

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590014

研究課題名(和文) 抗腫瘍性サポニン類の完全化学合成と生物活性評価

研究課題名(英文) Studies on the chemical synthesis of antitumor saponins for the evaluation of their biological activities

研究代表者

中村 精一 (Seiichi, NAKAMURA)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90261320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：抗腫瘍性サポニン・シラシロシド類の全合成に向け、CDE環部の立体選択的な合成を行った。分子内O-H挿入反応と続くオレフィン化により生じたジヒドロフランカルボン酸エステルを用いてIreland-Claisen転位を行うと、望みの異性体が立体選択的に得られることを見出した。生成物に対し、分子内1,3-双極付加環化反応によるD環構築、シクロプロパン化を経る核間位へのメチル基導入を行い、目的フラグメントの合成を達成した。また、転位の際の立体化学制御に隣接位の置換様式が重要な役割を果たしていることを明らかにし、酸化型テルペノイド合成に利用可能なキラル合成素子2種を立体選択的に得る方法を確立した。

研究成果の概要(英文)：Toward the total synthesis of antitumor saponins scillascilloides, the stereoselective construction of CDE ring system of these molecules have been explored. Ireland-Claisen rearrangement of the dihydrofurancarboxylate, obtained by intramolecular O-H insertion followed by olefination, proceeded stereoselectively to give the desired stereoisomer in good yield. The product was successfully converted to the CDE ring fragment through an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition and introduction of an angular methyl group. With regard to the key Ireland-Claisen rearrangement, we found that the substitution pattern of the adjacent carbon atom played a pivotal role in directing the stereochemical course of the reaction, and this finding led to the development of methods for the stereodivergent syntheses of two chiral building blocks.

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：シラシロシド類 抗腫瘍性サポニン Ireland-Claisen転位 二連続第四級不斉中心 ニトリルオキシド 1,3-双極付加環化 シクロプロパン化 酸化型ジテルペノイド

## 1. 研究開始当初の背景

シラシロシド類は、中国で生薬として使用されてきたユリ科植物ツルボ *Scilla Scilloides* の生鱗茎から川崎らによって 1985 年に単離・構造決定された一連のオイコステロールオリゴグリコシドのうちの一つである。類縁体であるシラシロシド類の単離を契機として、一連の化合物群がヒト線維肉腫由来 HT-1080 細胞株や前立腺がん由来 PC-3 細胞株など数種のがん細胞に対する強い殺細胞活性および *in vivo* で腫瘍マウスの延命効果 [T/C 239% (シスプラチンは 154%)] を示すことが明らかにされている。

現在までのところシラシロシド類の合成に関する報告はなく、構造活性相関に関する知見も一切得られていない。対象をオイコステロール骨格を持つ天然物にまで拡大しても未だ合成例は皆無であり、類似の骨格を持つラノスタン型化合物まで拡大してようやく、ポリエン環化反応を利用した Corey らの例(ラノステノール: 1994 年)と、ラジカル環化反応を利用した小林らの例(ホミテリン酸 B: 2009 年)を見出すことができる。

## 2. 研究の目的

強心配糖体のジギトキシンや中枢作用性のジンセノサイド類など、サポニンの中には顕著な生物活性を示すものが多いにもかかわらず、その化学合成に関する報告は極めて少ない。また、漢方薬に成分として含まれていることを除けば、医薬品資源としての利用は限定されている。その理由として、①半合成も含めて天然から容易に入手可能な場合を除くと、ステロイド部の供給には通常全合成的な手法が必要とされるため膨大な労力を要すること、②糖鎖部の導入を極めて緩和な条件下で行わなければならないことなどが挙げられる。そこで、本研究では誘導体合成、さらには構造活性相関研究へと展開することで創薬化学研究に寄与することを念頭に置き、第一段階として抗腫瘍活性を示すサポニンの化学合成ルートを開発することを目的とした。

## 3. 研究の方法

我々は既に、含リン脱離基を組み込んだ糖供与体のシリルエーテルに対する反応性の差に着目した新規オリゴ糖鎖合成戦略を活用することで、糖鎖部の立体選択的かつ短段階合成を完了している。そこで、アグリコン部の合成に向け、A 環部と CDE 環部を合成して連結させる収束型合成法を立案した。

CDE 環部を合成する場合、いかにして C13, C14, C17 位の三連続第四級不斉中心を構築するかが問題となる。我々は、CE 環を持つエステルの Ireland-Claisen 転位により C13, C17 位の不斉中心を一挙に構築することを考えた。D 環は、望みの立体異性体に対して一

