

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22380064

研究課題名（和文） 強力な抗癌活性と特異な化学構造を有する天然有機化合物の全合成と構造活性相関

研究課題名（英文） Total synthesis and structure-activity relationship of natural products with potent anticancer activity and unique structures

研究代表者

桑原 重文 (KUWAHARA SHIGEFUMI)

東北大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号：30170145

研究成果の概要（和文）：癌細胞に対する細胞毒性や転移阻害活性を持つとともに、特異な化学構造を有する生物活性天然有機化合物を標的として、斬新な合成戦略と方法論を駆使することにより数々の天然物の全合成及び形式合成に成功した。ほとんどの研究が当該化合物の世界初の全合成を達成したものである。構造活性相関については、構造的修飾が比較的容易な浸潤阻害活性物質 lupinacidin 類について実施し、天然物とほぼ同等な活性を有する化合物を見出した。

研究成果の概要（英文）： Total syntheses of natural products with unique structural architectures as well as potent cytotoxicity and/or migration inhibitory activity against several cancer cell lines have been accomplished. Most of the syntheses were the first examples of the total synthesis of the targeted molecules. Structure-activity relationship study on lupinacidins, potent cancer cell migration inhibitors, led to the discovery of an analog which was comparable to lupinacidin C (most potent migration inhibitor among the three congeners) in activity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2011年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2012年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：有機化学, 有機合成化学, 全合成, cytotoxic, antitumor, lactimidomycin, oxylipin

## 1. 研究開始当初の背景

2006年までの25年間に世界中で承認された全医薬品の内（ワクチン等の生物製剤も含む）、53%が低分子量の天然有機化合物またはその派生物であることから明らかなように、天然生理活性物質の探索とその構造最適化研究は、依然として新薬開発の基本と言

えよう。そのような背景のもと、本申請では、天然由来ならでの極めて稀有な化学構造と強力な抗癌作用とを併せ持つ有機化合物について、独創性の高い合成方法論を駆使することにより世界初の全合成を達成するとともに、大胆な構造単純化を含む構造最適化（構造活性相関研究）を実施することにより、

真に実用的な新規抗癌剤又はそのリード化合物を創製することを目指して研究を開始した。

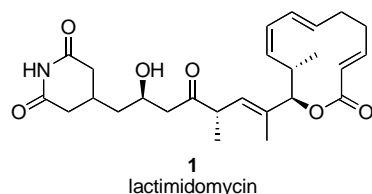
## 2. 研究の目的

本研究では、強力な抗癌作用と特異な化学構造を有する天然有機化合物として、特に、lactimidomycin (放線菌 *Streptomyces amphibiosporus* R310-104 によって生産され、極めて強力な癌細胞転移阻害活性を有するとともに、天然物としては稀なグルタリイミド含有型側鎖を備えた 12 員環不飽和マクロライド) 及び nigricanoside A (緑藻の一種 *Avrainvillea nigricans* により生産され、前例の無い酸化型不飽和脂肪酸の結合様式を有するとともに、強力な癌細胞有糸分裂阻害活性を持つ糖脂質) の全合成研究を実施するとともに、癌細胞に対する細胞毒性、浸潤阻害活性を示す各種天然有機化合物の合成と構造活性相関研究を行なって、抗癌剤開発へと展開するための端緒を開くことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) Lactimidomycin (1) の全合成研究

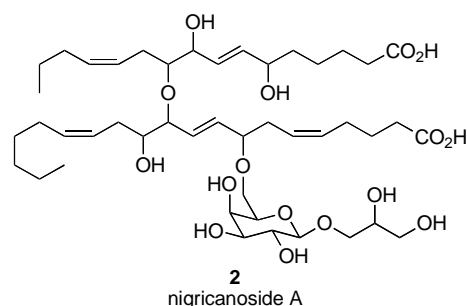
Lactimidomycin (1) の全合成を達成する上で問題となることは、2 重結合が 3 個存在するためにストレインがかかっている 12 員環ラクトン構造を如何にして構築するか、反応性の高く、且つ保護・脱保護法がほとんど知られていないグルタリイミド環を合成経路のどの時点で導入するかという点であろう。これらの問題に対し、1 のマクロラクトン環に含まれる 3 つの二重結合のうち 2 つを含む形で 12 員環を巻かせた後に 3 つ目の二重結合を導入し、及び、グルタリイミド環は合成経路の最終段階で導入するという方針を立てて、全合成を進めることとした。一方で、1 の生理活性に大きく寄与していると考えられるグルタリイミド環を合成の初期に導入した形で全合成を進めることにより、構造活性相関に用いる様々なグルタリイミド含有型の合成中間体を得るというルートも検討した。



