

令和元年5月24日現在

機関番号：12601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2016～2018
課題番号：16K07712
研究課題名(和文) 強力な抗菌・抗腫瘍活性を有するpseudolaric acid Bの全合成

研究課題名(英文) Studies toward the total synthesis of pseudolaric acid B

研究代表者
森 直紀 (MORI, Naoki)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・助教

研究者番号：60463882
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：新規抗がん剤のリード化合物として期待されるpseudolaric acid Bの全合成研究を行った。Pseudolaric acid Bを合成する上での最大の課題は、特異な5員環と7員環のトランス縮環構造の構築であり、筆者はDieckmann縮合を鍵反応として用いて、本構造を効率的に構築することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Pseudolaric acid Bは強力な抗菌・抗腫瘍活性を有し、新規抗がん剤のリード化合物として期待されているものの、その特異な構造のため合成は困難を極めている。本研究では、Dieckmann縮合を用いてpseudolaric acid Bの基本骨格の構築に成功したため、本合成法は今後類縁体合成へと応用できるものと期待している。

研究成果の概要(英文)：I have studied for the total synthesis of pseudolaric acid B, which would be a lead compound for developing novel anticancer agents. The most difficult issue in the synthesis of pseudolaric acid B is the construction of the trans-fused [5-7] ring system. I have used Dieckmann condensation as the key reaction to efficiently construct this unique structure.

研究分野：有機合成化学

キーワード：pseudolaric acid B Dieckmann condensation ジテルペン 抗菌活性 抗腫瘍活性

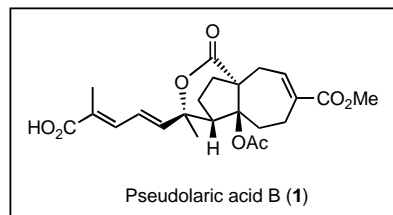
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、汎用性の高い有用な反応の登場によって複雑天然物の合成も次々と達成されうる時代を迎えている。例えば、遷移金属を用いるクロスカップリング反応や、分子内二重結合を作り出すためのメタセシス反応の利用は現在の天然物合成の主流となっている。また最近では、不活性な C-H 結合を切断して新たな結合を作り出す方法論が世界中で競って研究されており、医薬品中に多く見られる芳香環同士の結合などもより簡便に構築することが可能になっている。しかしながら、構造的な理由から所望の反応を適応できない化合物の合成は未だに困難を極めており、そのような構造を有する天然物の合成は今後も挑戦し続けるべき価値のある課題であると考えられる。

2. 研究の目的

生合成過程において複雑に修飾されたテルペノイドは現在の合成技術を以ってしても未だに合成の難しい化合物群である。その中から筆者は新規抗がん剤のリード化合物として期待される pseudolaric acid 類に着目した。Pseudolaric acid 類は、*Pseudolarix kaempferi* (イヌカラマツ) の根皮より単離・構造決定されたジテルペン酸である。イヌカラマツは土槿皮 (tujinpi) と呼ばれる生薬の原料であり、中国において古くから皮膚や爪の細菌感染症の治療に用いられてきた。これまでに同植物から単離された 20 以上の類縁体の中で、pseudolaric acid B(1) が最も強力な抗菌・抗腫瘍活性を示すことが知られている。また、最近の研究により、1 にはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニストとしての作用や血管新生阻害、多剤耐性がん細胞におけるチューブリン重合阻害といった新しい生物活性も認められ、新たながん治療のリード化合物として注目を集めている。



