

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15960

研究課題名(和文) マレイミド天然物の収束的な合成法の開発と応用

研究課題名(英文) Development and application of a convergent synthetic method for maleimide natural products

研究代表者

成田 紘一 (Narita, Koichi)

東北医科薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：20584460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん活性を有する天然物であるオキサレイミド I のマレイミドセグメントを合成した。マレイミドセグメントに対し、ヨウ化サマリウムを作用させることでアルデヒドとのカップリング反応、続くフェニルチオ基の脱離反応が連続的に進行することを見出し、マレイミドの収束的な合成法を開発することに成功した。さらに、マレイミド窒素の保護基についても検討を行った。求核剤に対し高い反応性を示すため脱保護が困難なアシルマレイミド構造を有する化合物においても脱保護可能な保護基を見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然有機化合物は新たな創薬シードとして重要であるが、天然資源に依存するだけでは新たな医薬品を開発することは困難である。そこで、量的供給や誘導体化を可能とする天然物の全合成研究が創薬研究に果たす役割は大きい。本研究では抗がん活性を有するマレイミド天然物オキサレイミド I に着目して全合成研究を行った。本研究からマレイミドをアルデヒドと収束的に連結する独自の合成戦略を確立できた。アシルマレイミドを特徴とした化合物の合成が容易となり、医薬品シードとしての有用性が明らかになることで創薬研究の活性化に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：The maleimide segment of Oxaleimide I, a natural product with anticancer activity, was synthesized. It was discovered that the coupling reaction of the maleimide segment with aldehyde, followed by the elimination of the phenylthio group, proceeds continuously by employing samarium iodide. As a result, a successful convergent method for the synthesis of maleimide compounds was developed. Furthermore, the protecting group of the maleimide nitrogen was also investigated. A deprotectable protecting group was identified for acylmaleimide compounds, which are known for their high reactivity with nucleophiles and present challenges in deprotection.

研究分野：有機合成化学

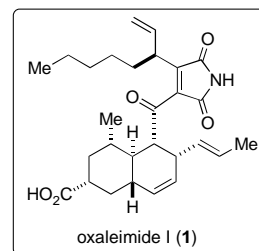
キーワード：オキサレイミド I マレイミド ヨウ化サマリウム 天然物合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物は自然界に隠された薬の設計図である。近年では分析機器の進歩により極めて微量な成分でも構造決定可能になったことやゲノムマイニングといった新たな手法が発展してきたことにより、これまでの技術では発見することが困難であった天然物が数多く発見され、創薬資源として大きな期待が寄せられている。しかし、天然資源からの量的供給は往々にして困難であることに加え、天然物を医薬品として実用化するためには吸収、分布、代謝、排泄、毒性 (ADMET) といった薬物動態を兼ね備えた分子へと進化させる必要がある。さらに、これら天然物は時として人類が思いつかない複雑な化学構造を有していることから、多くの天然有機化合物は創薬シードとしての可能性を十分に評価されていない。従って、「天然有機化合物を医薬品として実用化する」という目標を達成するためには、革新的な分子変換反応や斬新な合成ルートの開発を伴った全合成研究が必要不可欠であり、創薬研究の根幹をなす重要な研究である。

マレイミドを有する天然物は珍しい化合物群である。特に、真菌の産生する微量成分として発見された、抗がん活性を示すオキサレイミド I (1) のように不斉炭素を有する側鎖を持つものは極めて珍しく、新たな創薬シードとしての可能性を秘めている。しかし、マレイミド化合物の合成法は限られた方法論が知られているのみであり、1 のような化合物の合成に適用可能な合成戦略は確立されていない。従って、オキサレイミド I (1) が新たな医薬品のシード化合物と成り得るかどうかは未解明なままであるのが現状である。

