

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18836

研究課題名(和文) カスケード反応を駆使したマングロマイシン類の効率的合成と熱帯病治療薬の創製研究

研究課題名(英文) Concise total synthesis of Mangromicins utilizing cascade reactions and development of new medicine for tropical disease

研究代表者

山田 健 (Yamada, Takeshi)

北里大学・感染制御科学府・特任助教

研究者番号：00608367

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： マングロマイシンAは、炭素15員環内に β -ラクトン、多置換テトラヒドロフラン環を有する三環性の歪んだ構造を有し、アフリカ睡眠病の原因虫であるトリパノソーマに著効を示すことから、新規薬剤リードとして有望である。そこで、新規抗トリパノソーマ薬の開発を最終目的に、マングロマイシンAの全合成に着手した。

Al-Salen錯体を用いた β -ラクトンの立体選択的構築、 β -ヒドロキシケトンのエーテル環化・アルキル化カスケードによる多置換フラン環の立体選択的合成、15員環マクロラクトン化に続く β -アシロキシエステルの Dieckmann環化を鍵に、マングロマイシンAの全合成を達成し、その絶対立体配置を決定した。

研究成果の概要(英文)： An enantioselective total synthesis of (+)-Mangromicin A has been accomplished. Naturally occurring mangromicins are novel anti-trypanosomal compounds, which have been discovered by our group. The tetrahydrofuran ring of mangromicin A, possessing a tetra-substituted carbon center, was constructed by Mukaiyama-type vinylogous alkylation via a cyclic oxocarbenium intermediate derived from β -hydroxy ketone, with ideal stereoselectivity, and the 4-hydroxy-dihydropyrone scaffold was generated via Dieckmann cyclization at a late stage of the total synthesis. The reliable asymmetric synthesis of (+)-mangromicin A has revealed the absolute configuration of the naturally occurring mangromicin A.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：全合成 抗トリパノソーマ マングロマイシン ディークマン反応 ラクトン カスケード反応 アフリカ睡眠病 多置換テトラヒドロフラン

1. 研究開始当初の背景

トリパノソーマは、“顧みられない病”であるアフリカ睡眠病とシャーガス病の原因寄生虫であり、アフリカ睡眠病は年間推定感染者が1830万人、死亡者が5万人に及ぶ。しかし、流行域の経済的背景から、エフロルニチン(1978年)以降、新規薬剤が出ておらず未だ古典的な副作用の強い薬剤が用いられている。また、既存薬は、原虫の種類や感染ステージによって有効性が異なり、耐性虫の出現も問題となっている。そのため、原虫の種類、感染ステージを問わない、副作用の少ない新規作用機序を有した抗トリパノソーマ薬の開発が地球規模で望まれている。

所属研究グループでは、2013年、西表島の土壌より採取した放線菌 *Lechevalieria* sp. K-10-0216 の培養液から、九種のマンガロマイシンを発見している (Figure 1, PCT Int. Appl. W02013031239(2013) *J. Antibiot.* 2014, 533.)。これまで、 β -ラクトンを含む炭素マクロ環骨格を有する天然物は数例あるが、炭素15員環内に β -ラクトン、多置換エーテル環を含む高度にひずんだ三環性骨格は、類例がない。中でもマンガロマイシン A(1)は、その小さな構造に水酸基やケトンなどの官能基、四級炭素、五連続不斉中心を含む8つの不斉中心が密集しており、合成化学的に大変興味深い。さらに1は、毒性がやや高い ($IC_{50} = 16.0 \mu\text{g/ml}$; MRC-5 cell) もの既存薬と同等の抗トリパノソーマ活性 ($IC_{50} = 2.4 \mu\text{g/ml}$), エフロニチン: $IC_{50} = 2.3 \mu\text{g/ml}$; *Trypanosoma b. b.*) を示し、生物活性においても魅力的である。一方、マンガロマイシン C (2) は、活性 ($IC_{50} = 8.9 \mu\text{g/ml}$) は低下するものの毒性は低い ($IC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$)。マンガロマイシン類は、既存の薬剤とは全く異なる構造であることから新規な作用機序が期待され、また、抗菌活性を示さないことから、トリパノソーマ原虫特異な薬剤リードとして有望であり、1の抗トリパノソーマ活性と2の低毒性を併せ持てれば、既存の薬剤に代わる新しい抗トリパノソーマ薬となり得る。しかし、1の平面構造は決定されているものの、その立体化学は、相対立体配置の推定に留まっている。

