

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460017

研究課題名(和文)リンパ性フィラリアの制圧を目指すチランダマイシン類天然物の全合成研究

研究課題名(英文)Synthetic Study of Tirandamycins

研究代表者

高橋 圭介 (TAKAHASHI, Keisuke)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号：60380854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我が国を含む先進国ではさほど問題とはならないものの、発展途上国などにおいて深刻な公衆衛生上の問題である「顧みられない病気」の代表的なものの中に、微小な線虫によって引き起こされるリンパ性フィラリア症がある。本研究においては、最近、有効な殺フィラリア線虫活性を有する事が明らかにされたチランダマイシンBの全合成研究を行った。その結果、Marshallらのキラルアレニル亜鉛種のアルデヒドへの付加、リチオフランのカップリング、Achmatowicz反応を経るピシクロ環構築、Wittig反応を経て既知中間体へと到達し、チランダマイシンBの形式合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Lymphatic filariasis, also known as elephantiasis, is caused by the parasitic nematodes and represents a worldwide health crisis. In this study, we investigated synthetic study of tirandamycin B which efficiently kills the parasite. Continuous stereo centers of tirandamycin B were constructed by Marshall method employing chiral allenylzinc species and addition of lithio furan. After construction of the bicyclic core through Achmatowicz reaction, Wittig reaction gave us the key intermediate of tirandamycin B.

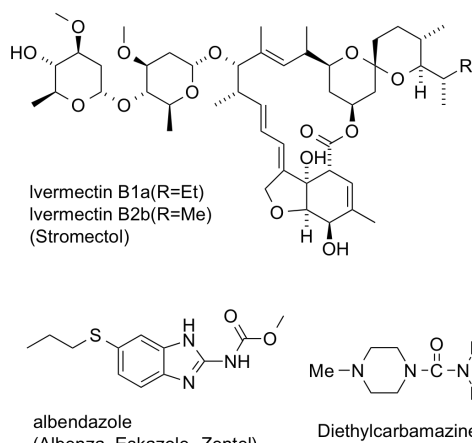
研究分野：有機化学

キーワード：全合成 フィラリア チランダマイシン

1. 研究開始当初の背景

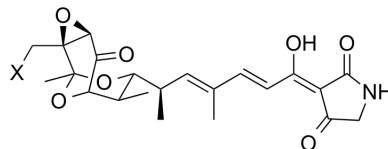
1997年、WHOはリンパ管フィラリアの制圧を公衆衛生に於ける課題として議決し、その方法論として特に雌フィラリア成虫に対する新たな効果的治療薬の発見を最優先事項として打ち出した。アフリカ、アジア、太平洋地域、中東、中南米の熱帯、亜熱帯地方に見られるリンパ管フィラリア症は、微小な糸状虫 *Brugia malayi* と *Wuchereria bancrofti* によって引き起こされ、蚊によって人から人へ伝播する。上記糸状虫は主にヒトのリンパ管、リンパ節を寄生箇所とし、リンパ管炎、リンパ節炎を引き起こし、続いてリンパ液の流れをブロックし、組織液の循環が阻害される事で象皮症と皮膚感染に関する抵抗力の低下を引き起こす。この疾患は多くの場合、致死的ではないものの、重篤な身体障害の一因となっており、就労不可等による経済損失は年間数千億円ともいわれ、又、ミクロの視点では、就労できない事での患者の貧困、患者に対する偏見等も問題となっている。WHOはフィラリア抑制の為に抗糸状虫薬アルベンダゾールとイベルメクチン(Figure 1)の集団投薬(MDA)等を行ってきたが、既にこれらの治療薬に耐性を有する糸状虫が出現している。さらに、肝機能障害等の重大な副作用が見られる事、殺虫効果が幼虫に限られ、フィラリア成虫には効果がないことから、異なる作用機序を有する新たな新薬が求められている。加速するグローバル化の渦の中にある現代、フィラリア制圧の実現を可能とする新薬の探索は緊急の世界的課題である。

Figure 1



そのような中、チランダマイシン B (Figure 2) を含む一連のチランダマイシン 類天然物が Shen らによって *Streptomyces* sp. 17944 より単離された。<sup>1)</sup> チランダマイシン A, チランダマイシン B 等一部のチランダマイシン 類は既知化合物であったが、改めて詳細な生物学的検討がなされ、特にチランダマイシン B が強力な糸状虫のアスパラギンアミノアシル tRNA 合成酵素(AsnRS)阻害活性を有する事が明らかにされている。AsnRS は糸状虫を含む多くの生物種においてその構造、生化学的特徴が解明されていることや、アッセイ系

