

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21880012

研究課題名（和文） 抗菌及び抗がん活性を有するアルキベマイシン類の
全合成と構造活性相関研究課題名（英文） Synthetic and SAR studies of alchivemycin,
novel antibacterial and antitumor polyketide

研究代表者

榎本 賢 (ENOMOTO MASARU)

東北大学・大学院農学研究科・助教

研究者番号：90546342

研究成果の概要（和文）：極めて特異な構造を有する新規抗菌及び抗カビ活性物質アルキベマイシン類の合成研究を行い、これまでに前例のないテトラヒドロ-1,2-オキサジン-3,5-ジオン構造（分子中央部）モデル化合物の合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：Alchivemycins possessing unprecedented framework exhibit antibacterial and antitumor activities. A model compound of alchivemycin core, unprecedented tetrahydro-1,2-oxazine-3,5-dione moiety, has been synthesized.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,150,000	345,000	1,495,000
2010年度	980,000	294,000	1,274,000
総計	2,130,000	639,000	2,769,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産科学・生物有機化学

キーワード：有機合成化学，天然物化学，全合成，alchivemycin, tetrahydro-1,2-oxazine-3,5-dione,

1. 研究開始当初の背景

20世紀初頭のFlemingによるpenicillinの発見に代表されるように、天然物化学はこれまで生命科学の発展に貢献してきたが、ケミカルバイオロジーに代表される様な新学問領域の創成に伴い、その重要性が再び注目されるに至っている。一方、生物学的な側面だけでなく、有機合成化学の領域においても、天然物化学は大きな影響を及ぼしてきた。例えば、生物はしばしば人知を越えた複雑な構造の化合物を作り出すが、それらの合成に挑む際には既存の方法では不十分なことがあり、それに伴って新反応の開発が促されてきたという事実がある。以上のように、天然物化学は生物学、有機化学、薬学、医学などにまたがる学際領域において重要な役割を果

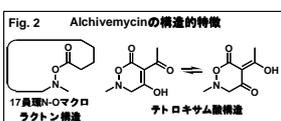
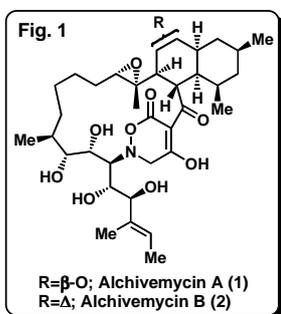
たしてきた。このような学術的背景のもと、申請者はこれまで特異な複素環構造を有する生物活性天然有機化合物の合成研究とその合成中間体ならびに類縁体の活性評価を行ってきた。本申請では、これまでに前例のない複素環構造を有し、がん細胞浸潤阻害活性を有するalchivemycin A(1)およびB(2)の全合成および構造活性相関研究を通じて、天然物化学の立場から生命科学や合成化学の発展に貢献できるものとして研究を開始した。

2. 研究の目的

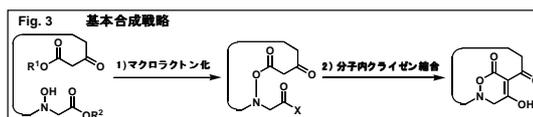
我が国における死因のトップはがんである。1990年代後半からがんによる死亡率は減少しているものの未だに死因の3割を

占めており、罹患率も横ばい状態であるため、抗がん剤の研究は依然として極めて重要な研究課題の一つとなっている。また、相次ぐ抗生物質耐性菌の出現により、新たな作用機序を持つ感染症治療薬の開発も熱望されている所である。アルキベマイシン類 (alchivemycin) は、内ニラの茎から単離された放線菌 (*Streptomyces* sp. S-522 株) をコリネ型細菌 (*Tsukamullera pulmonis*) と混合培養した際に生産される新規物質であり、*Micrococcus luteus* に対して強い抗菌活性 (MIC 60 ng/ml) を示すことが報告されており (富山県立大学, 五十嵐康弘ら。日本農芸化学会 2006 年度大会; 特開 2008-54637)、近年がん細胞の浸潤阻害活性を持つことも明らかにされている。これまでの所、詳しい生物活性の評価は行なわれておらず、作用メカニズムは全く不明である。また、学会と特許のみにより公表されているため、合成化学的研究も皆無の状態である。申請者は、天然物としてのみならず合成化合物としても前例のないテトラヒドロ-1,2-オキサジン-3,5-ジオン構造 (分子中央のヘテロ6員環) を含む極めて新規性の高いアルキベマイシン類の構造に興味を抱き、これらの全合成に挑戦するとともに、それらの作用メカニズムの解明と新規抗菌・抗がん剤の創製を意図して、五十嵐らとの共同研究を展開することを計画した。