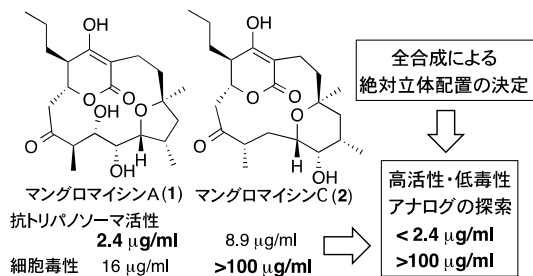


Figure 1: マングロマイシン類をリードとした創薬研究

2. 研究の目的

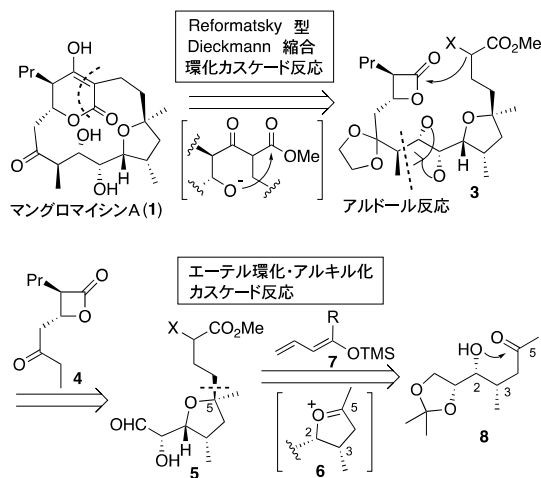
トリパノソーマに起因する“顧みられない病”に対する新規治療薬の創製を最終目標に、マンガロマイシン類の効率的な合成経

路の確立、不明である絶対立体配置の決定、並びに構造活性相関研究を計画した。

3. 研究の方法

マンガロマイシン A (1) を合成する上で難関となるのは、炭素だけで構成される歪んだ15員環の構築と、四置換炭素を含む多置換THF環の立体選択的構築である。さらに、1に含まれる β -ラク톤は、分子内の水酸基やカルボアニオンから求核攻撃を受けることが懸念されるため、合成終盤で β -ラクトンとリジッドな15員環骨格を一挙に構築することが望ましい。そこで、 β -ラク톤を有する β -ハロエステル 3 の分子内 Reformatsky 型 Dieckmann 縮合反応による β -ラクトンと炭素15員環の一挙構築を提案した (Scheme 1)。前駆体 3 は、 β -ラクトン 4 と多置換 THF 体 5 からアルドール反応により導く予定である。多置換 THF 環は、その立体配置より、環状オキソニウムカチオン 6 に対する炭素求核種 7 の付加により立体選択的に合成出来ると考えた。オキソニウムカチオン中間体 6 は、 β -ヒドロキシケトン 8 より調製出来るはずである。

Scheme 1: マングロマイシンAの逆合成解析



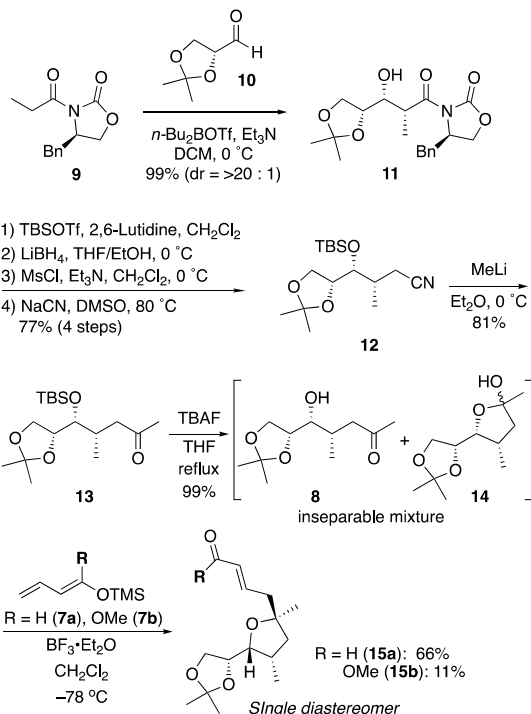
4. 研究成果

(1) 多置換テトラヒドロフラン体の立体選択的合成

Smithら手法を用い (*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 12042.), オキサゾリジノン 9 とグリセルアルデヒド 10 との Evans アルドール反応により、アルドール付加体 11 を高収率かつ、高立体選択的に合成した (Scheme 2)。続いて 11 の水酸基を TBS 基で保護した後、アミド部を還元、Ms 化し、シアン化ナトリウムと反応させることで 12 を良好な収率で合成した。シアノ体 12 に対し、MeLi を作用させ、加水分解をすることでケトン 13 へ誘導した。最後に、TBS 基を除去して、 β -ヒドロキシケトン 8 とヘミアセタール体 14 の平衡混合物を得た。合成した 8 と 14 の混合物に対し、シリルエノールエーテル 7a 存在下、様々なルイス酸、あるいはプレンステッド酸を作用させたところ、ジクロロメタン