が確立されていること等から、新たな抗糸状虫薬開発研究に於いて有効なターゲットとして位置づけられている。実際、チランダマイシン B は幼虫のみならず成虫にも殺虫効果を示す事からも大いに抗糸状虫薬開発のリードとして期待の持てる化合物である。



X = H: Tirandamycin A  
X = OH: Tirandamycin B

Figure 2

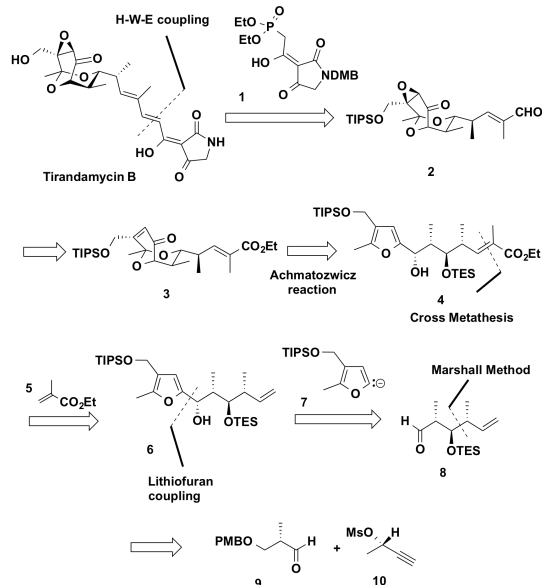
代表者は以前より有機合成化学からの感染症克服への貢献に興味を抱いていた。上記背景と合わせ、申請者は今回、フィラリア制圧に有機合成化学の立場から貢献すべく、最近、有望な抗フィラリア活性を有する事が明らかにされたチランダマイシン類天然物を合成標的とする全合成研究の着想に至った。これらの天然物は生物活性のみならず、高度に官能基化されたアセタール構造や連続不斉中心を有する事からも魅力的な合成ターゲットと言える。<sup>2)-4)</sup>

2. 研究の目的

チランダマイシン B およびその誘導体の高効率な合成を可能とする方法を確立する。

3. 研究の方法

Scheme 1 に示す合成計画に基づきチランダマイシン B の全合成研究を行う。



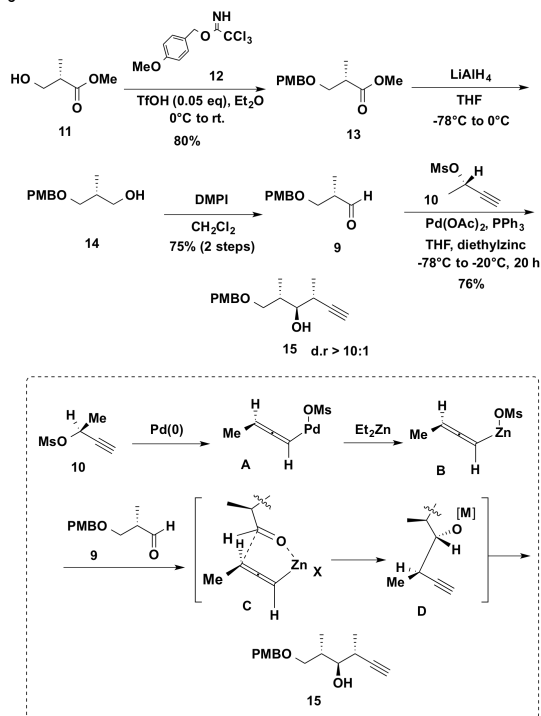
Scheme 1

即ち、チランダマイシン B は、DeShong らの方法に従い、既知のアルデヒド 2 とリン酸エステル 1 との HWE 反応により合成できる。

アルデヒド **2** は、宮下らの方法に従い、不飽和エステル **3** のピシク口環をエポキシ化し、エステルをアルデヒドへと変換することで合成することとした。エステル **3** は **4** のフラン環を酸化することで合成でき、**4** は末端アルケンに有する **6** と ethyl methacrylate (**5**) とのクロスメタセシスにより導くこととした。**6** は、アルデヒド **9** とメシル体 **10** より Marshall<sup>5)</sup> らの方法に基づき 3 連続不斉中心を備えた **8** を合成した後、リチオフラン **7** とカップリングさせることで合成できると考えた。