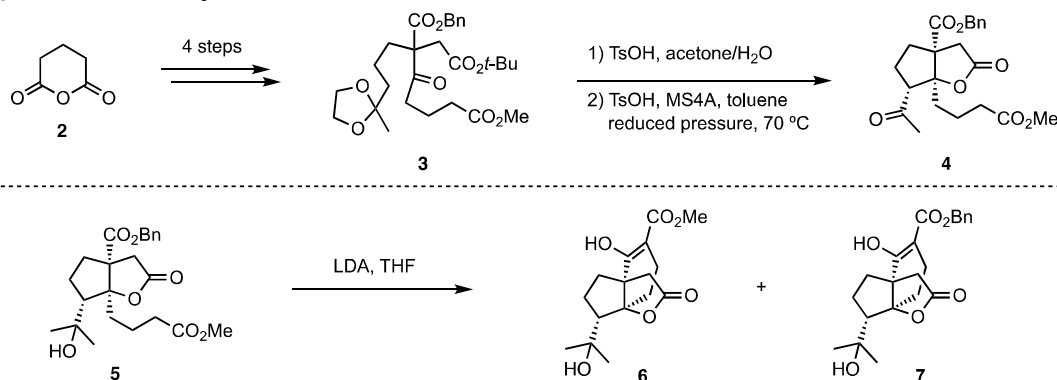
一方 pseudolaric acid 類は構造的には天然には珍しい 5 員環と 7 員環のトランス縮環構造、さらにはラクトン部を含むコンパクトな 3 環性構造を有している。これまでに pseudolaric acid 類の合成は 3 例報告されているが、1 に関するものは 1 例のみであり、7 員環上にエステル構造を有する 1 の合成はより難しいとされている。したがって筆者は活性、構造の両面において pseudolaric acid 類の中で最も注目すべき 1 を標的化合物とし、類縁体合成への応用も可能な合成経路の開発を行うこととした。

3. 研究の方法

先にも述べたように 1 の合成例としては Trost らによる合成が 1 例報告されている。その概略としては、彼らが独自に開発した [5+2] 環化付加反応を利用して 1 の基本骨格を構築し、核間位への水酸基の導入後、ラジカル環化反応を用いたラクトン部の構築により 1 の 3 環性構造を構築している。その後、側鎖部分の導入などを行い 1 の合成を達成しているわけであるが、側鎖部分の導入の工程に大きな改良の余地が残されていた。すなわち、ラジカル環化反応により構築したラクトン部に直接側鎖部分を導入することは難しいため、Trost らは一度ラクトン部分を開環したのち、側鎖を導入して閉環するという手法を用いている。筆者は、この余計な工程とも言える [開環→側鎖導入→閉環] の工程を回避しながら、1 の更なる効率的な合成経路の開発を行おうと考えた。

4. 研究成果

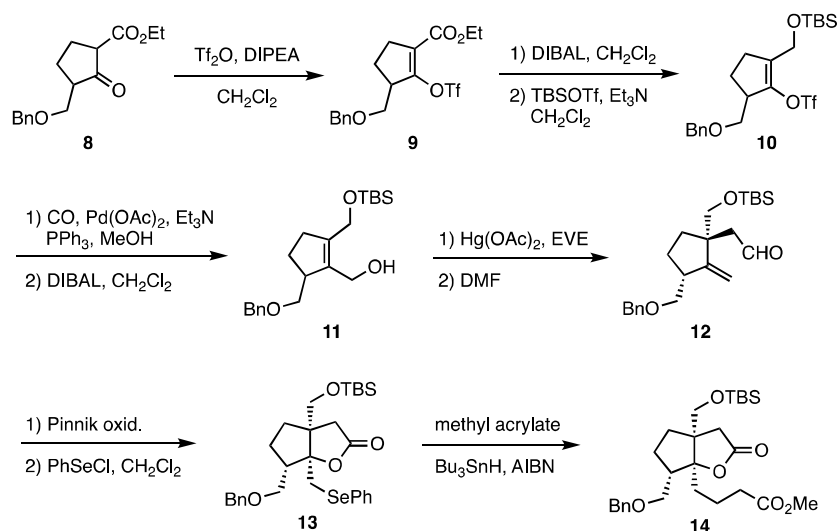
最初のアプローチとして、Dieckmann 縮合を鍵反応とする合成経路を立案した (Scheme 1)。無水グルタル酸(2)に酢酸ベンジルのエノラートを付加させ開環した後、二種類のヨウ化物を用いて順次アルキル化を行い、3 へと導いた。アセタールを除去した後、TsOH を加え微減圧下加熱すると、分子内アルドール縮合と続くオキシマイケル付加反応が進行し、2 環性化合物 4 を得ることができた。