溶媒中、-78 で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用させた場合に、望む多置換 THF 体がシングルジアステレオマーとして良好な収率で得ることができた。本反応に、ケテンシリルアセタール **7b** を適用したところ、低収率ではあるが、望む共役エステル体 **15b** を立体選択的に得ることができた。

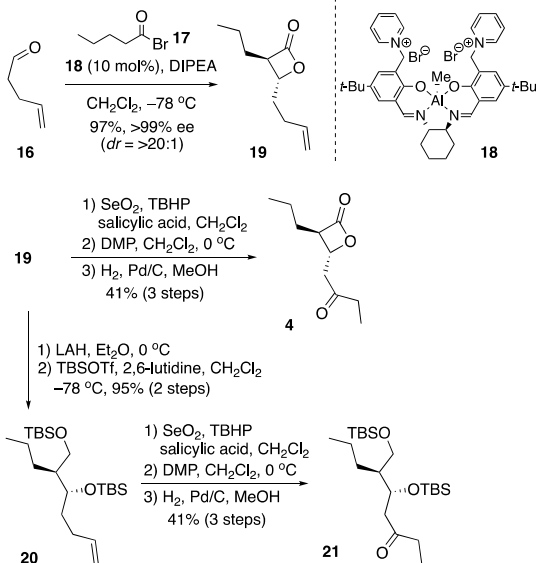
Scheme 2: 多置換THF環の立体選択的合成



(2) ラクトン 4 の立体選択的合成

Peters の報告 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 5461.) を参考に、4-ペンテナール **16** とバレルリプロミド **17** を触媒 **18** 存在下で反応させることにより、単一生成物として、ラクトン **19** を得ることができた (Scheme 3)。得られた **19** のアリル位をセレン酸化し、ケトンへと導いたのち、オレフィン部を還元して、ラクトンを有するアルドール反応前駆体 **4**

Scheme 3: β -ラクトンの立体選択的合成

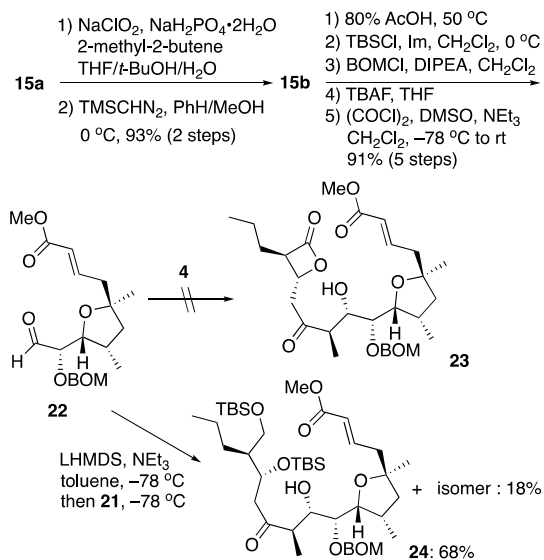


を合成した。後述するが、ラクトンを有したケトン体は、続くアルドール反応に適していなかったため、**19** のラクトンを還元、シリル化して **20** へ導いたのち、同様にアリル位酸化、還元を経てケトン体 **21** を合成した。

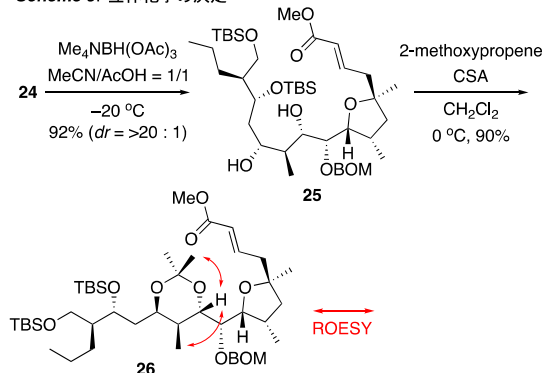
(3) 多置換 THF ユニットとケトンユニットのアルドールカップリング

アルデヒド **15a** を酸化、メチル化しエステル体 **15b** を高収率で得た (Scheme 4)。続いて、アセトニド基を除去し、第一級水酸基に TBS 基、第二級水酸基に BOM 基を導入した後、シリル基の除去、第一級水酸基の酸化を経て、アルドール反応前駆体となるアルデヒド **22** を合成した。次に、アルデヒド **22** とラクトンを有するケトン体 **4** とのカップリングを検討した。様々な条件を検討したが、いずれの場合も望むカップリング生成物は得られず、**4** のラクトン部が開裂し、複雑な混合物を与える結果となった。そこで、ラクトンを持たない **21** と **22** のアルドール反応を検討した。Collum らの反応条件 (*JACS*, 2008, 8726.) を適用したところ、望む *anti* アルドール生成物 **24** を 68% 収率で得ることができた。生成物の第二級水酸基の立体化学は、新 Mosher 法を用いて図示した通り決定した。