#### 4. 研究成果

市販の methyl (S)-3-hydroxy-2-methylpropanoate (**11**) を出発原料として、**12** を用いて PMB 化後、**13** を LAH でアルコール **14** に変換した (Scheme 2)。**14** を DMPI (Dess-Martin Periodinane) で酸化しアルデヒド **9** を得た。Marshall<sup>5)</sup> らの条件下、アルデヒド **9** とアルキン **10** とのカップリング反応を検討し、**15** をジアステレオマー比 10:1 の比で得た。この反応の立体選択性については、次のように考えている。まずアルキン **10** がパラジウム触媒と反応し立体特異的に **A** を生じる。次に、その立体を保ったまま、キラルアレニル亜鉛種 **B** となり、それがアルデヒド **9** と **C** のように反応して、**D** を経て **15** が生成したと考えている。



Scheme 2

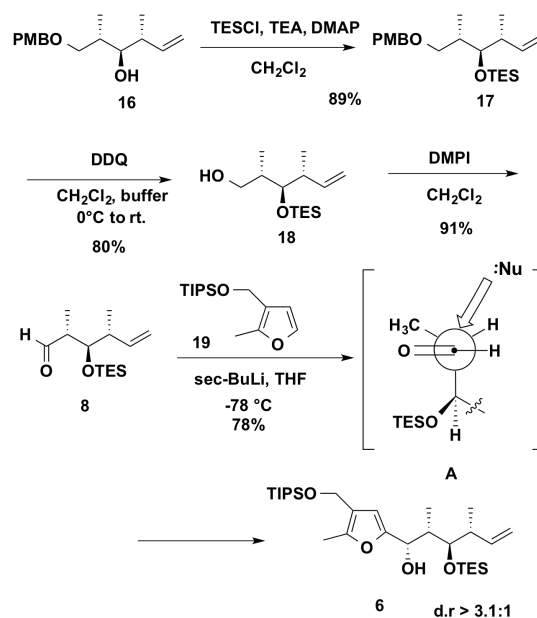
次に Table 1 に示す種々の条件下アルキン **15** の部分還元を検討した。まず、通常の被毒されたパラジウム触媒を用いたところ反応が完結せず、生成物 **16** が **15** との分取困難な混合物として得られた (entry 1, 2)。また、そこからさらに反応を続けたところ、**16** のオレ

フィン部がアルカンまで還元されてしまった。そこで、佐治木らによって開発されていた Pd-Polyethyleneimine (Pd/PEI) を用いて検討を行った。<sup>6)</sup> まず、文献中の条件を参考にメタノール-ジオキサン混合溶媒中で検討を行ったが、この条件では反応が全く進行しなかった (entry 3)。一方、メタノールのみを溶媒として反応を行うと、完全に反応が進行し、**16** が 71% の収率で再現良く得られた (entry 4)。

Table 1

entry	conditions	yield of 14
1	5% Pd-CaCO <sub>3</sub> 5 w%, AcOEt	63%
2	5% Pd-BaSO <sub>4</sub> 50 w%, quinoline 1.3 eq, Toluene	64%
3	5% Pd/PEI 10 w%, MeOH:Dioxane = 1:4	no reaction
4	5% Pd/PEI 10 w%, MeOH	71%

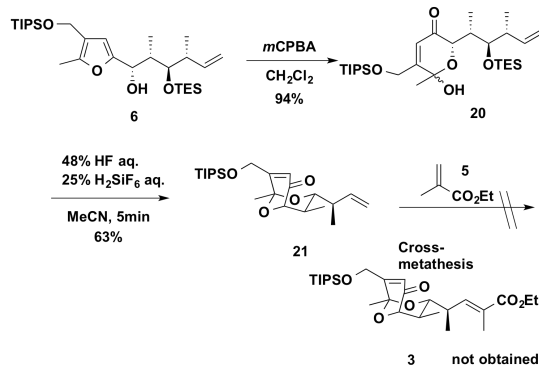
その後、アルケン **16** の水酸基を TES 基で保護し、**17** の PMB 基を除去後、**18** の水酸基を DMPI で酸化し、アルデヒド **8** へと導いた。アルデヒド **8** と **19** より調製したリチオフランを反応させたところ Felkin-Anh モデル **A** を経る経路が優先的に進行し、4 連続不斉中心を備えた **6** がジアステレオマー比 3.1:1 で得られた (Scheme 3)。