Scheme 1

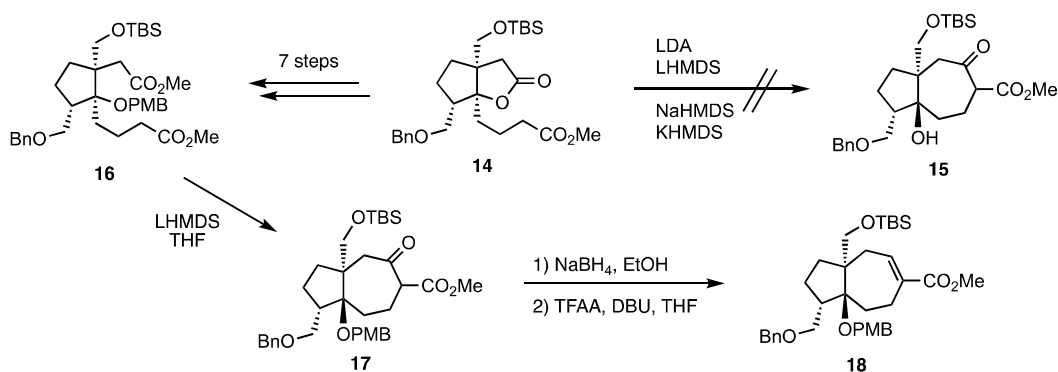
得られた **4** に対して側鎖部分のモデルとしてメチル基を導入した **5** に対して Dieckmann 縮合を行うべく LDA を作用させたところ、目的の生成物ではなく、エノラートがベンジルエステル部分を攻撃した化合物 **6** と **7** が得られてくることがわかった。以上の結果を踏まえ、Dieckmann 縮合前駆体の構造を見直すこととし、エステルカルボニルへの求核攻撃をなくすためにベンジルエステルを TBS オキシメチル基へと変更した基質を用いて合成を進めることとした。

ベンジルエステルを TBS オキシメチル基へと変更した基質の合成を Scheme 2 に示す。既知化合物 **8** のケトン部分をエノールトリフラートへと変換後、エステルを還元し生じた水酸基を TBS 基で保護して **10** を得た。続いてパラジウムを用いたカルボニル化反応により一炭素増炭し、DIBAL 還元によりアルコール **11** へと導いた。**11** をビニルエーテル化後、DMF 中で加熱還流すると Claisen 転位反応が進行し、転位体をジアステレオマー比 3.1:1 の割合で得ることができた。両ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離後、望みの立体化学を有する **12** を用いてカルボン酸への酸化とセレノラクトン化を行い **13** へと導いた。さらにアクリル酸メチルを用いた側鎖伸長を行い、Dieckmann 縮合前駆体 **14** を得た。



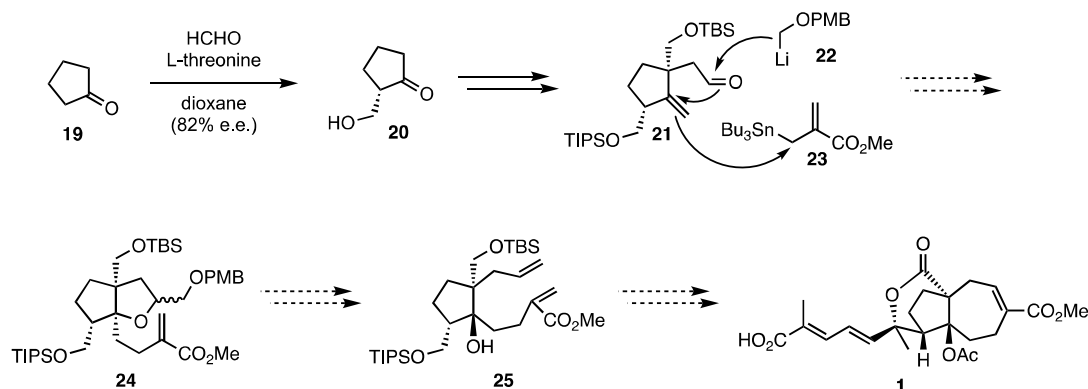
Scheme 2

得られた **14** に対して、LDA を始めとして種々の塩基を用いて Dieckmann 縮合を試みたが、反応は全く進行せず **15** を得ることはできなかった(Scheme 3)。そこで、**14** から 7 工程の変換により Dieckmann 縮合前駆体をジエステル **16** へと変更した。**16** に対して LHMDS を作用させたところ、Dieckmann 縮合が進行し **17** を得ることに成功した。**17** よりケトンの還元と続く脱水により **1** のトランス縮環構造を有する **18** の合成まで達成し、*Tetrahedron Letters* 誌に報告した。