Scheme 4: 両フラグメントのカップリング



Scheme 5: 立体化学の決定

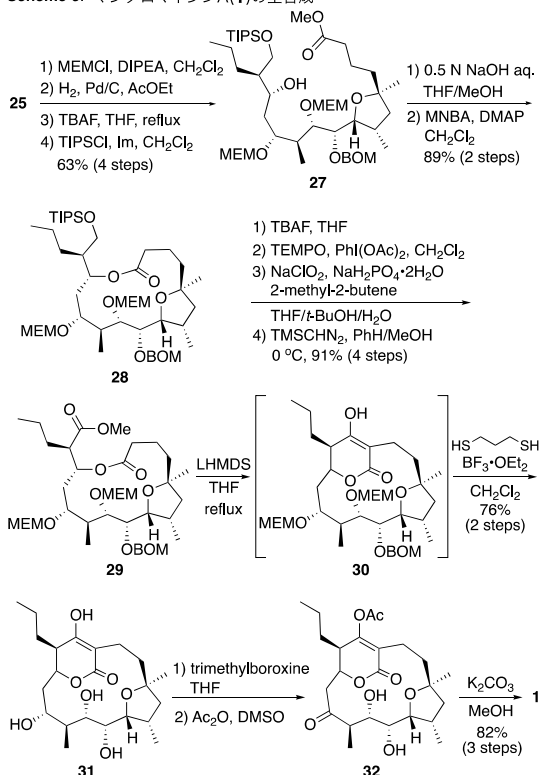


また、メチル基の立体化学は、**24**のケトンで Evans の手法により *anti* 選択的に還元して **25** とした後、1,3-ジオールをアセトニド化した **26** の ROESY 解析により決定した (Scheme 5)。なお、アルドール付加反応の際、立体化学は未決定であるが異性体が 18% で生成することを確認している。

(4) マングロマイシン A(1)の全合成

ジオール **25** の水酸基を MEM 基で保護し、オレフィンの還元、二つの TBS 基の除去、そして第一級アルコール選択的な保護を経てモノオール体 **27** を合成した (Scheme 6)。メチルエステル部を加水分解し、椎名マクロラクトン化を行って、15 員環ラクトン体 **28** を合成した。続いて、シリル基を除去し、酸化、エステル化を行い、メチルエステル体 **29** へと高収率で導いた。得られた **29** を THF 中、加熱還流条件下、LHMDS を滴下することにより Dieckmann 環化が進行し、望むジヒドロピラン体 **30** を合成することができた。生成物 **30** は、空气中で不安定であり、容易にピランへと酸化されたため、精製することなく、続く水酸基の脱保護を行った。すなわち、Dieckmann 反応粗生成物 **30** を、1,3-プロパンジオール存在下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で処理することで、テトラオール体 **31** を 2 行程 76% と高収率で得ることができた。ジヒドロピラン構造を有するテトラオール体 **31** の化学選択的な酸化が困難であったため、トリメチルボロキシンを用いて、1,2 ジオールの保護、続く Albright-Goldman 酸化により望む水酸基を選択的に酸化したアセチルマングロマイシン **32** を合成した。なお、ボロン酸エステルは、酸化反応の後処理で容易に除去された。

Scheme 6: マングロマイシン A(1)の全合成



最後にアセチル基を加水分解して、マングロマイシン A(1)の初の全合成を達成した。得られたマングロマイシン A の各種スペクトルデータは、天然のマングロマイシン A のスペクトルデータと完全に一致し、図に示すとおり 1 の絶対立体配置を決定した。

以上のように、 α -ヒドロキシケトンとシリルエノールエーテルの環化アルキル化反応による多置換 THF 環の立体選択的合成、*anti* 選択的アルドール付加反応、及び、Dieckmann 環化を鍵に抗トリパノソーマ活性を有するマングロマイシン A の初の不斉全合成を達成した。その結果、不明であったマングロマイシン A の絶対立体構造を明らかにできた。現在、合成したマングロマイシン A、及び、その合成中間体の生物活性を評価しているところである。