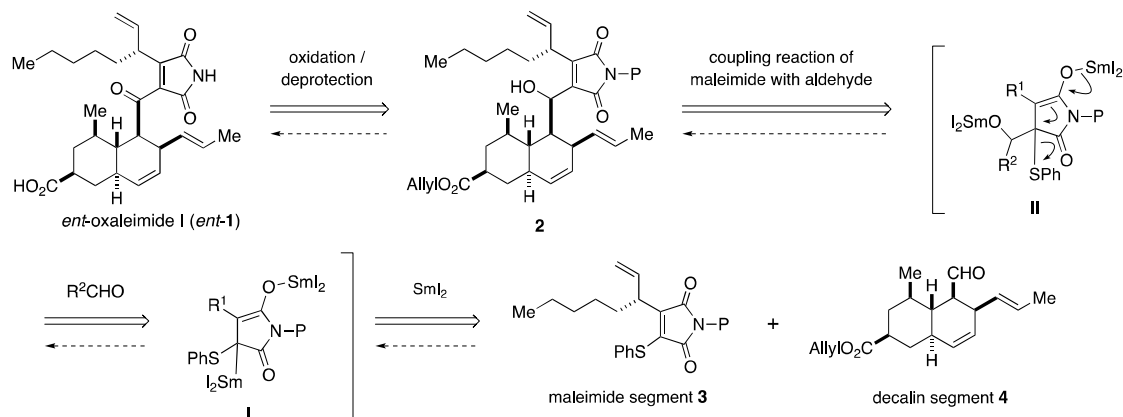


2. 研究の目的

本研究の目的は未だ詳細な生物活性評価がなされていないオキサレイミド I (1) の合成法を確立し、天然物のみならず類縁物質の創製も可能とするような実践的な合成方法論を開発することである。具体的には、マレイミドセグメントを求核剤として利用し、デカリンセグメントと収束的に連結する従来にはない独自の方法論に基づいた合成経路を確立することで、マレイミド天然物から創薬リードを見出すことを目指す。元来、求電子的な性質を有するマレイミドを求核剤として利用する方法はこれまでに前例が無い。しかし、このような方法論が実現できればオキサレイミド I (1) のマレイミド側鎖部の長さやの不斉炭素の異なる類縁物質の創製が容易になり、これらが生物活性に与える影響を容易に評価できるようになる。このことから、マレイミド天然物の創薬資源としての有用性を明らかにすることができると期待される。

3. 研究の方法

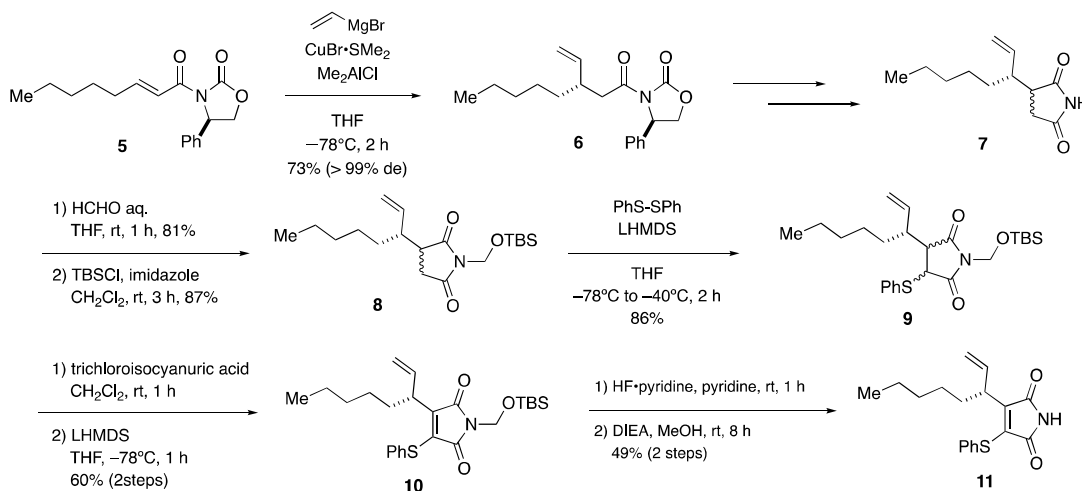
マレイミドセグメント 3 とデカリン環セグメント 4 を収束的に連結させる手法を確立し、オキサレイミド I (1) の全合成経路を確立することを目的に研究を行う (Scheme 1)。具体的には申請者が独自に見出したフェニルチオ基を脱離基としたマレイミド求核剤とアルデヒドとの反応を利用する。すなわち、フェニルチオ基を有するマレイミドセグメント 3 をヨウ化サマリウムで処理することで生じるサマリウムエノラート I に対し、アルデヒドが反応することで生じる付加体 II からフェニルチオ基の脱離反応が生じることでマレイミド構造を損なうことなく、両セグメントの連結が可能であると考えた。また、オキサレイミド I (1) のマレイミド二重結合部位は3つのカルボニル基と共役していることから反応性が非常に高いと予測される。従って、本カップリング反応に適用可能な保護基の選定および脱保護条件を見極め、マレイミド天然物の合成に適した保護基を見出すことについても検討する。