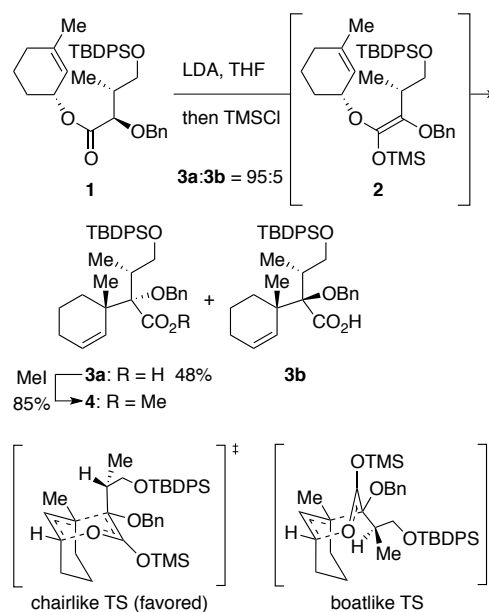
炭素増炭してからニトリルオキシドの 1,3-双極付加環化反応を行うことで構築可能と予想した。C14 位は、シクロプロパン化を利用して立体選択的に構築することを計画した。

## 4. 研究成果

(1) Ireland-Claisen 転位による酸化型トリテルペノイド・ジテルペノイド共通モチーフの立体選択的構築

シラシロシド E-1 の C13, C17 位不斉中心を Ireland-Claisen 転位により 1 段階で構築するためには、3-メチル-2-シクロヘキセン-1-オールの特ラヒドロフランカルボン酸エステルを基質とする必要がある。しかし、カルボニル  $\alpha$  位に置換基を持つグリコール酸 2-シクロヘキセニル誘導体の Ireland-Claisen 転位に関する報告はなかったことから、はじめに予備実験を行った(スキーム 1)。その結果、基質 **1** を  $-78^{\circ}\text{C}$  でシリルケテンアセタール **2** に変換した後室温まで昇温すると、異性体 **3a** が高い立体選択性(95:5)で得られることが分かった。エネルギー的に有利なす形遷移状態を優先的に経て反応が進行したためと考えられる。

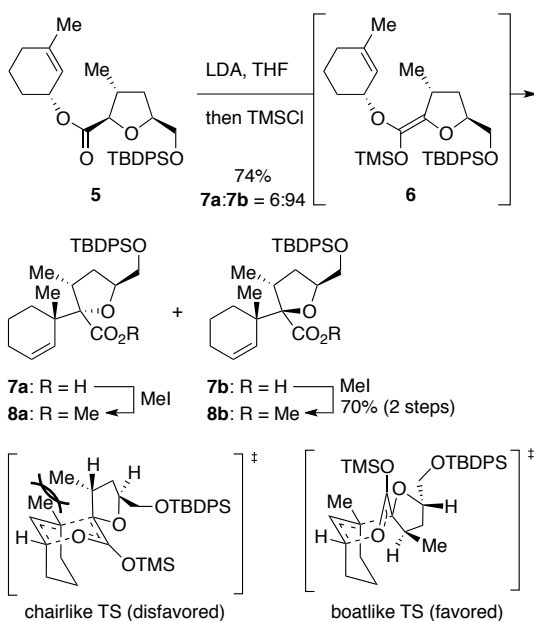
Scheme 1



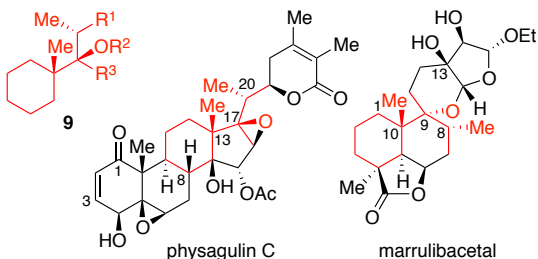
この結果から、テトラヒドロフランカルボン酸エステル **5** を基質とすることでシラシロシド E-1 の C13, C17 位不斉中心を立体選択的に構築できると考えた(スキーム 2)。しかし、実際にエステル **5** を調製して同様の条件下で転位を行ったところ、望みとしない異性体 **7b** が優先的に得られる結果に終わった。テトラヒドロフラン環に置換したメチル基に起因する立体反発のためいす形遷移状態をとることができず、通常は不利な舟形遷移状態を経て反応が進行したためと考えられる。

