

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23790018

研究課題名(和文) 抗がん活性を有するアステロラウリン類の合成とその応用に関する研究

研究課題名(英文) Synthesis and application of asterolaurins having anti-cancer activity

研究代表者

渡邊 一弘 (Watanabe, Kazuhiro)

東北薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：10382673

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)：アステロラウリンの類縁化合物である9-デオキシキセニアラクトールCのキセニアラクトール-メチルアセタール骨格および共通不飽和脂肪酸側鎖部の構築を達成した。本合成法は、[1,3]シグマトロピー転位、ニトリル基の異性化、および酸による連続する脱保護、ラクトール環化、つづくメチルアセタール化反応を鍵工程として行った。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of the xenialactol-methylacetal core and the unsaturated fatty acid side chain of 9-deoxyxenialactol C (asterolaurins analogue) were achieved. The synthetic method involved the following key step: i) [1,3]-sigmatropic rearrangement, ii) isomerization of nitrile and iii) acid-induced domino deprotection/lactol cyclization/methylacetalization in one step.

研究分野：有機合成化学

キーワード：抗がん活性物質 抗HIV活性物質 アステロラウリン類 キセニカン骨格 環拡大反応

1. 研究開始当初の背景

悪性新生物(がん)は、未だ克服されていない難治性疾患であり、世界的に見ても高い死亡率を示している。日本においても、1980年頃から現在に至るまで死亡原因の第1位を占めており、副作用が少ない画期的な治療薬がないことから完治は非常に難しく、外科的な手術に頼っているのが現実である。がんの薬物療法に関しては、ヒト遺伝子レベルでの解明が進むと共に、がん細胞に特異的に作用する分子標的薬などの研究開発が行われており、さらに、自然界からも抗腫瘍活性物質の探索が盛んに行われており、世界的にも注目されている分野である。

このような背景から申請者は、「がん」治療薬の創製に特に興味を持ち、これらを中心とした強力かつ特徴的な生物活性を有する天然物の革新的な合成手法の開発と応用を目的に積極的な研究を行ってきた。

ところで、アステロラウリン類は、2009年に Shen らにより南台湾に生息する軟体性サンゴである *Asterospicularia laurae* から単離・構造決定された新規キセニカン型のジテルペノイド化合物であり、アステロラウリン A-F (1-6) が報告されている^{a)}。これらの絶対配置は決定されているが、全合成の報告は今現在まで一例もない。特に、アステロラウリン A (1), B (2) および D (4) は、特異な 2-オキサピシクロ[7.4.0]トリデカン環を有しており、ヒト肝がん由来細胞株 HepG2 に対して強力な細胞毒性 ($IC_{50} = 8.9 \mu M$) を示す。加えて、アステロラウリン D (4) は、強力なエラスターゼおよびスーパーオキシドアニオン阻害活性を併せもつめずらしい天然物である (Fig. 1)。

