

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350967

研究課題名(和文)天然有機化合物を基盤とした新規ヘッジホッグシグナル阻害剤の創製

研究課題名(英文) Synthesis of novel inhibitors of the Hedgehog signaling pathway based on natural products

研究代表者

石川 裕一 (Ishikawa, Yuichi)

横浜市立大学・総合科学部・准教授

研究者番号：40348826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヘッジホッグ(Hh)シグナル伝達経路阻害剤である天然有機化合物タエペニンDの合成を行った。合成にあたっては、原料として容易に入手可能なWieland-Miescherケトンを採用することで、大量合成に耐える合成経路を確立することとした。鍵反応となるメチル基の酸素官能基化について検討を行ったところ、望む立体選択性で反応が進行した。また、特徴的な構造であるベンゾフラン骨格についても、短段階による構築に成功した。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of taapeenin D, a novel inhibitor of the Hedgehog (Hh) signaling pathway, was attempted. Considering the structure of taapeenin D, the synthesis commenced with easily available Wieland-Miescher ketone. First, selective functionalization at C19 methyl group was attempted as a key reaction. The reaction proceeded with high stereoselectivity. Second, short-step construction of benzofuran rings, a characteristic structure of taapeenin D, was accomplished.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：ヘッジホッグシグナル タエペニンD 構造活性相関 天然有機化合物 シグナル伝達 ケミカルバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

ヘッジホッグ (Hh) シグナル伝達経路は、細胞増殖、細胞分化、組織パターン形成などの重要なプロセスに関わっている。また、Hh シグナル伝達経路の異常な活性化は、がんの発生、増殖、浸潤、転移に深く関与しており、近年非常に注目を集めている。そのため Hh シグナル伝達経路の阻害剤は新たなメカニズムによる新規抗がん剤のリード化合物として期待されている。しかしながら、世界中で活発に研究が行われているものの、現在までに、Hh シグナル伝達経路を標的とした薬剤は実用化されておらず、新規 Hh シグナル伝達経路阻害剤の開発が強く望まれていた。

このような中、天然有機化合物タエペニン D が、Hh シグナル伝達経路阻害物質として単離された。タエペニン D は、Hh シグナル伝達経路が活性化している膵臓がん細胞などに対して顕著な細胞毒性を示したことから、Hh シグナル伝達経路を標的とした新規抗がん剤のリード化合物として有望であると予想された。このように特異な活性を持つものの、これまでに、タエペニン D の合成は報告がなく、直接の標的タンパク質など詳細な生物活性発現メカニズムについても不明なままであった。さらにタエペニン D は天然からの試料供給量が限られており構造活性相関に関する研究は全く進んでいなかった。

2. 研究の目的

本研究では、新規抗がん剤のリード化合物として有望である天然有機化合物タエペニン D および、そのアナログの合成を行い、構造活性相関や未解明な生物活性発現機構の情報を得ることにより、Hh シグナル伝達経路を標的とした新規抗がん剤リード化合物創製のための研究基盤を確立することを試みることにした。

3. 研究の方法

Hh シグナル伝達経路阻害物質である天然有機化合物タエペニン D の合成を行い、構造活性相関や活性発現機構の情報より、Hh シグナル伝達経路を標的とした新規抗がん剤リード化合物創製の研究基盤を確立することを目指した。

タエペニン D の合成にあたり、**図 1** に示すように、原料として容易に入手可能な Wieland-Miescher ketone (WMK) を採用することで、大量合成に耐える合成経路を確立することとした。タエペニン D の部分構造を、WMK の各部位 (A、B) に順次導入することで効率的に合成を行うことが可能であると考えた。

A 部分に対する部分構造の導入については、化合物 3 の水酸基を足がかりにメチル基の官能基化を行い、化合物 2 を得ることで達成可能であると考えた。このことについては、ステロイド化合物をモデル化合物とした予備的研究において、四酢酸鉛を用いることでメチル基の選択的官能基化が可能であるとい

う知見を既に得ていた。化合物 2 に対し、さらに酸化反応を施すことによって、化合物 1 を経て、A 部分の構築を行うことができるものとし、また、B 部分については、化合物 1 のカルボニル基を足がかりとして芳香環を構築することによって合成が可能であり、これによりタエペニン D を得ることを計画した。