Scheme 1. オキサレイミド I (1) の合成計画

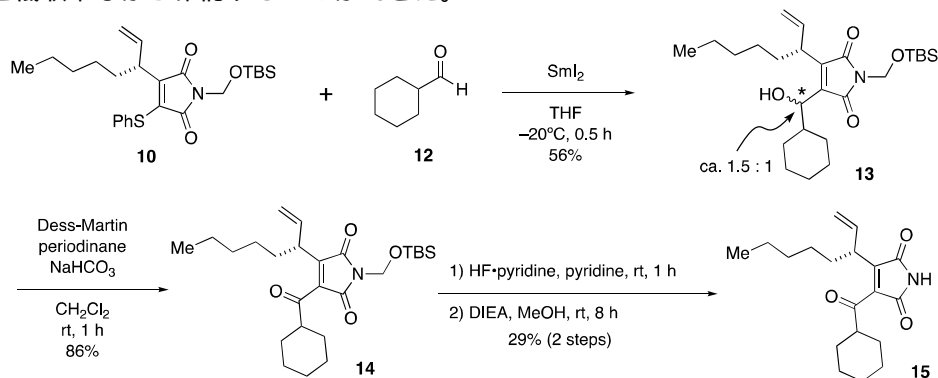
4. 研究成果

合成計画に従い、はじめにマレイミドセグメントの合成を行った (Scheme 2)。市販の *trans*-2-オクテン酸に Evans の不斉補助基を導入した **5** に対する不斉 Michael 反応によりビニル基を高立体選択的に導入した。次いで数工程を経てスクシンイミド **7** を合成した。その後、スクシンイミドの窒素を保護するため、化合物 **7** をホルマリンで処理したのち、生じたヒドロキシ基を TBS 基で保護することで TBS オキシメチル体 **8** を得た。マレイミド構造の構築についてはフェニルチオ基を足がかりとした Pummerer 転位を利用した。すなわち、化合物 **8** を LHMDS で処理し、生じたエノラートに対しジフェニルジスルフィドを作用させることでフェニルチオ基を導入した後、トリクロロイソシアヌル酸で処理することで Pummerer 転位を進行させ、続く塩基処理によりマレイミド **10** へと変換することができた。この段階で **10** の TBS オキシメチル基の除去について予備的な検討を行った。その結果、フッ化水素ピリジンで処理したのち、メタノール溶媒中 DIEA を作用させることで脱保護体 **11** が中程度の収率で得られることを確認した。