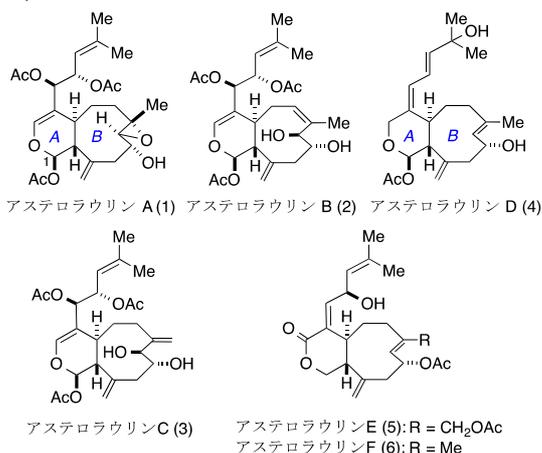


Fig. 1. アステロラウリン類の化学構造

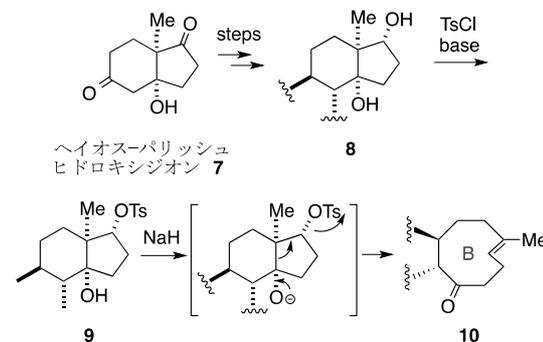
以上のように、特異な化学構造および有用な生物活性を有するアステロラウリン類の合成手法の開発は、構造活性相関研究を含む新しい抗がん治療薬の創製に寄与すると考えられる。

2. 研究の目的

本研究課題では、A 環部の 1 位にアセトキシ基を有するキセニアラクトール骨格を有する抗腫瘍活性物質の合成研究を行う。すなわち、新しいがん治療薬のシーズとして期待されているアステロラウリン類、中でもアステロラウリン A (1), B (2) および D (4) を選定し、基本骨格の構築法を確立したのち、それを応用した系統的な不斉全合成へ発展させることを目的として行う。

3. 研究の方法

これまで申請者は、ジテルペン化合物であるカンデラリド A-C およびスタキフリンの全合成を行ってきた^{b-d)}。これらの合成では、光学活性な 5-メチルウィーランド・ミッシャーケトン類縁体^{b)}を出発物質として合成を行ってきた。本合成では、このウィーランドミッシャーケトンの類縁体であるハイオス・パリッシュ ヒドロキシジオン 7 を出発物質としてその環拡大反応を鍵工程として合成を行うこととした。すなわち、7 から数工程で誘導したジオール 8 をトシル化後、トシル体 9 に対して水素化ナトリウム (NaH) を用いた環拡大反応によりキセニアラクトール骨格の B 環部に相当する (E)-オレフィン を有する 9 員環化合物 10 を構築する計画を立案した (Scheme 1)。



Scheme 1. 環拡大反応による 10 の合成

また、A 環部の 1 位に水酸基を有するキセニアラクトール骨格を有する天然物は、これまでに合成例がないことから、合成の効率化を目的として骨格構築法の検討を行うことにした。すなわち、アステロラウリン類と類似構造を有する 9-デオキシキセニアラクトール C (11) および 9-デオキシキセニロイド E (12)^{e)} の基本骨格の構築法を確立した後、アステロラウリン類の合成へと展開することとした (Fig. 2)。これら 9-デオキシキセニアラクトール C (11) および 9-デオキシキセニロイド E (12) は、2002年 Duh らにより台湾軟体サンゴ *Xenia umbelata* から単離構造決定されたキセニアジテルペノイドであり、ヒト肺腺がん細胞 A549 (11: $ED_{50} = 4.85 \mu g/mL$; 12: $ED_{50} = 11.2 \mu g/mL$)、ヒト結腸腺がん細胞 HT-29 (11: $ED_{50} = 12.9 \mu g/mL$; 12: $ED_{50} = 21.1 \mu g/mL$)、および マウ

スリンパ球性白血病細胞 P-388 (11:ED₅₀ = 3.45 μg/mL; 12:ED₅₀ = 2.87 μg/mL) に対し強力な細胞毒性を有していることから、アステロラウリン類と共に抗がん活性物質として期待されている天然物である。これらの天然物も全合成の報告例はなく、さらに 12 の 14 位の立体配置は不明であり、これらの両天然物は絶対立体配置が未決定である。