### (2) Nigricanoside A (2) の全合成研究

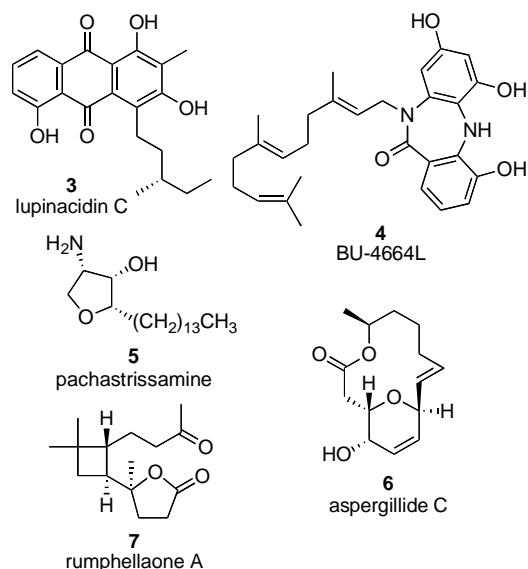
Nigricanoside A (2) は立体化学が未定であるため、これまでに同定されているポリヒ

ドロキシ不飽和脂肪酸やガラクトース-グリセリン結合型天然物の立体化学情報に基づいてその立体化学を予想し、合成を進めることとした。しかしながら、予想した立体化学が外れることも十分考えられるため、予想立体化学の合成品を簡単な操作で他の立体異性体に変換できるような合成戦略を用いることとした。2 を構成する 2 つの脂肪酸鎖 (上から a-鎖, b-鎖) とガラクトシルグリセロール部位の合成法を確立した後、それらを連結して分子を組み立てる方法を試みつつ、うまく行かない場合を考えて、a-鎖と b-鎖の連結を分子内反応として行なう試みも検討することとした。



### (3) その他の抗癌作用天然物の全合成と構造活性相関

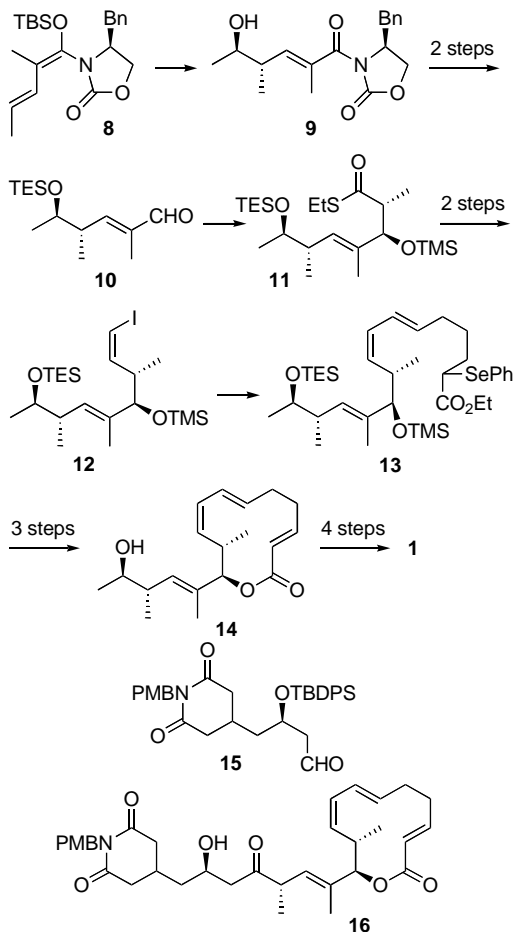
1, 2 以外にも、癌細胞浸潤阻害物質 [lupinacidin 類 (3 など), BU-4664L (4), pachastrissamine (5)] の全合成, 細胞毒性物質 [aspergillide 類 (6 など), rumphellaone A (7)] の全合成を完成するとともに、比較的合成が容易な lupinacidin 類については構造活性相関研究を実施して、より有効な作用を持つ化合物の探索を行なうこととした。