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 4 件)

Naftale Katz, Neusa Araújo, Paulo Marcos Zech Coelho, Carlos Medicis Morel, Ana Rosa Linde-Arias, Takeshi Yamada, Yuki Horimatsu, Koh Suzuki, Toshiaki Sunazuka, Satoshi Ōmura, “ Ivermectin efficacy against *Biomphalaria*, intermediate host snail vectors of Schistosomiasis ” *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 680-684. (査読あり)

Hirokazu Takada, Takeshi Yamada, Tomoyasu Hirose, Takuma Ishihara, Takuji Nakashima, Yoko Takahashi, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, “ Total Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of Naturally Occurring Mangrolicin A, with Potent Antitrypanosomal Activity ” *Org. Lett.* **2017**, *19*, 230-233. (査読あり)

Takeshi Yamada, Koh Suzuki, Tomoyasu Hirose, Takumi Furuta, Yoshihiro Ueda, Takeo Kawabata, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, “ Organocatalytic Site-Selective Acylation of Avermectin B2a, a Unique Endectocidal Drug ” *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *54*, 856-864. (査読あり)

Masanori Yanagi, Ryo Ninomiya, Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeshi Yamada, Toshiaki Sunazuka, Takeo Kawabata, “ Organocatalytic Site-Selective Acylation of 10-Deacetylbaccatin III ” *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *54*, 907-912. (査読あり)

〔学会発表〕(計 9 件)

高田拓和、山田健、廣瀬友靖、石原拓真、中島琢自、高橋洋子、大村智、砂塚敏明 “抗トリパノソーマ活性を有する Mangromicin A の全合成と絶対立体構造の決定” 日本薬学会第 137 年会, 講演番号 27S-am10S, 東北大学(宮城県仙台市), 2017 年 3 月 27 日.

高田拓和、山田健、廣瀬友靖、石原拓真、中島琢自、高橋洋子、大村智、砂塚敏明 “顧みられない熱帯病、トリパノソーマ症に有効なマングロマイシン類の全合成研究” 第 110 回有機合成シンポジウム 2016 年【秋】, 講演番号 0-29, 早稲田大学(東京都新宿区), 2016 年 11 月 11 日.
山田健、廣瀬友靖、大村智、砂塚敏明 “有機分子触媒を用いたアルデヒドとイソシアニドの α -付加反応” 第 110 回有機合成シンポジウム 2016 年【秋】, 講演番号 P-9, 早稲田大学(東京都新宿区), 2016 年 11 月 11 日.

柳正致, 二宮良, 上田善弘, 山田健, 砂塚敏明, 川端猛夫 “有機分子触媒による 10-Deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化” 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 講演番号 B-15-3, 大阪薬科大学(大阪府高槻市), 2016 年 10 月 15 日.

山田健 “特徴的な構造を有する微生物由来生物活性天然物の全合成” 第 4 回慶応有機化学若手シンポジウム, 慶応大学(神奈川県横浜市), 2016 年 5 月 7 日.
(招待講演)

柳正致, 二宮良, 上田善弘, 山田健, 砂塚敏明, 川端猛夫 “10-Deacetylbaccatin III の触媒的位置選択的アシル化” 日本薬学会第 136 年会, 講演番号 29U-am06S, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2016 年 3 月 29 日.

高田拓和, 山田健, 廣瀬友靖, 中島琢自, 高橋洋子, 大村智, 砂塚敏明 “特異な三環性骨格を有するマングロマイシンの全合成研究” 日本薬学会第 136 年会, 講演番号 29U-am06S, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2016 年 3 月 29 日.

Takeshi Yamada, Tomoyasu Hirose, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka “Development of organocatalyst and its application toward the synthesis of bioactive natural product” The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), ORGN2114, Hilton Hawaiian Village (Honolulu, Hawaii, USA), 2015, Dec. 18th. (依頼講演)

君嶋葵, 高田拓和, 菅原章公, 安藤博康, 諸留圭介, 松丸尊紀, 山田健, 廣瀬友靖, 大村智, 砂塚敏明 “抗嫌気性菌活性を有するルミナミシンの全合成研究” 第 57 回天然有機化合物討論会, 講演番号 38,

神奈川県民ホール(神奈川県横浜市),
2015 年 9 月 11 日.

〔その他〕
ホームページ等
<http://seibutyuuki.sakura.ne.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 健 (YAMADA TAKESHI)
北里大学・大学院感染制御科学府・助教
研究者番号: 00608367