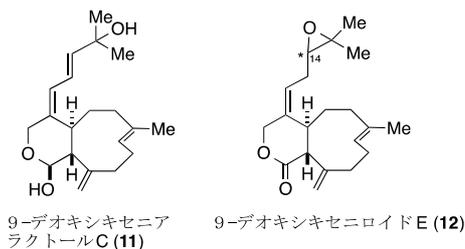
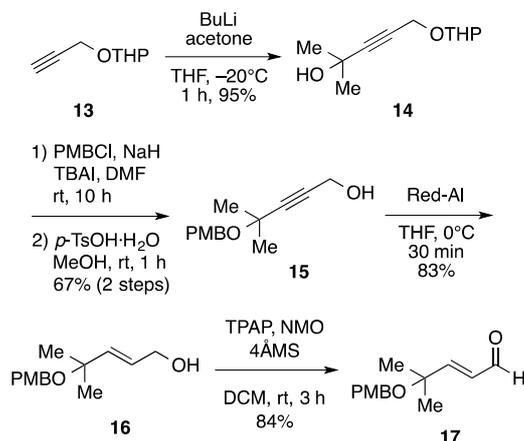


Fig. 2. キセニアラクトール (ラクトン) 骨格を有する類縁天然物 11 および 12

4. 研究成果

(1) 脂肪酸側鎖部の合成

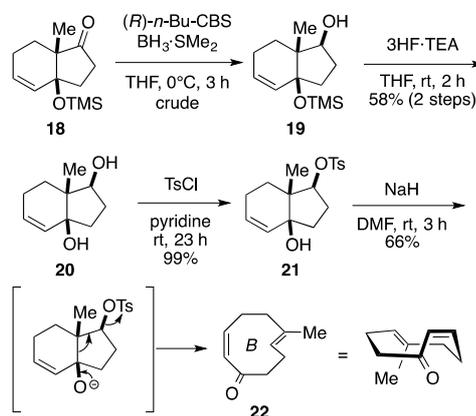
はじめに、アステロラウリン D(4) および 9-デオキシキセニアラクトール C(11) の共通上部構造である脂肪酸側鎖部の合成を行った (Scheme 2)。市販のテトラヒドロピラン (THP) 基で保護されたアルキン 13 に対してブチリチウム (BuLi) 存在下、アセトンを用いさせ、3級アルコール 14 へと誘導した後、この 3級アルコールを *p*-メトキシベンジル (PMB) 基で保護し、THP 基を酸条件下脱保護することにより 1級アルコール 15 を合成した。さらに、15 に対して水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム (Red-Al[®]) 還元によりアリルアルコール 16 へと誘導後、1級水酸基を過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (TPAP) および *N*-メチルモルホリン-*N*-オキド (NMO) を用いたレイ・グリフィス酸化により望むアルデヒド 17 を合成した。



Scheme 2. 脂肪酸側鎖部 17 の合成

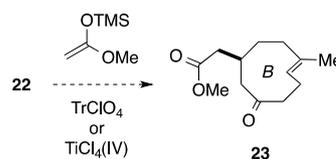
(2) B 環部から A 環部を構築する合成法の検討

次に、B 環部を構築した後、A 環部を合成する方法を検討した。9 員環エノン 22 は Williams らにより合成された文献既知化合物であり、不斉炭素がないものの環構造由来のエナンチオマーが存在する光学活性物質であることが知られている^{f)}。一方、Williams らの合成法では、化学収率に問題があることから、以下の方法により合成を行った (Scheme 3)。すなわち、ヘイオス・パリッシュヒドロキシジオンから誘導した光学活性なケトン 18 に対してコーリー・バクシ・柴田還元によりアルコール 19 を合成した後、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (3HF・TEA) を用いトリメチルシリル (TMS) 基を除去しジオール 20 を 2 工程、58% の収率で得た。さらに、この二級水酸基をトシル化後 (20 21)、水素化ナトリウム (NaH) を用いた環拡大反応により 9 員環エノン 22 を合成した。