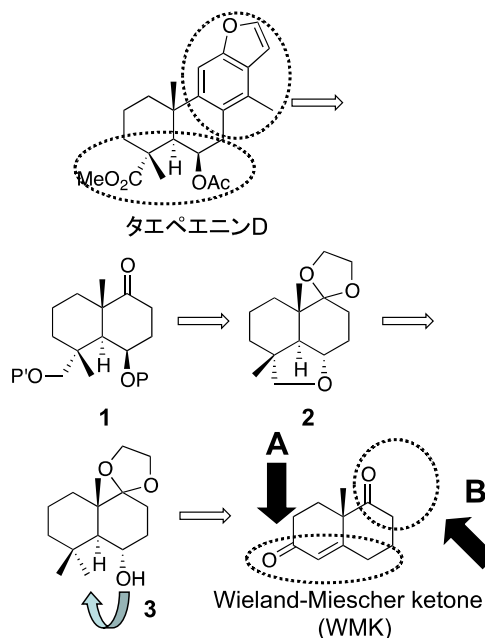


図 1

また、タエペニン D の類縁体の合成については、多くの種類の類縁体を効率的に得ることを目的とし、**図 2** に示すように、タエペニン D の基本骨格を持つテンプレート化合物を共通の合成中間体として用いる。すなわち基本となるテンプレート化合物の A 部分、B 部分に対して、天然有機化合物タエペニン D の合成での知見を活用し、適宜、必要となる官能基を導入することにより、様々なタエペニン類縁体を合成することとした。

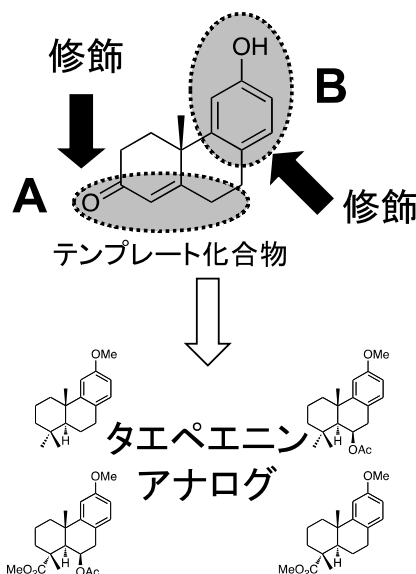


図 2

4. 研究成果

タエペニン D の合成にあたっては、原料として容易に入手可能な Wieland-Miescher ketone (WMK) を用いることとした (図 3)。まず、第一にタエペニン D の A 部分に対する部分構造の導入について検討を行った。A 部分の特徴としては、4 級炭素不斉中心の存在がある。この構築のために、gem-メチル基の官能基化を試みることにした。

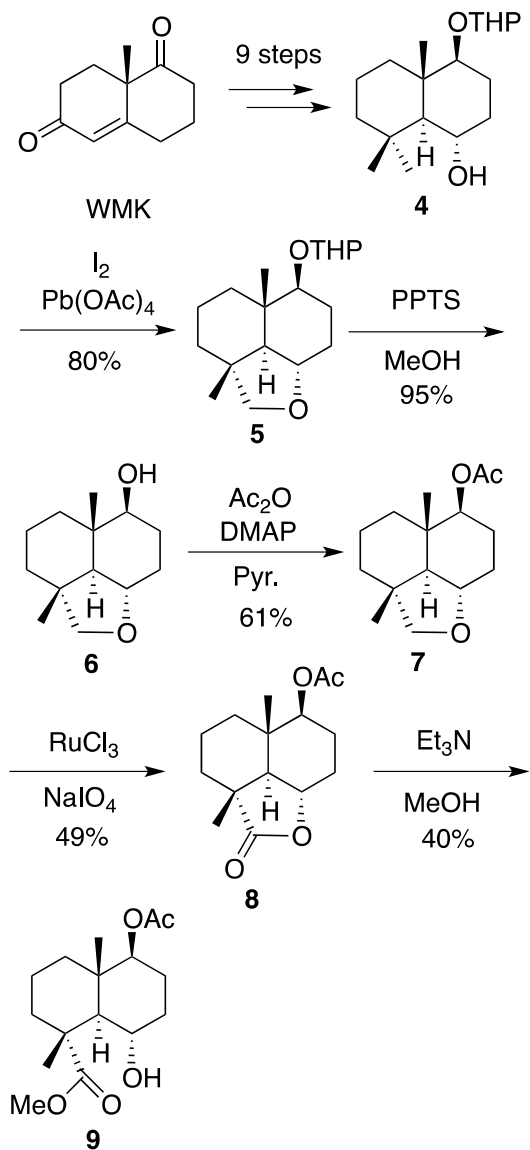


図 3

WMK より、既知の方法に従って、9 段階でアルコール体 4 へと変換した。この 4 に対し、ヨウ素、四酢酸鉛を作用させることで、アルコキシラジカルを経由する、位置選択的な官能基化を行った。その結果、望むメチル基が反応した環状エーテル 5 を高収率で得ることに成功した。この反応は、まず、ヨウ素、四酢酸鉛により、アルコキシラジカルが生成し、このラジカルに近接するメチル基がヨウ素化され、これに対し S_N2 反応でエーテル環が生成する機構であると考えられる。

