

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：32682

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K17853

研究課題名(和文)ホスラクトマイシン類の効率的合成法の確立と創薬研究に向けた誘導体の合成

研究課題名(英文)Efficient Synthesis of Phoslactomycins and its derivatives

研究代表者

小川 熟人(OGAWA, NARIHITO)

明治大学・理工学部・専任講師

研究者番号：50611109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：申請者はシクロヘキシル部分にエステル基を側鎖として有するホスラクトマイシン I-j をターゲットにした。キレーションコントロールおよび不斉水素移動反応を利用して合成した C8-C11 セグメントに対して Evans アルドール反応により 2 つの不斉中心を構築した。その後不斉補助基を除去した後、安藤らにより報告された Z 選択的な HWE 反応を用いて不飽和エステルを得た。その後、前年度合成したシクロヘキシル部分をカップリングして全ての炭素骨格を構築した。続いて、不飽和エステル部分はチタン触媒による環化反応を行って構築した。最後に、この化合物に対してリン酸基とアミノ基を順次導入して全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the synthesis of phoslactomycin I-j having an ester group in the cyclohexyl moiety. Three chiral centers of C8-C11 were constructed by chelation controlled addition of Grignard reagent to aldehyde and asymmetric hydrogen transfer reaction of acetylene ketone. After removal of the asymmetric auxiliary group, unsaturated ester was obtained by Z selective HWE reaction reported by Ando et al. Subsequently, the unsaturated ester moiety was constructed by cyclization reaction with a titanium catalyst to give key intermediate. Finally, total synthesis of phoslactomycin I-j was achieved by sequentially introducing phosphate group and amino group into this key intermediate.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホスラクトマイシン 効率的合成 キレーションコントロール

1. 研究開始当初の背景

ホスラクトマイシン類は 1989 年に放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *Luteolus* subsp. Nov. から単離された抗菌活性を持つ化合物であり (*J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1026, 等), タンパク質脱リン酸化酵素の一種であるプロテインホスファターゼ 2A (PP2A) に対して, 強力な選択的阻害活性を示す抗腫瘍性物質でもある (*J. Biochem.* **1999**, *125*, 960). また, ナチュラルキラー細胞の増殖を促進するため, 癌細胞の転移を抑制することも報告されており (*Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 179), 次世代の抗癌剤への応用が期待される.

近年, 生体内のリン酸化・脱リン酸化酵素の異常により, 癌を誘発することが明らかになってきた. リン酸化酵素を標的とした医薬品として, イレッサが知られているが, 脱リン酸化酵素を標的とした抗癌剤の開発は遅れている. 申請者が選んだホスラクトマイシン類は高い PP2A 選択的阻害活性を示すため副作用が少なく, 新たな脱リン酸化酵素を標的とした抗癌剤のリード化合物になる可能性がある. しかし, ホスラクトマイシン類は入手方法や化学合成の難しさ, 化学的安定性の問題から詳細な生物学的研究は報告されていない.

2. 研究の目的

上述の背景のもと, 申請者はホスラクトマイシン類(ロイストロダクシン類を含む)の抗癌剤としての可能性に興味をもった. しかし, ホスラクトマイシン類は天然からの入手が困難であり, 一方, 複雑な化学構造に加え P(O)(OH)₂ と NH₂ を併せ持つ高極性化合物のため, 化学合成が難しい. さらに化学的安定性の問題から, 詳細な生物活性試験は報告されていない. そこで申請者は, 医薬品開発に向けたホスラクトマイシン類の効率的合成法を確立し, 様々な誘導体を合成して創薬研究へ展開する.