Scheme 3. B 環部の合成

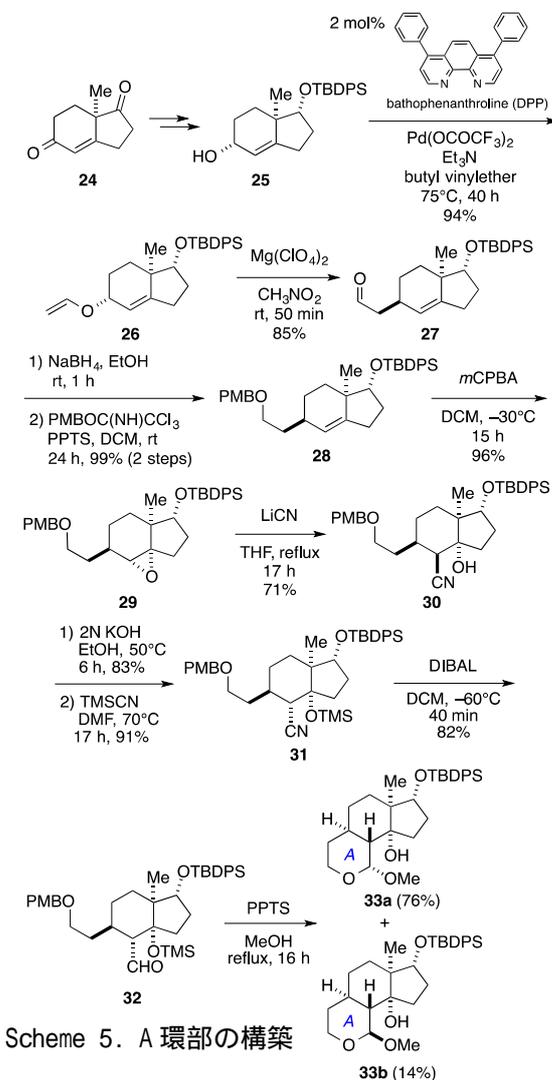
次に、得られたエノン 22 に A 環部である -ラクトン環を構築する目的でエステルユニットの導入を検討した (Scheme 4)。エノン 22 に対して、過塩素酸トリチル存在化、ケテンシリルアセタールを作用させたが、望むエステル 23 は得られなかった。さらに、四塩化チタン (IV) を用いて同様の反応を種々検討したが、複雑な混合物を与えるのみでエステルユニットは導入できなかった。また、エノン 22 は Williams らにより、室温 (23 °C)、32 時間で約 50% がラセミ化することが報告されている^{f)}。従って、本反応は温和な条件下で行わなければならない、反応条件の設定に制限があること、およびエノン 22 自体の保存や取り扱いが困難である理由から本合成を断念した。



Scheme 4. エステルユニットの導入

(3) A 環部から B 環部を構築する合成法の検討

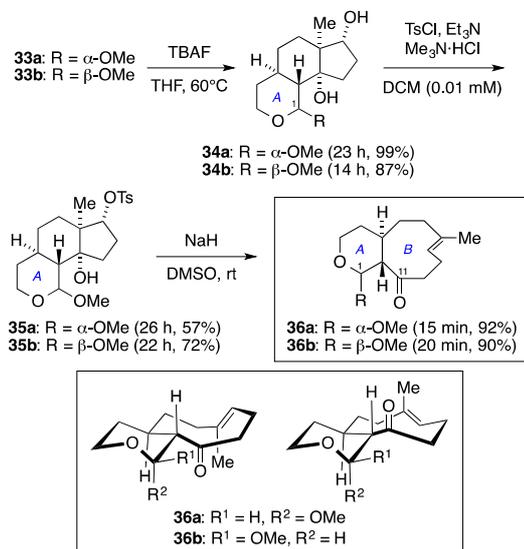
次に, A 環部である γ -ラクトール環を構築した後, B 環部を環拡大反応により合成する方法を検討した(Scheme 5)。光学活性なジオン **24** からアルコール体 **25** へと誘導後, Schlaf ら⁹⁾の DPP 配位子を用いたトリフルオロ酢酸パラジウム触媒によるビニル化反応を応用し, 高収率で望むビニルアルコール **26** を得た。さらに, 過塩素酸マグネウムにより [1,3]-シグマトロピー転位を行い立体反転したアルデヒド **27** へと誘導した後, 還元, つづく 1 級アルコールを PMB 基で保護した (**27** \rightarrow **28**)。次いで, オレフィンを入エポキシ化後 (**28** \rightarrow **29**), ニトリル基を導入し, 体から熱力学的に安定な β -ニトリル体へと異性化させ, 生じた 3 級アルコールを TMS 基で保護した (**29** \rightarrow **30** \rightarrow **31**)。さらに, ニトリル基を水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) にてアルデヒド体 **32** へ変換後, メタノール溶媒中 *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS) を作用させ, PMB 基の除去, ラクトール環の構築, アセタールの形成および TMS 基の除去をワンポットで行うことで A 環部を構築し, β -アセタール体 **33a** および **33b** を 5 : 1 の生成比で得ることに成功した。