主生成物 **7b** およびそのエステル **8b** をシラ

Scheme 2

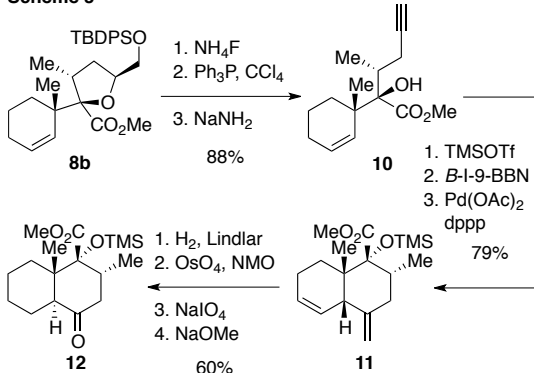


シロシド類の合成に利用することは困難であるが、エステル **8b** は立体選択的に得られることから、モチーフ **9** を含むフィサグリンのようなトリテルペノイド、マリブアセタールのようなジテルペノイドの合成中間体として利用可能と思われる。そこで、エステ



ル **8b** の有用性を示すため、デカリン骨格を持つ化合物への誘導を試みた(スキーム 3)。TBDPS 基を除去して生じた水酸基を塩素化した後  $\text{NaNH}_2$  を作用させると開環反応が進行し、アルキン **10** が収率よく得られた。第三級アルコールを TMS 基で保護してからヨードホウ素化して得られるヨードアルケンを用いて分子内 Heck 反応を行い、**10** を 2 環性化合物 **11** に変換した。Lindlar 触媒による水素化で 2 つの二重結合を識別した後、エキ

Scheme 3

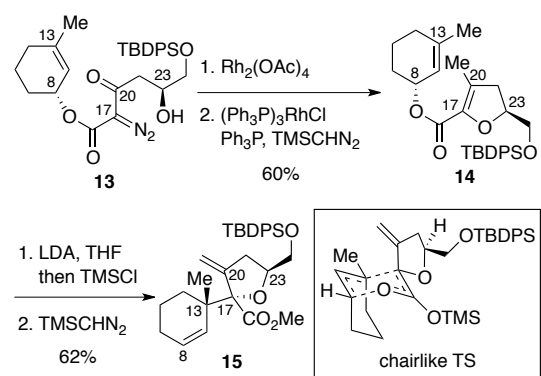


ソ二重結合の酸化開裂と異性化を行うことでトランスデカリン **12** に導くことができた。なお、エステル **4** と **10** は擬似ジアステロマーの関係にある。本結果は、カルボニル  $\alpha$  位に置換基を持つグリコール酸誘導体と環状アルコールから調製したエステルを基質とし、シリルケテンアセタールの立体化学および遷移状態の立体配座を制御して Ireland-Claisen 転位を行った初めての例となった。

(2) シラシロシド E-1 アグリコン CDE 環フラグメントの立体選択的構築

エステル **5** を基質とした場合、C20 位メル基に起因する立体反発のため望みの異性体 **7a** がほとんど得られなかったことから、立体選択性の逆転を目指して C20 位の置換様式を変えることにした(スキーム 4)。基質と

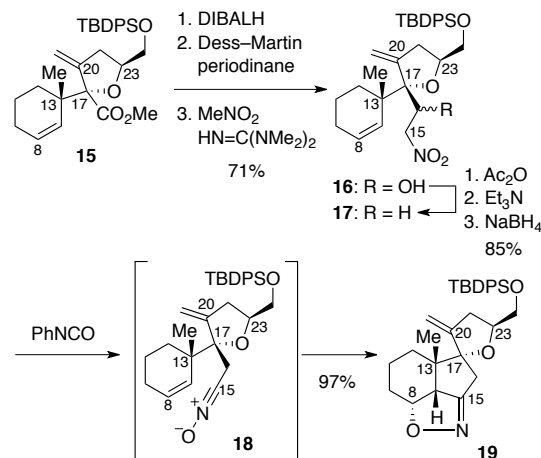
Scheme 4



なるエステル **14** は、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステル **13** の分子内 O-H 挿入反応と続く Lebel らの条件下でのオレフィン化によって調製した。得られた **14** を用いて転位反応を行った結果、エステル化の後に望みの異性体 **15** がほぼ単一異性体として得られることが分かった。この結果は、転位がいす形遷移状態を経て進行したことを示しており、C20 位の置換様式が立体選択性を左右していることが明らかとなった。

