発表標題 トルビエルチンCの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 南雲紳史
2. 発表標題 独自の反応を用いたマクロライド系天然物の全合成研究
3. 学会等名 第 83 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 榎本りか、犬飼基文、小川良太、矢野楓、土屋海、安井英子、南雲紳史
2. 発表標題 非芳香族アルデヒドの5員環選択的プリンス環化を起点とする各種カスケード環化反応
3. 学会等名 第66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 2022年

1. 発表者名 平尾玲生、川野嘉 矩、安井英子、南雲紳史
2. 発表標題 閉環メタセシスを利用したArenicolide A の骨格合成
3. 学会等名 第82回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 室川俊介、高取和彦、安井英子、南雲紳史
2. 発表標題 トルビエルチン誘導体の合成研究
3. 学会等名 第65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 2021年

1. 発表者名 吉田 滉基、高橋 紳悟、安井 英子、南雲 紳史
2. 発表標題 4連続不斉中心ワンポット構築反応を利用したアプリロニンのセグメント合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平尾 玲生、川野 嘉矩、安井 英子、南雲 紳史
2. 発表標題 Arenicolide類の骨格合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野楓、 安井英子、南雲紳史
2. 発表標題 5員環選択的プリンス反応を起点とするカスケード環化反応を用いた含窒素化合物の合成
3. 学会等名 第64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 2020年

1. 発表者名 矢野楓、 津野史華、安井英子、南雲紳史
2. 発表標題 5員環選択的プリンス反応とアザ環化からなる新規カスケード環化反応
3. 学会等名 第80回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川良太、坂田優希、安井英子、南雲紳史
2. 発表標題 5員環選択的プリンス環化からはじまるカスケード反応
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------