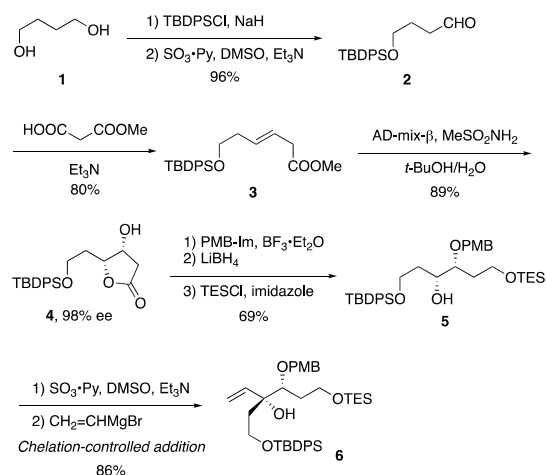
3. 研究の方法

申請者はホスラクトマイシン類のなかでも, ホスラクトマイシン I-j をターゲットとして選んだ. このホスラクトマイシン I-j はシクロヘキシル側鎖にエステル基をもつため, この合成法を確立できれば全てのホスラクトマイシン類の合成が可能になると考えた.

ホスラクトマイシン類のもつ不斉中心は, 立体構造を巧みに利用した不斉の構築や, Evans 不斉アルドール反応や, 不斉水素移動反応などの不斉反応を活用し, 高立体選択的に合成する計画を立てた.

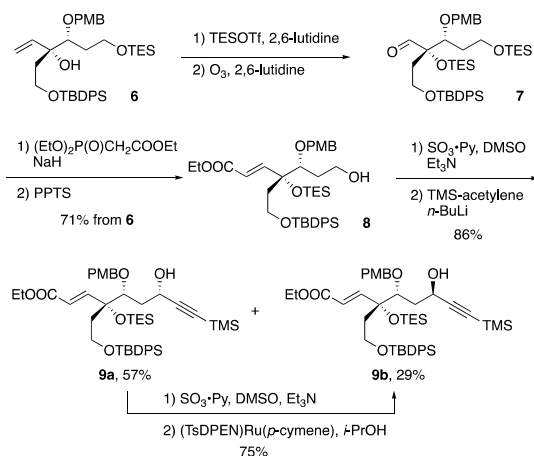
4. 研究成果

まず, 1,4-ブタンジオール (1) を出発物質として, 水酸基の TBDPS 保護と SO₃·Py による酸化を行い, アルデヒド 2 を合成した (Scheme 1). この 2 はマロン酸ジメチルから誘導したカルボン酸と Knoevenagel 反応を行い不飽和エステル 3 とし, 続いて AD-mix-β により立体選択的にラクトン 4 へ誘導した. 得られた水酸基を PMB 基で保護した後, LiBH₄ によるラクトンの開環および TES 基で保護してジシリルエーテル 5 を得た. この 5 を酸化し, 得られたケトンを経由してキレーションコントロールによりビニル基を導入して立体選択的に 6 を合成することができた.



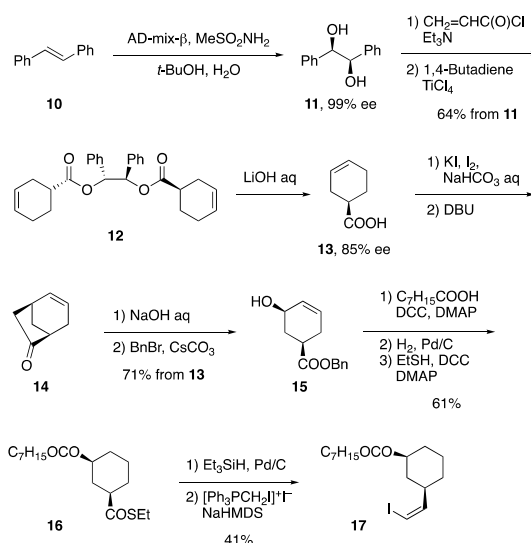
Scheme 1. Construction of two chiral centers.