Scheme 2. マレイミドセグメント **11** の合成

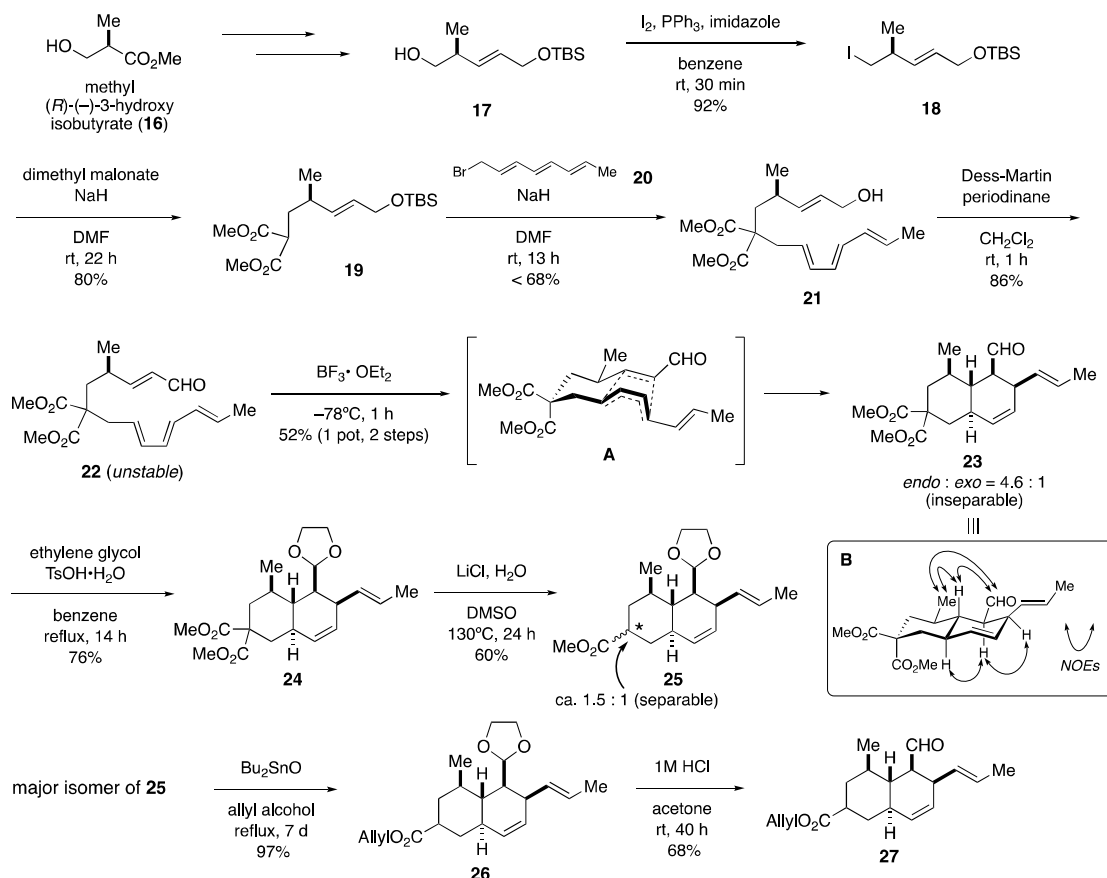
マレイミドセグメント **10** を得ることができたので、鍵反応であるアルデヒドとのカップリング反応について検討を行った。モデル基質として市販のシクロヘキサンカルボキシアレヒド (**12**) を用い、ヨウ化サマリウム の当量、反応温度や添加剤について種々検討を行った。その結果、**10** および **12** の混合物に対し、 -20°C にてヨウ化サマリウムを作用させたところ、収率 56% で目的のカップリング体 **13** を得ることができた。次いで、**13** の 2 級水酸基を Dess-Martin 酸化することでアシルマレイミド **14** とした。化合物 **14** のマレイミド窒素の保護基の除去では、アシルマレイミド構造の不安定さに起因して基質の分解反応を伴ったものの、脱保護体 **15** の生成を低収率ながら確認することができた。



Scheme 3. モデル化合物での検討

マレイミドセグメントとアルデヒドのカップリング反応に成功するとともに、もう 1 つの課題であったマレイミド窒素の保護基の選定および脱保護条件についても一定の目処が立ったことから、デカリンセグメントの合成に着手し、オキサレイミド **1** の全合成達成に向けて検討を進めることにした (Scheme 4)。市販の (*R*)-(-)-3-ヒドロキシイソ酪酸メチル (**16**) から合成されるアルコール **17** をアッペル反応に付すことでヨウ素体 **18** を合成した。次いで、マロン酸ジエチルおよび臭化アルキル **20** との連結を経てアリルアルコール **21** へと導いた。本化合物の Dess-Martin 酸化を経て得られるアルデヒド **19** は不安定であったため、TLC を用いて **21** の消失を確認した後、反応容器を -78°C へと冷却後、ルイス酸として三フッ化ホウ素時エチルエーテル錯体を作用させることによりワンポットで分子内 Diels-Alder 反応を進行させた。そ