#### 4. 研究成果

##### (1) Lactimidomycin (1) の全合成研究

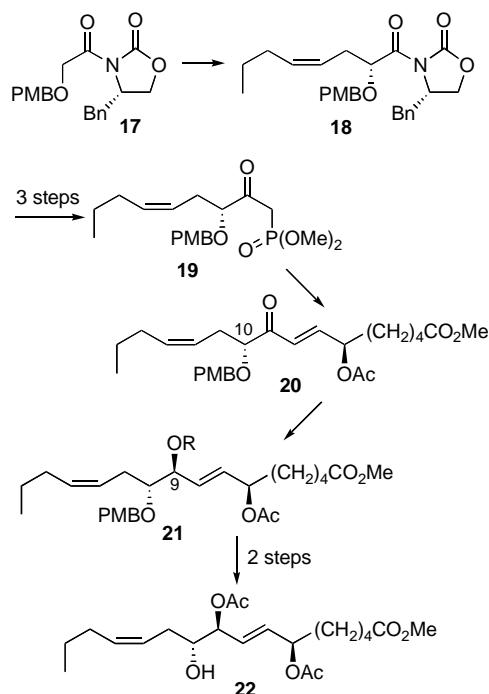
ビニルケテンシリル *N,O*-アセタール **8** とアセトアルデヒドとの遠隔不斉誘導型アルドール反応 (小林反応) により **9** を得た後, 2 工程の変換で **10** とした。**10** を触媒量の  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  とキラルアミン存在下, ケテンシリル *S,O*-アセタールとのアルドール反応に付すことにより **11** に変換後, 福山還元を含む 2 工程で **12** に導いた。**12** を Stille カップリング反応により **13** とした後, 山口ラクトン化を含む 3 工程で **14** に導いた。**14** は 4 工程を経て lactimidomycin (**1**) に変換できることが分かっている。**8** から **14** までは, 10 工程, 通算収率 35% であり, 極めて効率的な **1** の形式全合成を達成した。また, アセトアルデヒドの代わりにグルタルイミド環を含む **15** を用いて小林反応をおこない, 以下ほぼ同様な合成経路により **16** までの変換に成功した。



##### (2) Nigriganoside A (2) の全合成研究

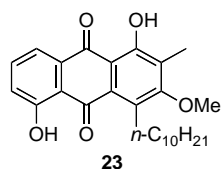
下図に示す合成経路により, **2** の 2 つの脂肪酸鎖の内, a-鎖の保護体 (**22**) の立体選択的合成を達成した。鍵反応は, 酸素官能基を

含む光学活性オキサゾリジノン誘導体 **17** の Evans 型不斉アルドール反応による **18** の調製, Horner-Emmons 型増炭 (**19**→**20**), 10 位の不斉を利用する立 **20** の体選択的還元による **21** の調製である。なお, 還元法を変えることにより, **21** の 9 位に関するジアステレオマーも容易に調製することが出来た。同様な手法により, b-鎖の保護体の合成にも成功している他, **2** の右下部に相当するガラクトシルグリセロール保護体の調製にも成功した。現在, 各部位の連結による **2** の全合成の最終段階にある。また, それと平行して, a-鎖と b-鎖それぞれの左側部位に相当する構造をエステル結合でつないでおき, 分子内ヒドロキエーテル化反応によって a-鎖と b-鎖の左側部位をエーテル結合で連結した後, それぞれの鎖を右側に延ばす経路についても検討している。



##### (3) その他の抗癌作用天然物の全合成と構造活性相関

lupinacidin C (**3**) については, 連続的 Diels-Alder・セレノキシド脱離・逆 Diels-Alder 反応による効率的アントラキノ骨格構築法を開拓することにより, 全合成を達成した。類縁化合物である lupinacidin A, C についても, 同様が合成戦略により合成した。また, lupinacidin 類の側鎖及びフェノール性水酸基を修飾した各種類縁体を合成して癌細胞浸潤阻害活性を調べた所, 最も活性の高い lupinacidin C よりも若干ではあるが最も高い活性を示す化合物 **23** を見出した。