Scheme 5. A 環部の構築

(4) (E)-9 員環(B 環)部の構築

得られた鍵中間体 **33a** および **33b** を用いて環拡大反応による (E)-オレフィンを有する B 環の構築を行った(Scheme 6)。**33a, b** に対して, テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を作用させ, *tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基を除去した後 (**34a, b**), 新たに生じた 2 級水酸基を *p*-トルエンスルホン (Ts: トシル) 化を行った (**35a, b**)。次いで, ジメチルスルフィド (DMSO) 溶媒中, NaH を作用させ望む AB 環部を有するラクトール誘導体 **36a** および **36b** をそれぞれ 92% および 90% の収率で得ることに成功した。一方, 本化合物は, NMR より 9 員環由来の 2 種類のジアステレオマー混合物 (**36a** = 2:1, **36b** = 1.7:1) であることが示唆され, 現在詳細な構造解析を行っている (Scheme 6)。

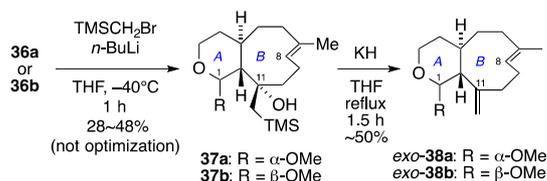


Scheme 6. 9 員環(B 環)部の構築

(5) キセニアラクトール骨格の構築

9-デオキシキセニアラクトール C (**11**) および 9-デオキシキセニロイド E (**12**) の基本骨格となるキセニアラクトール (ラクトン) 骨格への誘導を検討した (Scheme 7)。AB 環を有するケトン **36a** (dr = 2:1) および **36b** (dr = 1.7:1) に対して, エキソオレフィンを形成する目的でウィッティヒ反応, あるいはテッペ試薬による一段階での構築を試みたが反応は進行しなかった。そこで, ピーターソン・オレフィン化反応を用い 2 段階でのオレフィン形成を検討したところ, 中程度の収率 (未最適化) で対応するシラノール **37a** および **37b** が単一の立体異性体として得られることがわかった。これらの結果から, ケトン **36a** および **36b** は, B 環部である 9 員環のエナンチオマーの可能性が高いと考えられる。すなわち, 本反応ではケトン部の sp² 炭素がシラノール化され sp³ 炭素になることにより 9 員環のコンホメーションに自由度が増し, このようなエナンチオマーが消失し単一の立体異性体として **37a** および **37b** がそれぞれ得られたと考えられる。さらに, これら **37a** およ

び **37b** に水素化カリウム (KH) を用いてエキソオレフィンを形成すると、再び2種類のジアステレオ混合物を約 1:1 の生成比で与えたことから、これらの仮説を支持する実験結果が得られた。



Scheme 7. キセニアラクツール骨格の構築

以上の結果から、今後のアステロラウリン類の合成に発展させるための貴重な知見が得られたと考えている。今後は、NMR による詳細な解析を行い、さらに計算化学によりコンホメーションの最安定構造を計算し、実験結果との相関性を得ると同時に、化学収率およびエナンチオ過剰率の向上、並びに先に合成した脂肪酸側鎖 **17** とのカップリング反応により、9-デオキシキセニアラクツール **C (11)** の合成へと展開させる予定である。