3. 研究の方法

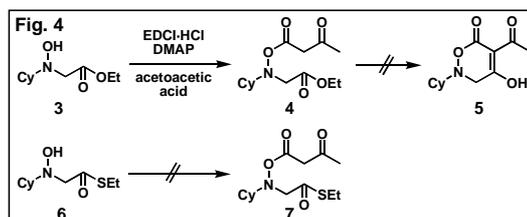


よう (Fig. 2)。1, 2 に含まれるテトラヒドロ-1,2-オキサジン-3,5-ジオン構造は4-位がさらにアシル化されており (Fig. 2。テトロキサム酸と仮称)、全合成を行なう上での最大の難関であるとともに、極めてチャレンジングな合成標的であると言える。これらの難関に挑むべく、申請者は①ヒドロキシルアミン水酸基によるマクロラクトン化、②分子内クライゼン縮合による6員環N-Oラクトン構造の構築という基本合成戦略を検討した (Fig. 3)

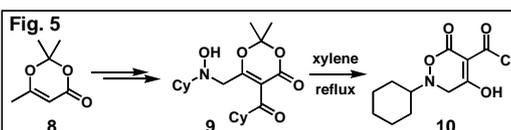


4. 研究成果

上述の基本合成戦略を、まずはモデル化合物を用いた実験により検証した (Fig. 4)。シクロヘキサノンオキシムより調製した **3** に対してアセト酢酸を縮合して **4** を得たのちに、鍵反応である Dieckmann 環化を検討したが、望む環化体 **5** を得ることはできなかった。そこで、生合成経路を模倣してチオールエステル **7** を基質にした Dieckmann 環化を想起したが、**7** の調製が困難であった。

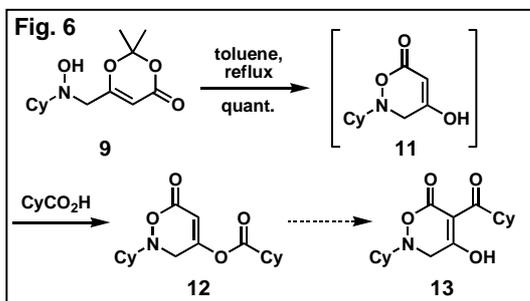


Dieckmann 環化が困難であった原因が N-O エステル構造に起因するものと考え、この構造の構築を合成の後半で行う戦略に変更することで、望むアルキベマイシン分子中央部モデル化合物の合成を達成することができた。すなわち、**8** より数工程の変換により、**9** を調製し、このものを短時間加熱することでケテンを発生させ、分子内のヒドロキシルアミン酸素原子で捕捉することにより、望むアルキベマイシン分子中央部モデル化合物 **10** の合成を達成することができた。

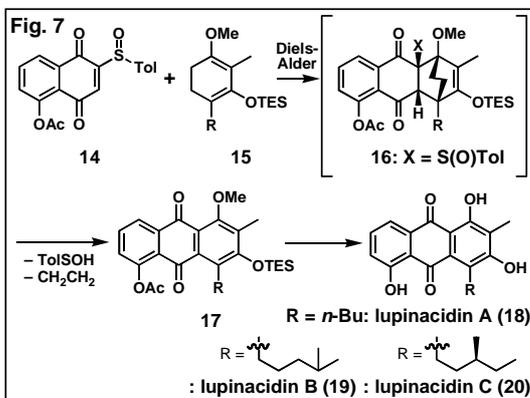


しかしながら、Fig. 5 に示した経路において、実際の基質で合成する際に問題となり得る反応条件や低収率の工程が存在したため、より効率的な合成経路を求めて合成研究を継続した。具体的には、右上 cis-デカリン部位と左下ポリオール部位のカップリングを、テトラヒドロ-1,2-オキサジン-3,5-ジオン構造とアシル基との縮合により行う経路を目指した。これまでにケテンによる N-O ラクトン構造の構築が首尾よく成功しているため、この反応を活用することにし、種々検討したところ、Fig. 6 に示した経路により、O-アシル化体であるもののカップリングに成功した。すなわち、**9** の加熱によりケテンを発生させて、N-O ラクトン構造を構築し、単離すること無く one-pot でアシル基との縮合条件に供することで、**12** を得ることに成功した。続いて、このものに対して O-C アシル転移を行う必要があるが、既存の条件では有効な方法が

見出せずにいた。しかしながら、最近、仙石らにより塩化カルシウムと 4-ジメチルアミノピリジンを用いた O-C アシル転移法が発表されたので (第 5 2 回天然有機化合物討論会講演要旨集, pp. 349-354)、現在検討中である。



1, 2 以外にもがん細胞浸潤阻害活性を有する天然物として lupinacidin 類 (18-20) の合成研究も行った。具体的には 14 と 15 の Diels-Alder 反応から生じる 16 が、系内で *p*-トルエンスルフェン酸の放出と脱エチレンを伴う芳香環化を起こして 17 を与えることを見出した。このドミノ反応を活用して既知物質よりわずか 4 工程で 18、19 の全合成に成功するとともに 20 の絶対立体配置を解明した (Fig. 7)。



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)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ①. Yusuke, Kurashina, Ayako Miura, Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara 「 Stereoselective Synthesis of Malyngic acid and Fulgidic acid」 *Tetrahedron*, 査読有, vol. 67, 1649-1653 (2011).

