

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26460013

研究課題名（和文）新規G2 checkpoint阻害剤habiterpenolの全合成及び創薬研究

研究課題名（英文）Synthetic study of habiterpenol

研究代表者

長光 亨（Nagamitsu, Tohru）

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：90300756

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：現在、ガン細胞選択的に作用する抗ガン剤の標的として、DNA修復機構のG2 checkpointが注目を浴びており、北里大学においてその特異的阻害剤である新規天然物habiterpenol（1）が発見された。そこで1の効率的な全合成経路を確立し、全合成経路を応用した構造活性相関研究を通じて、より優れたG2 checkpoint選択的阻害剤を開発することを目的として全合成研究に着手した。当初の合成計画通りに研究は進まなかったが、改良を続けた結果、1の全合成完了の一手手前の重要中間体の合成まで達成することができた。

研究成果の概要（英文）：Habiterpenol (1) was isolated from the fermentation broth of actinomycete *Phytohabitans suffuscus* 3787_5. Habiterpenol was found to abrogate bleomycin-induced G2 arrest in Jurkat cells. Due to its intriguing structural features and biological profile, total synthesis and structure-activity relationship study of this natural product were investigated. As a result, we successfully synthesized a key intermediate for the total synthesis.

研究分野：有機合成

キーワード：全合成

1. 研究開始当初の背景

近年、世界中でガンによる死者は年間 760 万人にもものぼり、その数は 2030 年までに 1310 万人へ増加すると予測されている。薬物治療に用いる化学療法薬は最大耐用量で使用すると、特に成長の早い細胞（骨髄、消化管、毛髪の細胞）に大きな影響を与えることにより、貧血、白血球減少、吐き気、嘔吐および脱毛といった副作用が高頻度で認められる。そこで、副作用が少なく、更により低用量で効果を示すガン細胞に選択性を有する分子標的治療薬の開発が進められている。そのような中、ガン細胞と細胞周期の関係に着目した分子標的薬の研究開発が現在活発に進められている。その発端は、多くのガン細胞はガン抑制遺伝子の変異によって G1 checkpoint 機構が欠損し、正常細胞に比べてはるかに G2 checkpoint 機構に依存して DNA 修復を行っているという、Levine や菅沼らによる報告である (Levine, A. J. *et al. Cell*, **1997**, 88, 323-331., Suganuma, M. *et al. Cancer Res.* **1999**, 59, 5887-5891.). 特に 1999 年の菅沼らの発見から、G2 checkpoint のみを阻害すると、ガン細胞は DNA 修復機構を失うことで傷害が蓄積して細胞死が誘導されるが、正常細胞は G1 checkpoint によって傷害を修復することができるため、生存し続けることが可能であると考えられ、ガン細胞選択的に作用する抗ガン剤のターゲットとして、G2 checkpoint の有用性が示唆された (Figure 1)。これまでに G2 checkpoint のシグナル伝達系を阻害する物質はいくつか報告されているが、ペプチドやアルカロイドに限られ、G1 checkpoint も同時に影響を受ける等の問題により、臨床試験には至っていない。しかし、G2 checkpoint の選択的阻害剤は、副作用の面で大きな問題を抱えていた既存の DNA 傷害性抗ガン剤との併用により、それらの作用増強や副作用の軽減が可能となり、**新しい機序を有する抗ガン剤**としての有用性が期待されていた。

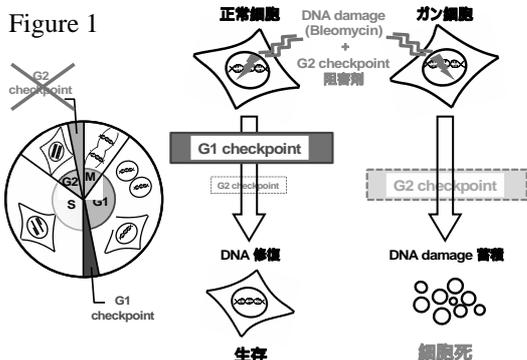
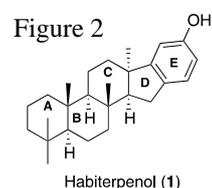