BU-4664L (4) については, Buchwald-Hartwig 反応によるジベンゾジアゼピノン骨格の構築を鍵反応として全合成を完了した。pachastrissamine (5) については, Cordova 法による不斉エポキシ化, 分子内ヒドロキシラクトン化反応, 分子内オキシマイケル付加を鍵反応とする全合成を達成した。aspergillide B および C (6) については, 市販の試薬から 2 工程でのジヒドロピラン中間体の簡便な調製, オキソカルベニウムイオンを経る 2,6-*trans*還元型フラン構造の構築, 山ロクトン化などにより全合成を達成し, その合成中間体に対するプロリンを用いた *trans*-to-*cis* 異性化反応を経由して aspergillide A の合成にも成功した。rumpbellaone A (7) については, Stork シクロブタン化を適用することにより全合成を達成した。

#### 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)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ①Takafumi Hirokawa, Shigefumi Kuwahara. Synthesis of rumpbellaone A via epoxy nitrile cyclization. *Tetrahedron*, 査読有, vol. 68, 2012, 4581-4587. DOI: 10.1016/j.tet.2012.04.035
- ②Takafumi Hirokawa, Tomohiro Nagasawa, Shigefumi Kuwahara. Enantioselective synthesis of rumpbellaone A via epoxy nitrile cyclization. *Tetrahedron Lett.*, 査読有, vol. 53, 2012, 705-706. doi:10.1016/j.tetlet.2011.11.145
- ③Tomohiro Nagasawa, Tomoo Nukada, Shigefumi Kuwahara. Synthesis of aspergillide A via proline-catalyzed *trans*-to-*cis* isomerization of a substituted tetrahydropyran. *Tetrahedron*, 査読有, vol. 67, 2011, 2882-2888. DOI: 10.1016/j.tet.2011.02.061
- ④Yusuke Kurashina, Ayako Miura, Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara. Stereoselective synthesis of malyngic acid and fulgidic acid. *Tetrahedron*, 査読有, vol. 67, 2011, 1649-1653. DOI: 10.1016/j.tet.2011.01.005
- ⑤Kohei Sugimoto, Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara. Synthesis of

lupinacidins A and B via sequential cycloaddition-double elimination. *Tetrahedron Lett.*, 査読有, vol. 51, 2010, 4570-4572.  
doi:10.1016/j.tetlet.2010.06.121

[学会発表] (計 21 件)

- ①廣川高史, 陰山真将, 桑原重文, Pestaloquinol A, B および Cytosporin D の全合成研究, 日本農芸化学会 2013 年度大会, 2013 年 3 月 25 日, 東北大学川内キャンパス.
- ②藤田聡美, 渡邊麻衣, 廣川高史, 榎本賢, 桑原重文, 癌細胞浸潤阻害物質 BU-466L の合成研究, 日本農芸化学会 2013 年度大会, 2013 年 3 月 25 日, 東北大学川内キャンパス.
- ③永沢友裕, 桑原重文, Lactimidomycin の全合成研究, 第 53 回天然有機化合物討論会, 2011 年 9 月 28 日, 大阪国際交流センター.
- ④桑原重文, 特異な環構造を有する生物活性天然物の全合成, 第 54 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2010 年 10 月 24 日, 山梨大学甲府キャンパス.
- ⑤桑原重文, 特異な環構造を有する生物活性天然物の合成研究, 平成 22 年度化学系学協会東北大会, 2010 年, 9 月 25 日, 岩手大学工学部.

[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

桑原 重文 (KUWAHARA SHIGEFUMI)  
東北大学・大学院農学研究所・教授  
研究者番号: 30170145

##### (2) 研究分担者

清田 洋正 (KIYOTA HIROMASA)  
東北大学・大学院農学研究所・准教授  
研究者番号: 30234397

##### (3) 連携研究者

五十嵐 康弘 (IGARASHI YASUHIRO)  
富山県立大学・工学部・教授  
研究者番号: 20285159