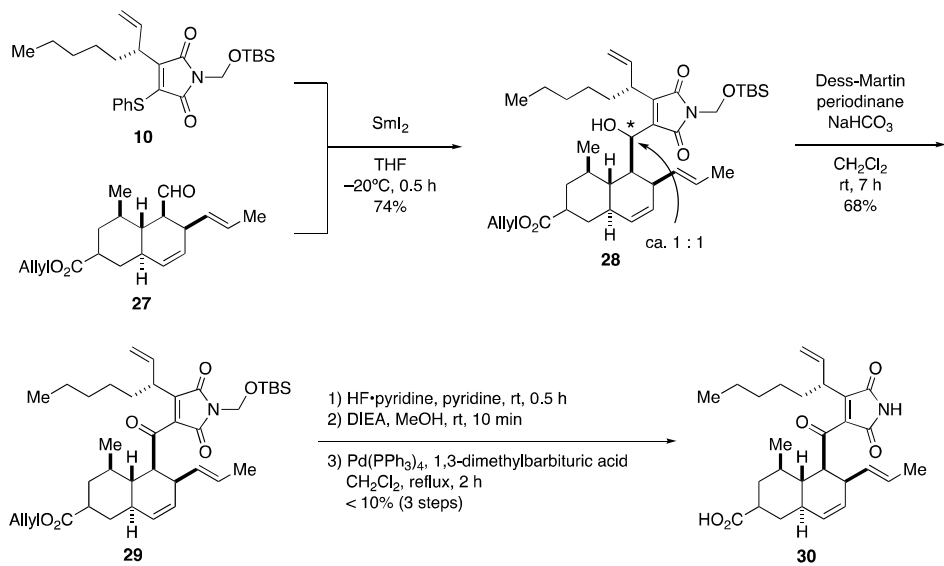
の結果、目的の環化体 **23** を収率 52% (*endo* : *exo* = 4.6:1) で得ることができた。本反応では遷移状態 **A** を優先的に経路することで *endo* 選択的に反応が進行したものと考えている。また、環化体 **23** の立体化学については **B** で示す NOE 相関が観測されたことから、**23** で示す立体配置を有しているものと推測している。化合物 **23** のホルミル基をアセタール基で保護した後、Krapcho 脱炭酸反応によりメトキシカルボニル基を除去した。生じた生成物 **25** は 1.5:1 のジアステレオマー混合物であったが両者は分離可能であった。生成物の立体化学の決定が困難であったため、**25** の主生成物を用いてその後の検討を行うことにした。主生成物のメチルエステルをアリルエステルへと変換後、アセタール基の除去を行うことでアルデヒド体 **27** へと導いた。



Scheme 4. デカリンセグメントの合成

合成したアルデヒド体 **27** およびマレイミドセグメント **10** を用いたカップリング反応について検討を行った (Scheme 5)。モデル基質での反応条件を基にカップリング反応を試みたが、アルデヒド基近傍の立体障害に起因して、低収率でカップリング体 **28** が得られるのみであった。マレイミドセグメントの当量を増やすことにより、収率は 74% まで向上したものの、カップリング反応の効率性という観点からは課題が残るものであった。しかし、まずは合成ルートの確立を目指して合成をさらに進めることとした。カップリング体 **28** を Dess-Martin 酸化によりケトン体 **29** へと変換した。マレイミド窒素の脱保護を行った後、アリル基の除去を行うことで脱保護体 **30** の生成を確認することができた。しかし、**30** の 1H NMR データは天然物のものと一致しなかった。現在、**25** のマイナー生成物を用いた合成を進めるとともに各反応工程における生成物の構造を確認している。今後は、*ent*-オキサレイミド **1** の合成を達成するとともに鍵反応であるヨウ化サマリウムを用いたカップリング反応についてさらに検討を行い、収率の改善、基質一般性について明らかにしていきたいと考えている。

本研究における副次的な成果として、細胞毒性を示すアルキルヒドロキノンであるピオラセオイド **A** および **C** の簡便合成法の確立、スクアレン合成酵素阻害剤であるピサボスクアール類の光学活性なヘキサヒドロベンゾフロピラン骨格の合成、抗トリパノソーマ活性有する 2,5-ジフェニルオキサゾール類の合成を達成し、それぞれ論文発表を行った。