Figure 1

2. 研究の目的

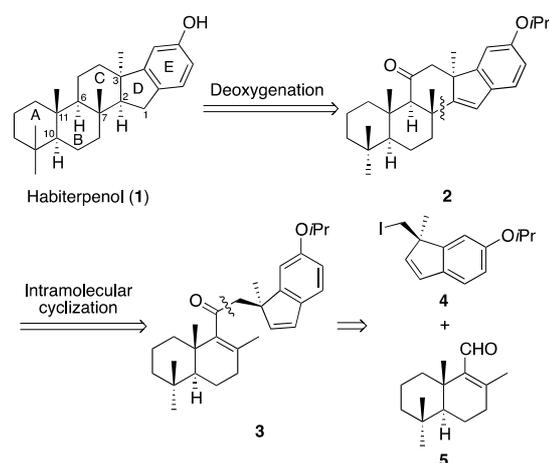
このような背景のもと、北里大学薬学部において、G2 checkpoint 選択的阻害剤の探索研究が行われた結果、新規天然有機化合物 habiterpenol (1) が単離、同定された。構造解析の結果、1 は Figure 2 に示した相対立体配

置であることが明らかにされたが、絶対立体配置はいまだ決定されていない。1 は、ステロイド骨格とフェノールからなる五環性の縮合環化合物であり、その分子内には連続する 6 つの不斉炭素が存在し、CD 環のみ syn、他は 1,2-anti で縮環した大変興味深い構造を有している。更に、既知の G2 checkpoint 阻害剤は、いずれもペプチドやアルカロイドであり、1 のような炭化水素系化合物が阻害活性を示すのは初めての例である。1 は興味深い構造と有用な生理活性を有するものの、培養による大量取得が困難であり、かつ化学修飾可能な官能基が少ないことから、より優れた G2 checkpoint 選択的阻害剤の開発のための構造活性相関研究を進めることができないという問題点を抱えているのが現状である。また、G2 checkpoint シグナル伝達系に関わる種々のタンパク質のうち、どれを標的としているのかも未解明である。そこで著者はそれらを解決すべく、1 の効率的な全合成経路を確立し、不明である絶対立体配置を決定した後、全合成経路を応用した構造活性相関研究を通じて、作用機作解明のための分子プローブを創製すると共に、より優れた G2 checkpoint 選択的阻害剤を開発することを目的として全合成研究に着手した。



3. 研究の方法

Habiterpenol (1) は、中間体 2 より各酸素官能基の脱酸素化、およびオレフィンの立体選択的還元を経て合成することとし、中間体 2 は、ヨージド 4 とアルデヒド 5 をカップリング後、酸化して得られる中間体 3 より、分子内マイケル付加反応を鍵反応として用いることで、立体選択的に C 環を構築できると考えた (Scheme 1)。

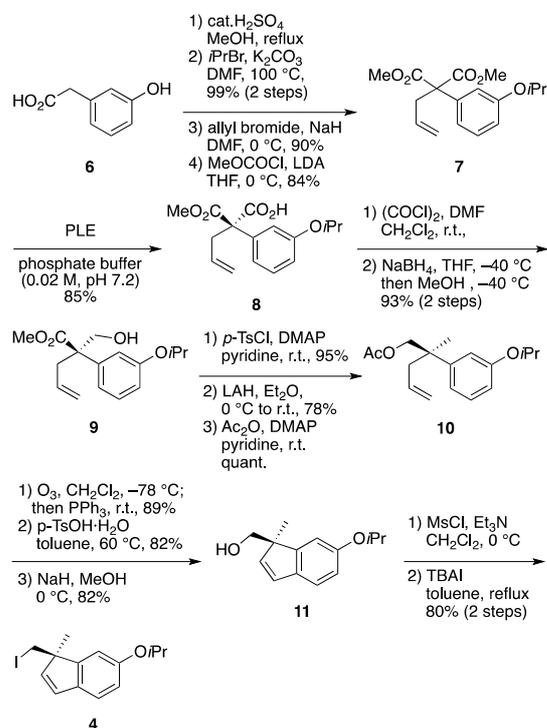


Scheme 1

4. 研究成果

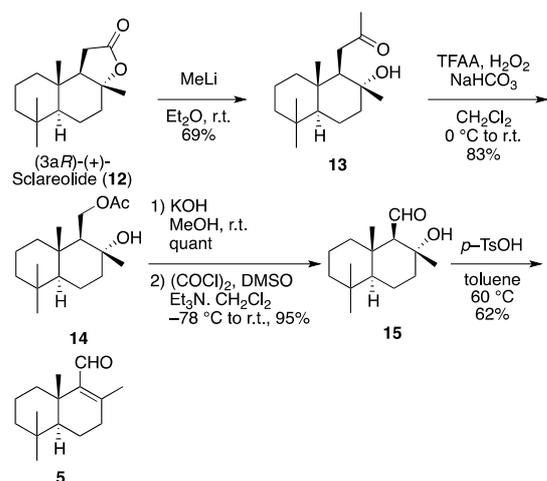
市販のカルボン酸 6 より、4 工程を経てジエステル 7 を合成した後、PLE を用いた非対称化反応を行い、光学活性なカルボン酸 8 を得た。次いでカルボキシ基をメチル基へと変換後、エステル部位の還元等を経て、目的の重