<引用文献>

- Lin Y.-C., Abd El-Razek M.H., Hwang T.-L., Chiang M.Y., Kuo Y.-H., Dai C.-F., Shen Y.-C., *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 1911-1916.
- Oguchi T., Watanabe K., Ohkubo K., Abe H., Katoh T., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 2826-2845.
- Watanabe K., Iwasaki K., Abe T., Inoue M., Ohkubo K., Suzuki T., Katoh T., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3745-3748.
- Watanabe K., Sakurai J., Abe H., Katoh T., *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4055-4057.
- Duh C.-Y., El-Gamal A.A.H., Chiang C.-Y., Chu C.-J., Wang S.-K., Dai C.-F., *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1882-1885.
- Zhang Y., Lotesta S. D., Emge T. J., Williams L. J., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1882-1885.
- Bosch M., Schlaf M., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5225-5227.

5. 主な発表論文等

【雑誌論文】(計 4 件)

Kazuhiro Watanabe, Tomohiro Sugizaki, Yumi Tozawa, Tadashi Katoh A New Entry to the Synthesis of Primin via a B-Alkyl Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction
Heterocycles, **2012**, *86*, 985-989.
査読有。
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)104

Kazuhiro Watanabe, Hiroaki Shibata, Yu Imai, Tadashi Katoh

Deprotection of 3,4-Dimethoxybenzyl (^{3,4}DMB) Group on γ -Lactam Nitrogen using Phenyliodine (III) bis(trifluoroacetate) (PIFA): Application to Isoindolinone Compounds
Heterocycles, **2012**, *84*, 1355-1361.
査読有。
DOI: 10.3987/COM-11-S(P)77

Junji Sakurai, Takuya Kikuchi, Ohgi Takahashi, Kazuhiro Watanabe, Tadashi Katoh

Enantioselective Total Synthesis of (+)-Stachyflin: A Potential Anti-Influenza A Virus Agent Isolated from a Microorganism
Eur. J. Org. Chem., **2011**, 2948-2957.
査読有。
DOI: 10.1002/ejoc.201100173

Kazuhiro Watanabe, Tadashi Katoh Effective Chemoselective Deprotection of 3,4-Dimethoxybenzyl (^{3,4}DMB) Ethers in the Presence of Benzyl and *p*-Methoxybenzyl (PMB) Ethers by Phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA)
Tetrahedron Lett., **2011**, *52*, 5395-5397.
査読有。
DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.08.049

【学会発表】(計 14 件)

渡邊 一弘

抗がん活性天然物マンデラリド A の合成に向けて: Ag(I) 触媒による *cis*-2,5-DHF および 3,6-DHP の合成
日本薬学会第 13 回化学系若手研究者セミナー(招待講演), 東北薬科大学(宮城県仙台市), 2014 年 9 月。

Kazuhiro Watanabe, Nagarathanam Veerasamy,^{a)} Rich G. Carter^{a)}
a) Department of Chemistry, Oregon State University
Ag(I)-Catalyzed Cyclization of Propargylic Benzoates to Access Polysubstituted THP Rings
247th ACS National Meeting & Exposition, Dallas Convention Center (Dallas, Texas, USA), March, 2014.

Nagarathanam Veerasamy,^{a)} Kazuhiro Watanabe, Rich G. Carter^{a)}
a) Department of Chemistry, Oregon State University
Synthetic Studies toward C15-C24 Northern Half of Mandelalide A
247th ACS National Meeting & Exposition,

Dallas Convention Center (Dallas, Texas, USA), March 2014.