Scheme 5. *ent*-オキサレイミド I の合成についての検討

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koichi Narita	4. 巻 142
2. 論文標題 Synthetic Study on Bicyclic Depsipeptides Containing an Intramolecular Disulfide Bond	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Yakugaku zasshi	6. 最初と最後の頁 917-926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/yakushi.22-00091	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 Takaaki Kamishima, Masato Suzuki, Koichi Narita, Yoshitaka Koseki, Toshiyuki Nonaka, Hirotaka Nakatsuji, Hideo Hattori, Hitoshi Kasai	4. 巻 12
2. 論文標題 Total synthesis and antimicrobial evaluation of (+)-hygrophorone B12 and its analogues.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 7471
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-11608-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Koichi Narita, Shotaro Yoshida, Hiroka Satoh, Kazuhiro Watanabe, Yuichi Yoshimura	4. 巻 119
2. 論文標題 Synthetic route for optically active tetracyclic hexahydrobenzofurobenzopyran skeleton of bisabosquals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132871
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2022.132871	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 Narita Koichi, Suganuma Keisuke, Murata Toshihiro, Kondo Ryutaro, Satoh Hiroka, Watanabe Kazuhiro, Sasaki Kenroh, Inoue Noboru, Yoshimura Yuichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Synthesis and evaluation of trypanocidal activity of derivatives of naturally occurring 2,5-diphenyloxazoles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116253 ~ 116253
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmc.2021.116253	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 Narita Koichi, Kimura Ryuhei, Satoh Hiroka, Watanabe Kazuhiro, Yoshimura Yuichi	4. 巻 69
2. 論文標題 Concise Syntheses of Violaceoids A and C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 232 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00816	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 成田 紘一
2. 発表標題 ヘキサヒドロジベンゾフランを特徴とする天然物の全合成研究
3. 学会等名 第20回化学系若手研究者セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤廣河、保坂 猛成、成田 紘一、渡邊一弘、吉村祐一
2. 発表標題 Schenk エン反応を用いたフェルギニン A および B の全合成
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成田 紘一、佐藤廣河、渡邊一弘、吉村祐一
2. 発表標題 マレイミド天然物 オキサレイミド I の全合成研究
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 小野寺のどか、佐藤陸、今泉晴喜、佐藤廣河、成田紘一、吉村祐一、渡邊一弘
2. 発表標題 銀 (I) イオンによる新規ピペリジン環構築法の開発
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 成田紘一
2. 発表標題 分子内にジスルフィド結合を含む環状デブシペプチド類の全合成研究
3. 学会等名 第 43 回東北薬学セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成田紘一
2. 発表標題 安全性の高いトリパノソーマ症新規治療薬の開発を目指したモンゴル国薬用植物由来 2,5-ジフェニルオキサゾール誘導体の合成と活性評価
3. 学会等名 帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究成果報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤廣河、保坂 猛成、成田紘一、渡邊一弘、吉村祐一
2. 発表標題 Schenk エン反応を用いたフェルギネン A および B の全合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊一弘、佐藤 陸、佐藤廣河、成田紘一、吉村祐一
2. 発表標題 銀 (I) イオンによる新規ピペリジン環構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成田紘一、菅沼啓輔、村田 敏拓、近藤龍太郎、佐藤廣河、渡邊一弘、佐々木健郎、井上 昇、吉村祐一
2. 発表標題 天然由来の 2, 5-ジフェニルオキサゾール誘導体の合成と抗トリパノソーマ活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤廣河、成田紘一、吉村祐一、渡邊一弘
2. 発表標題 抗がん活性を有する 9-デオキシキセニアラクトール C の合成研究
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 分銅和香、佐藤廣河、成田紘一、吉村祐一、渡邊一弘
2. 発表標題 抗原虫活性を有するクリスタキセニシン A の全合成研究
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木里菜、佐藤廣河、成田紘一、吉村祐一、渡邊一弘
2. 発表標題 抗炎症作用を有するメロテルペン誘導体クリソゲンエステルの合成研究
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤廣河、成田紘一、吉村祐一、渡邊一弘
2. 発表標題 抗がん活性を有する 9-デオキシキセニアラクトール C の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020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