望みの異性体 **15** が立体選択的に得られたことから、次に D 環の構築を試みた(スキーム 5)。一炭素増炭は、エステル **15** から 2 工

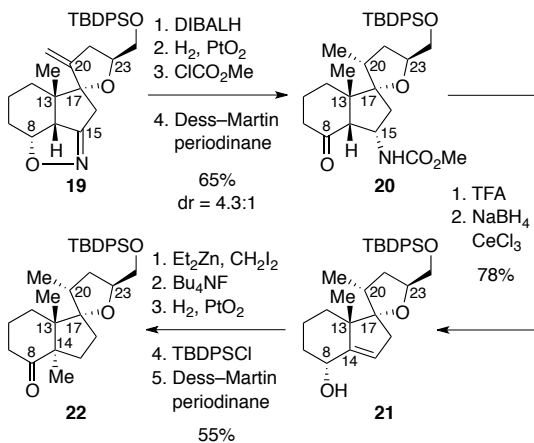
Scheme 5



程で得たアルデヒドにニトロメタンを付加させることで行った。生成物 **16** 中の不要な水酸基はアセチル化を経る脱離と  $\text{NaBH}_4$  による 1,4-還元により除去することが可能であった。得られたニトロアルケン **17** に  $\text{PhNCO}$  を作用させて加熱すると、生じたニトリルオキシド **18** の分子内 1,3-双極付加環化反応が位置および立体選択的に進行して、イソオキサゾリン **19** がきわめて高収率で得られた。このことにより、CDE 環の構築が完了したことになる。

残された課題は C15 位官能基の除去と C20 位アルケンの立体選択的な還元、C14 位へのメチル基の立体選択的な導入ということになる。**19** の  $\text{C}=\text{N}$  二重結合を DIBALH で還元した後に酸化白金触媒存在下で水素を作用させると、 $\text{N}-\text{O}$  結合の開裂と共に C20 位二重結合の還元が進行した(スキーム 6)。アミノ

Scheme 6



基をカルバマートに、アルコールをケトンに変換した段階で異性体を分離し、望みの化合物 **20** を得た。C15 位のカルバマートは **20** を TFA 処理することで脱離可能なことを見出し、C8 位カルボニル基を立体選択的に還元してアリルアルコール **21** に導いた。核間へのメチル基の立体選択的な導入はシクロプロパン化とその位置選択的な加水素分解により実現した。**21** から C8 位の水酸基を利用して立体選択的に構築したシクロプロパン環をそのまま加水素分解することはできなかったが、C24 位の TBDPS 基を除去すると立体障害が軽減されて望みの反応が位置選択的に進行した。C24 位水酸基を再び保護した後、C8 位のアルコールを酸化することで、望みとする CDE 環フラグメント **22** を合成することができた。

#### 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 4 件)

① Yoshihiro Akahori, Hiroyuki Yamakoshi, Shunichi Hashimoto, Seiichi Nakamura, Stereo-

selective Synthesis of the CDE Ring System of Antitumor Saponin Scillascilloside E-1, *Organic Letters*, 査読有、16 巻、2014 年、2054–2057. DOI: 10.1021/ol500657f

② Yoshihiro Akahori, Hiroyuki Yamakoshi, Yuki Sawayama, Shunichi Hashimoto, Seiichi Nakamura, Synthesis of Chiral Building Blocks for Oxygenated Terpenoids through a Simultaneous and Stereocontrolled Construction of Contiguous Quaternary Stereocenters by an Ireland–Claisen Rearrangement, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有、79 巻、2014 年、720–735. DOI: 10.1021/jo402537u

[学会発表] (計 8 件)

① 赤堀禎紘、山越博幸、橋本俊一、中村精二、抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 CDE 環部の立体選択的構築、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日、熊本大学全学教育棟

② 赤堀禎紘、澤山侑季、山越博幸、橋本俊一、中村精二、Ireland–Claisen 転位を用いた酸化型テルペノイド合成中間体の立体制御合成、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日、熊本大学全学教育棟

③ 赤堀禎紘、山越博幸、澤山侑季、橋本俊一、中村精二、二連続第四級不斉中心を含む酸化型テルペノイド合成中間体の立体制御合成、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、2013 年 11 月 6 日、九州大学医学部百年講堂 (福岡)

④ 赤堀禎紘、澤山侑季、山越博幸、橋本俊一、中村精二、抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 アグリコン部の合成研究、第 55 回天然有機化合物討論会、2013 年 9 月 18 日、同志社大学寒梅館 (京都)

⑤ 赤堀禎紘、山越博幸、橋本俊一、中村精二、抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 アグリコン部の合成研究、第 59 回日本薬学会東海支部大会、2013 年 7 月 6 日、名城大学薬学部 (名古屋)

⑥ 赤堀禎紘、橋本俊一、中村精二、抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 の合成研究—CE 環部の改良合成と D 環構築—、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 30 日、パシフィコ横浜会議ホール

⑦ 赤堀禎紘、橋本俊一、中村精二、抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 の合成研究—CDE 環部の立体選択的な構築—、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日、北海道大学高等教育推進機構 E 棟 (札幌)

⑧ 赤堀禎紘、橋本俊一、中村精二、抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 の合成研究、第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム、2011

年 11 月 7 日、あわぎんホール（徳島）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 精一 (NAKAMURA SEIICHI)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90261320