Scheme 3

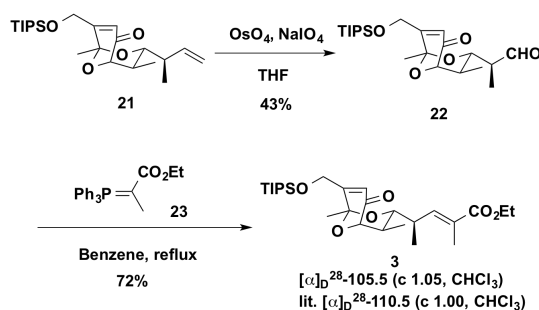
カップリング体 **5** を *m*CPBA で処理し Achmatowicz 反応を進行させ、**20** をジアステレオマー混合物として得た (Scheme 4)。この反応において、*m*CPBA が末端アルケンには作用せず、選択的に望む反応が進行した理由

は、フラン環が酸化に対して反応性が高いことと、*m*CPBA が 2 級水酸基との水素結合により、引き付けられたためと考えられる。次に **20** を酸条件に付し、TES 基の除去と、分子内ケタール化を一挙に進行させビシクロノナン骨格を有する **21** を得た。**21** に対し、**5** とのクロスメタセシス反応による **3** への変換を試みたが **3** を得る事はできなかった。



Scheme 4

そこで変法として、**21** の Lemieux-Johnson 酸化によって得られたアルデヒド **22** をベンゼン中、加熱還流下、イリド **23** と反応させると、既知中間体 **3**<sup>4)</sup> が得られた (Scheme 5)。合成した **3** の各種スペクトルデータは報告値と完全に一致していたことより、天然型チランダマイシン B の不斉形式合成を達成した。



Scheme 5

<参考文献>

- 1) Z. Yu .S. Vodanovic-Jankovic, N. Ledebor, S.-X. Huang, S. R. Rajski, M. Kron, B. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2034.
- 2) S. J. Shimshock, R. E. Waltermire, P. Deshong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8791.
- 3) T. Shiratani, K. Kimura, K. Yoshihara, S. Hatakeyama, H. Irie, M. Miyashita, *Chem. Commun.* **1996**, 21.
- 4) H. Yoshimura, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2015**, *51* 17004.
- 5) J. A. Marshall, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8153.
- 6) H. Sajiki, S. Mori, T. Ohkubo, T. Iwata, A. Kume, T. Maegawa, Y. Monguchi, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5109. Pd-PEI は和光純薬より購入した。

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 8 件)

- 1) H. Yoshimura, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, Unified synthesis of tirandamycins and streptolydigin. *Chem. Commun.* **2015**, 17004-17007. DOI: 10.1039/c5cc07749d. 査読あり
- 2) D. D. Yogesh, T. Shirai, M. Arima, A. Nakazima, H. Hikawa, I. Azumaya, T. Kusakabe, K. Takahashi, K. Kato, Direct use of allylic alcohols for palladium-catalyzed synthesis of 3-allylbenzo[b]thiophenes, benzofurans, and indoles in aqueous media. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42623-42627. DOI: 10.1039/c4ob01576b. 査読あり
- 3) T. Nishimaru, M. Kondo, K. Takeshita, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, Total synthesis of marinomycin A based on a direct dimerization strategy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8459-8462. DOI: 10.1002/anie.201404408. 査読あり
- 4) T. Matsubara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, Total synthesis of (-)-ophiodilactone A and (-)-ophiodilactone B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 757-760. DOI: 10.1002/anie.201307835. 査読あり
- 5) R. Shen, T. Kusakabe, K. Takahashi, K. Kato, Pd(II)-catalyzed ligand controlled synthesis of methyl 1-benzyl-1H-indole-3-carboxylates and bis(1-benzyl-1H-indol-3-yl)methanones. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4602-4609. DOI: 10.1039/C4OB00714J. 査読あり
- 6) Y. Jiang, T. Kusakabe, K. Takahashi, K. Kato, A cyclization-carbonylation-cyclization coupling reaction of (ortho-alkynyl phenyl) methoxymethyl sulfides with the palladium(II)-bisoxazoline catalyst. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3380-3385. DOI: 10.1039/C4OB00299G. 査読あり
- 7) F. Urabe, S. Miyamoto, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, Formal [4+1]-cycloaddition of homopropargyl alcohols to diazo dicarbonyl compounds giving substituted tetrahydrofurans. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1004-1007. DOI: 10.1021/ol403746r. 査読あり
- 8) K. Takahashi, D. Yamaguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, Synthesis of heterocycles based on a Rh-catalyzed C-H amination. *Synlett* **2014**, *25*, 133-137. DOI:10.1055/s-0033-1340159. 査読あり