- ②. Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara 「Partial Racemization Occurring in the Hydroxylactonization of a δ, ϵ -Epoxy Amide」 *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 査読有, vol. 74, 2535-2537 (2010).
- ③. Yasuhiro Igarashi, Saeko Yanase, Kohei Sugimoto, Masaru Enomoto, Satoshi Miyanaga, Martha E. Trujillo, Ikuo Saiki, and Shigefumi Kuwahara 「Lupinacidin C, an Inhibitor of Tumor Cell Invasion from *Micromonospora lupini*」 *J. Nat. Prod.*, 査読有, vol. 74, 862-865 (2011).
- ④. Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara 「Expeditious Construction of the DEF Ring System of Thiersinine B」 *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, vol. 75, 6286-6289 (2010).
- ⑤. Kohei Sugimoto, Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara 「Synthesis of lupinacidins A and B via sequential cycloaddition-double elimination」 *Tetrahedron Letters*, 査読有, vol. 51, 4570-4572 (2010).
- ⑥. Hiroyuki Urano, Masaru Enomoto and Shigefumi Kuwahara 「Enantioselective synthesis of pachastrissamine and jaspine A via hydroxylactonization of a chiral epoxy ester」 *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 査読有, vol. 74, 152-157 (2010).
- ⑦. 榎本賢, 桑原重文 「特異な複素環構造を有するバシロサルシン A, B および関連化合物の合成研究」 *有機合成化学協会誌*, 査読有, vol. 68, 387-398 (2010).
- ⑧. Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara 「Concise Synthesis of PM-94128 and Y-05460M-A」 *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, vol. 74, 7566-7569 (2009).
- ⑨. 榎本賢, 桑原重文 「きわめて特異な複素環構造を有するバシロサルシン A および B の全合成」 *化学と生物*, 査読無, vol. 47, 804-808 (2009).

[学会発表] (計 9 件)

- ①. 陰山真将, 吉田真弓, 永沢友裕, 榎本賢, 桑原重文 「抗 HIV 活性を有する 4'Ed2FA の合成研究」日本農芸化学会 2011 年度大会 (震災により講演要旨集発行のみによる成立), 2011 年 3 月 27 日, 京都.
- ②. 倉科友輔, 三浦絢子, 永沢友裕, 榎本賢, 桑原重文 「Malyngic acid および 12-*epi*-malyngic acid の合成研究」日本農芸化学会 2011 年度大会 (震災により講演要旨集発行のみによる成立), 2011 年 3 月 27 日, 京都.

- ③. 榎本賢，森田暁，桑原重文
「Thiersinine A および B の合成研究」
第 52 回天然有機化合物討論会，2010 年
9 月 29 日，静岡.
- ④. 陰山真将，吉田真弓，永沢友裕，榎本賢，
桑原重文「抗 HIV 活性を有する
4'Ed2FA の合成研究」日本農芸化学会
東北支部第 1 4 5 回大会，2010 年 9 月
28 日，仙台.
- ⑤. 倉科友輔，三浦絢子，永沢友裕，榎本賢，
桑原重文「Malyngic acid および
12-*epi*-malyngic acid の合成研究」日本
農芸化学会東北支部第 1 4 5 回大会，
2010 年 9 月 28 日，仙台.
- ⑥. 小関良卓，會之緯，榎本賢，桑原重文
「細胞毒性物質 Sg17-1-4 の合成研究」
日本農芸化学会東北支部第 1 4 5 回大
会，2010 年 9 月 28 日，仙台.
- ⑦. 榎本賢，森田暁，桑原重文「殺虫活性物
質 thiersinine A および B の合成研究」
日本農芸化学会 2010 年度大会，2010 年
3 月 28 日，東京.
- ⑧. 杉本浩平，榎本賢，桑原重文「がん細胞
浸潤阻害活性物質ルピナシジン類の合
成研究」日本農芸化学会 2010 年度大
会，2010 年 3 月 28 日，東京.
- ⑨. 杉本浩平，榎本賢，桑原重文
「Lupinacidin A および B の合成研究」
日本農芸化学会東北支部第 1 4 4 回大
会，2009 年 10 月 31 日，盛岡.

[その他]

ホームページ等

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/yuuki/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎本 賢 (ENOMOTO MASARU)

東北大学・大学院農学研究科・助教

研究者番号：9 0 5 4 6 3 4 2