つづいて、環状エーテル 5 の THP 基を除去

しアセチル基へと変換した。このアセチル体 7 において各種 NMR 測定を実施し、その構造を確定することができた。

環状エーテル 5 をルテニウムによる酸化反応に付すことで、ラクトン 8 を得ることに成功した。メタノール中トリエチルアミンを作用させ、ラクトン環の開環を行うことで、メチルエステル 9 を得た。このことによって、タエペニン D の A 部分の酸化様式を整えることができた。

第 2 にタエペニン D の B 部分に対する部分構造の導入について検討を行った (図 4)。B 部分については、ベンゾフラン構造が特徴としてあげられる。この構造を効率的に構築することを検討した。

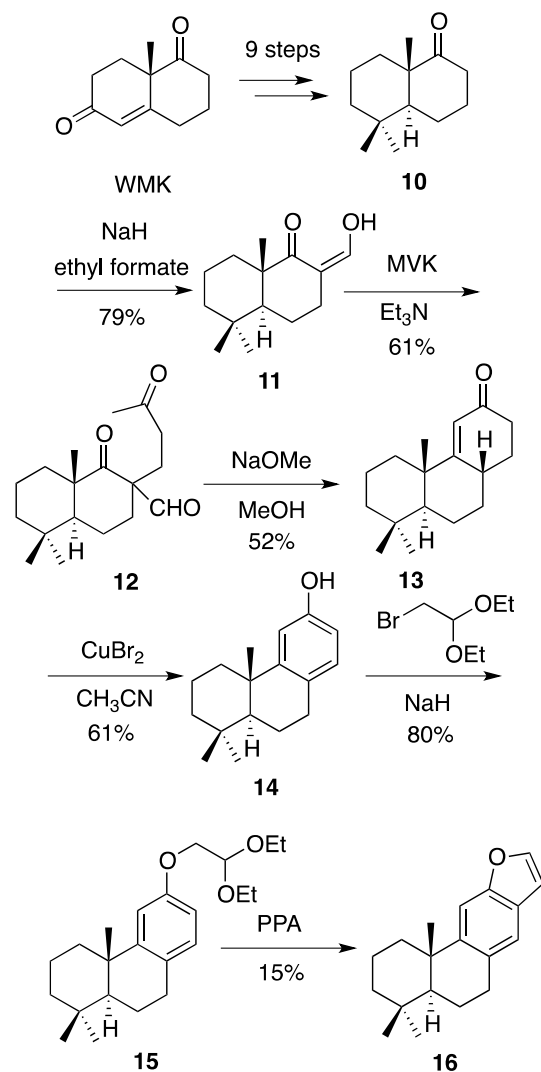


図 4

WMK より、既知の方法に従って、9 段階でケトン体 10 へと変換した。この 10 に対し、水素化ナトリウムとギ酸メチルを作用させ、ヒドロキシエノン 11 を得た。つづいて、メチルビニルケトンと反応させたところ、ジケトン体 12 が得られた。ジケトン体 12 をナトリウムメトキシドで処理したところ、脱ホルミル化、環化、脱水反応が進行し、エノン 13 を与えた。さらに、臭化銅を作用させ芳香環

化を行うことでフェノール体 14 を得ることができた。

重要中間体である 14 を得ることができたことから、鍵となるベンゾフラン構造の構築について検討を行った。短段階での構築を目指し、14 に対してプロモアセトアルデヒドジエチルアセタールを作用させ 15 を得た。この 15 をポリリン酸で処理することによって、わずか 2 工程で、特徴的な構造であるベンゾフラン構造 16 の構築に成功した。この 16 は、天然有機化合物のタエペニン D と比較して、芳香環上のメチル基を欠いた構造であるものの、同様の合成戦略が天然有機化合物の合成にも活用可能であると考えられる。また、構造活性相関の観点からも興味深い化合物であるといえる。

以上のように、今回、タエペニン D の合成に重要な A 部分、B 部分の構築について検討を行い、A 部分については、その酸化様式を整えることに成功した。また、B 部分については、その特徴的な構造であるベンゾフラン構造の、短工程による合成に成功することができた。

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 1 件)

Nakazawa, Y.; Nagatomo, M.; Oikawa, T.; Oikawa, M.; Ishikawa, Y. Studies directed toward synthesis of taepeenin D: construction of the C4 stereogenic center and the CD benzofuran rings, *Tetrahedron Letters*, 査読あり、57 巻、2016、2628-2630、doi:10.1016/j.tetlet.2016.05.005.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 裕一 (ISHIKAWA YUICHI)
横浜市立大学・国際総合科学部・准教授
研究者番号：40348826

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

石橋 正己 (ISHIBASHI MASAMI)
千葉大学・薬学研究科・教授
研究者番号：90212927