アルコール6の水酸基をTES基で保護した後、オレフィン部分をオゾン酸化してアルデヒド7とした (Scheme 2)。この7に対して、Horner-Wadsworth-Emmons反応により不飽和エステルを構築し、続いてPPTSを用いてTES基の脱保護を行った。得られた8を酸化し、トリメチルシリルアセチレンを反応させてアルコール9aおよび9bを合成した。なお、この選択性は2:1であり、2つのジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離可能であった。なお、9aはSO₃·Pyにてケトンとした後、不斉水素移動反応により所望の立体をもつ9bに誘導した。



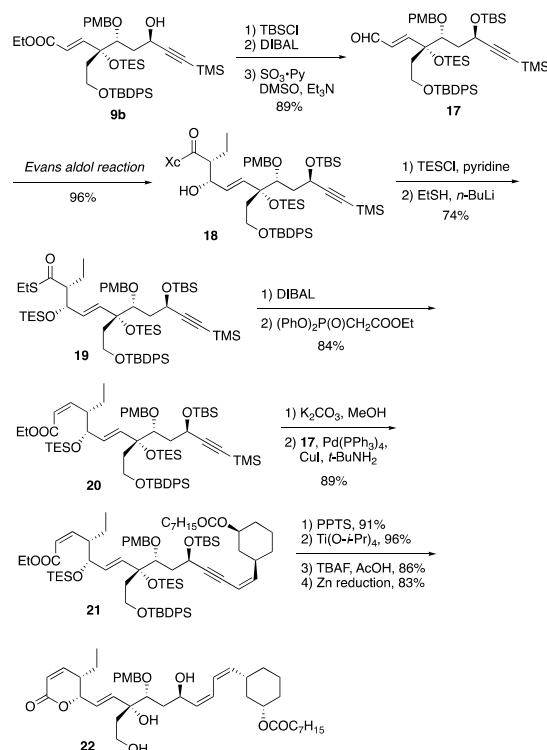
Scheme 2. Synthesis of acetylene alcohol 9.

シクロヘキシル骨格をもつヨードオレフィン 17 はスチルベン (10) を出発物質として合成した (Scheme 3)。スチルベン (10) に対して AD-mix-β を反応させてジオール 11 を光学純度よく合成し、その後 Diels-Alder 反応を経由してシクロヘキセン 12 を得た。続いて、加水分解によりカルボン酸 13 とし、続いてヨードラクトン化反応、脱ヨウ素化反応を経由してアリルアルコール 15 へ誘導した。この 15 にオクタン酸を DCC により導入し、エステルをアルデヒドへ還元した後、Stork-Wittig 反応を行ってヨードオレフィン 17 を合成した。



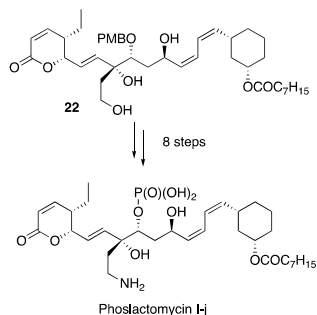
Scheme 3. Synthesis of iodo olefin 17.

先に合成した 9b から 17 へ誘導後、Evans アルドール反応により 2 つの不斉中心を構築した。その後、官能基変換を経て 20 とした。この 20 の TMS 基を脱保護した後、ヨードオレフィン 17 と菌頭カップリング反応でカップリングさせて 21 を収率よく得ることができた。この 21 は脱保護や還元反応を経て鍵中間体である 22 へ収率よく誘導した。



Scheme 4. Synthesis of key intermediate 22

最後に、アミノ基とリン酸基の導入を行って、ホスラクトマイシン I-j の合成を達成した。この合成法を利用すると、ホスラクトマイシン全ての類縁体の合成が可能である。



Scheme 5. Total synthesis of phoslactomycin I-j.

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

ホスラクトマイシン I-j の合成研究, 第 45 回複素環化学討論会, 小川 熟人, 前田法昭, Mohammad Nuruzzaman, 野中寿人, 小林 雄一

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 熟人 (OGAWA Narihito)

明治大学工学部応用化学科・専任講師

研究者番号: 50611109