要中間体 4 へと変換した (Scheme 2)。



Scheme 2

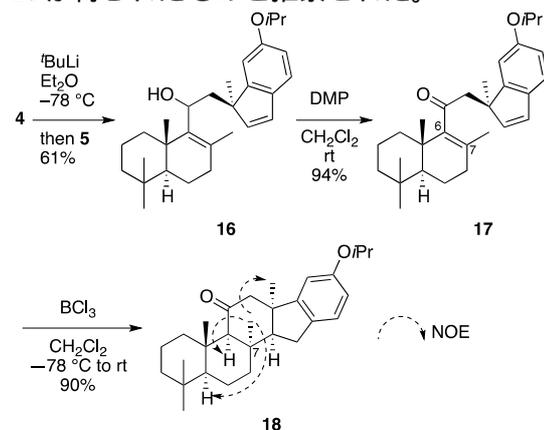
もう一つの重要中間体 5 は、市販の(3a*R*)-(+)-scclareolide (12)より、5工程を経て合成することができた (Scheme 3)。



Scheme 3

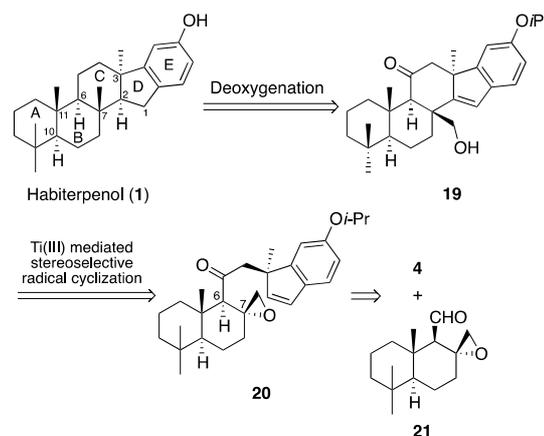
メチルヨード 4 をハロゲン-リチウム交換した後、アルデヒド 5 とカップリングさせ、次いで Dess-Martin 酸化して、鍵反応の基質である α,β -不飽和ケトン 17 を合成した。得られた 17 に対し、ルイス酸で処理することにより、6-オキシインデン部分の共役系を通じて、B 環部分の α,β -不飽和ケトン部分に対する分子内マイケル付加反応が進行し、環化体 18 を高収率で得た。得られた 18 の立体配置を NOE により確認した結果、残念ながら、望みの立体配置を有する環化体ではなく、7位の立体配置のみが逆の環化体であることがわかった (Scheme 4)。ルイス酸や他の条件を変え、環化を同様に試みたが、望みの立体

配置を有する環化体を得ることはできなかった。本反応を考察した結果、環化前駆体 17 の 6 位が sp^2 混成軌道を有しているため、環化の際の遷移状態において、インデン部位の α,β -不飽和ケトンに対するマイケル付加は望まない面から進行してしまい、18 が得られたものと推察された。



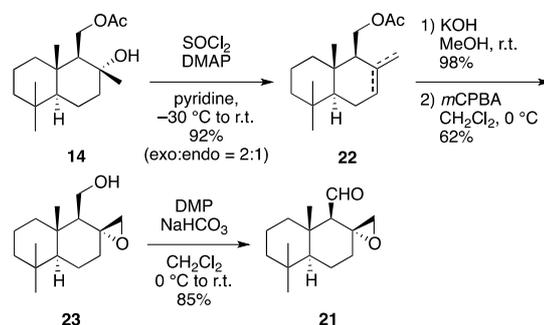
Scheme 4

そこで、6 位が sp^3 混成軌道である重要中間体 20 に対し、7 位に sp^2 混成軌道を有するラジカル種を発生させることができれば、ラジカル環化反応が進行し、目的の立体配置を有する環化体 19 が得られると考えた。本計画に従い、エポキシアルデヒド 21 を合成し、4 とのカップリング、続くラジカル環化反応を試みることにした (Scheme 5)。