Kazuhiro Watanabe, Rich G. Carter^{a)}
a) Department of Chemistry, Oregon State University
Synthesis of Dihydropyran Derivatives using Ag(I)-Catalyzed Cyclization: Model Studies Toward Southern Half of Mandelalide A
68th ACS Northwest Regional Meeting (NORM13), Oregon State University (Corvallis, Oregon, USA), July 2013.

神島 堯明, 渡邊 一弘
抗インフルエンザウイルス活性を有するストロンギリン A の全合成
日本薬学会第 133 年会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2013 年 3 月, 要旨集 2 p.240.

渡邊 一弘, 伊藤 拓也, 加藤 亜沙美, 千田 一慶, 加藤 正
リパーゼによる位置選択的な脱アセチル化反応を基軸とする (Z)-4-ヒドロキシタモキシフェンの合成
平成 24 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム, 東北薬科大学 (宮城県仙台市), 2012 年 5 月, 要旨集 p.17-18.

渡邊 一弘, 千田 一慶, 佐藤 静香, 成田 紘一, 加藤 正
p21^{ras} ファルネシルトランスフェラーゼ阻害物質 TAN-1813 の合成研究
日本薬学会 132 年会, 北海道大学 (北海道札幌市), 2012 年 3 月, 30P1-pm006.

成田 紘一, 福井友理恵, 佐藤 静香, 渡邊 一弘, 加藤 正
スピルコスタチン C および D の合成と活性評価
日本薬学会 132 年会, 北海道大学 (北海道札幌市), 2012 年 3 月, 31E03-pm04.

福井友理恵, 成田 紘一, 佐藤 静香, 渡邊 一弘, 加藤 正
HDAC 阻害剤ブルクホルダック A の全合成
日本薬学会 132 年会, 北海道大学 (北海道札幌市), 2012 年 3 月, 31E03-pm05.

Koichi Narita, Kazuhiro Watanabe, Takao Yamori, Minoru Yoshida, Tadashi Katoh
Total Synthesis of the Bicyclic Depsipeptide HDAC Inhibitors Spiruchostatins A, B and FK228 (FR901228)
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 11), Keio

Plaza Hotel Tokyo (Shinjuku-ku, Tokyo, Japan), November 2011.

Koichi Narita, Kazuhiro Watanabe, Takao Yamori, Minoru Yoshida, Tadashi Katoh
Total Synthesis of the Bicyclic Depsipeptide HDAC Inhibitors Spiruchostatins A, B and FK228 (FR901228)
Italian-Japanese International Seminar for Neuroscience, Tohoku Pharmaceutical University (Sendai, Miyagi, Japan), September 2011, Abstract p.10.

渡邊 一弘, 成田 紘一, 佐藤 静香, 加藤 正
超原子価ヨウ素(III) 試薬 PIFA を用いた 3,4-ジメトキシベンジル基の選択的な脱保護反応の開発
日本薬学会 131 年会, ツインメッセ静岡 (静岡県静岡市), 2011 年 3 月, 要旨集 2 p.143.

成田 紘一, 中村 健, 渡邊 一弘, 加藤 正
抗結核作用および抗マラリア作用を有するパウヒノキサピン J の合成
日本薬学会 131 年会, ツインメッセ静岡 (静岡県静岡市), 2011 年 3 月, 要旨集 2 p.143.

菊地 拓也, 大高 仁吾, 峯田真由子, 小口 剛正, 成田 紘一, 渡邊 一弘, 加藤 正
(-)-サブグルチノール A および B の全合成
日本薬学会 131 年会, ツインメッセ静岡 (静岡県静岡市), 2011 年 3 月, 要旨集 2 p.145.

【図書】(計 1 件)

渡邊 一弘 他, 廣川書店, 基礎有機化学問題集, 2013, 97-119.

【その他】 ホームページ等

<http://www.tohoku-pharm.ac.jp/new/index.cgi?eid=109>

<http://www.tohoku-pharm.ac.jp/laboratory/iyakugo/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 一弘 (WATANABE, Kazuhiro)
東北薬科大学・薬学部・講師
研究者番号: 10382673