[学会発表](計 14 件)

- 1) 原田麟太郎、星野由梨香、高橋圭介、日下部太一、加藤恵介; 抗線虫活性を有するチランダマイシン B の合成研究. 日本薬学会第 136 年会 2016 年 3 月 28 日パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

2) 李棟、有山智博、日下部太一、高橋圭介、加藤恵介; パラジウム触媒下環化-カルボニル化反応による 3-フランカルボン酸エステルの合成 2016年3月27日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

3) 日下部太一、彭程、船渡川実冬、根本真衣、Daulat Dhage YOGESH、高橋圭介、笹井 宏明、加藤恵介二価パラジウム触媒を用いた(o-アルキニルフェニル)(メトキシメチル)スルフィドの不斉環化-二量化反応の開発 2016年3月27日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

4) 招待講演; 高橋圭介、畑山範; 日本薬学会第 136 年会、天然物の全合成研究と環状化合物合成法の開発、2016年3月27日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

5) 原田麟太郎、澤田あやか、日下部太一、高橋圭介、加藤恵介; ニトロ基を活用する Conia-ene 型環化反応の開発. CSJ 化学フェスタ、2015年10月13日、タワーホール船堀(東京都江戸川区)

6) 原田麟太郎、星野由梨香、高橋圭介、日下部太一、畑山範、加藤恵介; チランダマイシン類天然物の合成研究. 日本薬学会関東支部大会 2015年9月27日、日本大学薬学部(千葉県船橋市)

7) 招待講演; 高橋圭介; 慶応有機化学若手シンポジウム; ワンポット環状化合物合成法の開発と天然物合成 2015年5月9日 慶応義塾大学矢上キャンパス(神奈川県横浜市)

8) 原田麟太郎、高橋圭介、日下部太一、加藤恵介; チランダマイシン B の合成研究. 日本薬学会第 135 年会 2015年03月27日 デザインクリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市)

9) 彭程、日下部太一、高橋圭介、加藤恵介; (o-アルキニルフェニル)(メトキシメチルスルフィド)の環化 カルボニル化反応: リガンドによる反応制御. 日本薬学会第 135 年会 2015年03月27日 デザインクリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市)

10) 日下部太一、佐藤啓太、有山智博、高橋圭介、加藤恵介; N-プロパルギルヒドロキシルアミンの環化 カルボニル化反応: リガンドによる反応制御. 日本薬学会第 135 年会 2015年03月27日 デザインクリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市)

11) 大門洋貴、日下部太一、高橋圭介、加藤恵介; アルキニックヒドラゾンの環化 カルボニル化反応: リガンドによる反応制御. 日本薬学会第 135 年会 2015年03月27日

デザインクリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市)

12) 李棟、有山智博、日下部太一、高橋圭介、加藤恵介; アレニルケトンの環化 カルボニル化反応: リガンドによる反応制御. 日本薬学会第 135 年会 2015年03月27日 デザインクリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市)

13) 高橋圭介、澤田あやか、原田麟太郎、日下部太一、加藤恵介; ニトロ基を有する環状化合物合成法の開発. 日本薬学会第 135 年会 2015年03月27日 デザインクリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市)

14) 吉村光、中本義人、浦辺郁也、高橋圭介、石原淳、畑山範; 新規シンコナルカロイド触媒 -Isocupreine の創製とそれを活用した Tirandamycin B の合成研究反応と合成の進歩シンポジウム; 2013年11月5日九州大学医学部 100年講堂(福岡県福岡市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高橋 圭介 (TAKAHASHI, Keisuke)  
東邦大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 60380854