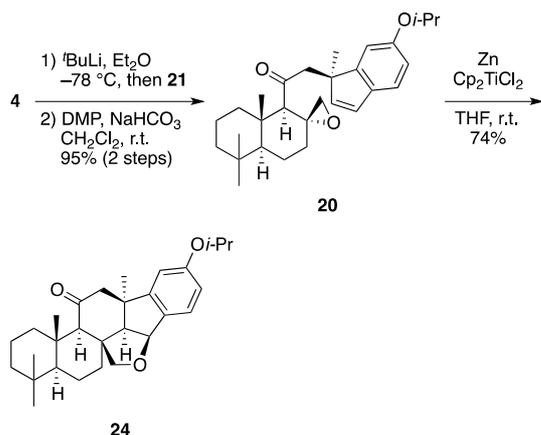
Scheme 5

新たな重要中間体 21 は、先の合成中間体 14 より、4工程を経て合成した (Scheme 6)。



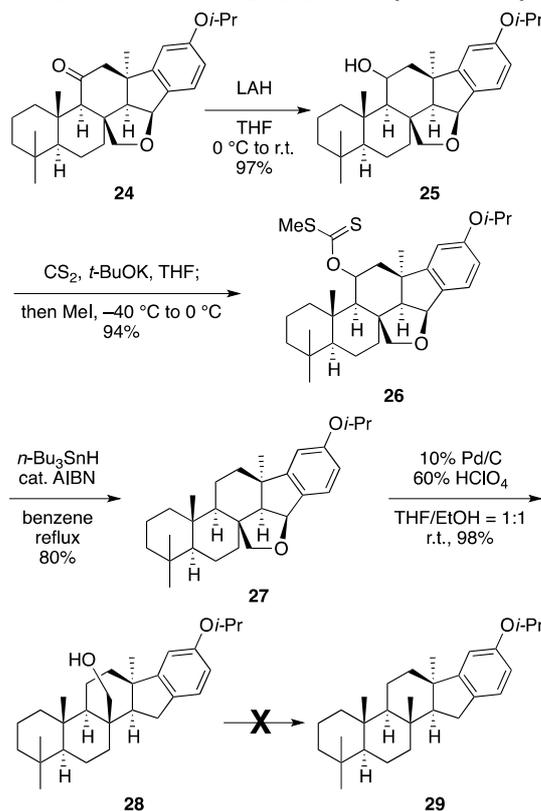
Scheme 6

先と同様に、4 をハロゲン-リチウム交換した後、アルデヒド 21 とカップリングさせ、次いで Dess-Martin 酸化して、鍵反応の基質である 20 を合成した。得られた 20 に対し、3 価の Ti 種を用いたラジカル環化反応を試みたところ、当初想定した環化体 19 ではなかったものの、期待通り目的の立体配置を有する環化体 24 を得ることに成功した (Scheme 7)。



Scheme 7

得られた 24 に対し、全合成の完了に向けて、還元及び脱酸素化反応等を経て、アルコール 28 へと変換した。後は、ヒドロキシ基を除去するのみであったが、残念ながらいかなる手法を試みても脱酸素化した化合物 29 を得ることはできなかった (Scheme 8)。



Scheme 8

現在合成経路を改良し、1 の全合成の達成に向けて研究を進めている。

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 0 件)

[学会発表](計 6 件)

下山健太(長光 亨) 新規 G2 checkpoint 阻害物質 habiterpenol の合成研究、第 37 回白金シンポジウム、2016 年 12 月 20 日、北里大学白金キャンパス(東京)

下山健太(長光 亨) 新規 G2 checkpoint 阻害物質 habiterpenol の合成研究、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年 11 月 7 日、北里大学白金キャンパス(東京)

下山健太(長光 亨) 新規 G2 checkpoint 阻害物質 habiterpenol の合成研究、第 35 回白金シンポジウム、2015 年 12 月 25 日、北里大学白金キャンパス(東京)

下山健太(長光 亨) 新規 G2 checkpoint 阻害物質 habiterpenol の合成研究、第 9 回北里化学シンポジウム、2015 年 9 月 26 日、北里大学理学部キャンパス(相模原)

下山健太(長光 亨) 新規 G2 checkpoint 阻害物質 habiterpenol の合成研究、第 33 回白金シンポジウム、2014 年 12 月 16 日、北里大学白金キャンパス(東京)

下山健太(長光 亨) 新規 G2 checkpoint 阻害物質 habiterpenol の合成研究、日本薬学会 134 年会、2014 年 3 月 28 日、熊本市総合体育館(熊本)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長光 亨 (NAGAMITSU TOHRU)

北里大学薬学部・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90300756

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()