Scheme 3

現在はさらに効率的な **1** の合成に挑戦すべく、オレフィンメタセシス反応を鍵反応とする **1** の光学活性体合成に取り組んでいる(Scheme 4)。文献既知であるシクロペンタノン(**19**)とホルムアルデヒドとの不斉アルドール反応を用いて光学活性な **20** を調製し、これまでと同様の経路を経て **21** を合成した。今後は **21** に対して、*p*-メトキシベンジルオキシメチルリチウム(**22**) を付加させ一炭素を導入し、ヨードエーテル化および **23** とのラジカル反応を経て **24** を合成する。**24** の THF 環を還元的に開環して **25** へと導き、**25** に対してオレフィンメタセシス反応を適用して 7 員環を構築し、**1** の光学活性体合成を達成したいと考えている。



Scheme 4

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Naoki Mori, Chiaki Mase, Hidenori Watanabe, Hirosato Takikawa, Synthetic studies on pseudolaric acid B: Construction of the *trans*-fused [5–7] ring system via Dieckmann condensation, *Tetrahedron Letters*, 査読有, Vol.59, 2018, pp.2600-2603. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.05.069.

[学会発表](計19件)

森 直紀, 斬新かつ独創的なアイデアで挑む天然物合成、日本農芸化学会 2019 年度大会シンポジウム、2019

帯津陽一、木村真菜、森 直紀、渡邊秀典、滝川浩郷、Pleurospiroketal 類の合成研究、日本農芸化学会 2019 年度大会、2019

的場充弘、森 直紀、渡邊秀典、滝川浩郷、Paecilonic acid A の合成研究、日本農芸化学会 2019 年度大会、2019

山本優月、森 直紀、渡邊秀典、滝川浩郷、抗植物病原菌活性を有する Pseudohygrophorone 類の合成研究、日本農芸化学会 2019 年度大会、2019

高橋健輔、久世雅樹、森 直紀、滝川浩郷、Phorbacin H および I の合成研究、日本農芸化学会 2019 年度大会、2019

山本舜也、新子大樹、森 直紀、杉本幸裕、滝川浩郷、Helio lactone の合成研究、日本農芸化学会 2019 年度大会、2019

赤松禎久、森 直紀、渡邊秀典、滝川浩郷、Pseudolaric acid B の不斉全合成研究、第 62 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2018

山本優月、森 直紀、渡邊秀典、滝川浩郷、Pseudohygrophorone A¹² の合成研究、第 62 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2018

高橋健輔、森 直紀、久世雅樹、滝川浩郷、Phorbacin H および I の合成研究、日本農芸化学会関東支部 2018 年度大会、2018

的場充弘、森 直紀、渡邊秀典、滝川浩郷、Paecilonic acid A の合成研究、日本農芸化学会関東支部 2018 年度大会、2018

岡村仁則、森 直紀、渡邊秀典、Conosilane A の両鏡像体の全合成、日本農芸化学会 2018 年度大会、2018

藤岡孝亘、森 直紀、渡邊秀典、(+)-Salinipostin A の不斉合成研究、日本農芸化学会 2018 年度大会、2018

前田大輝、堀之内妙子、森 直紀、渡邊秀典、新規反応を用いたオキシビニルグリシン類縁体の全合成研究、日本農芸化学会 2018 年度大会、2018

前田大輝、堀之内妙子、森 直紀、渡邊秀典、発芽停止活性を有する新奇アミノ酸とその類縁体の全合成研究、第 32 回農薬デザイン研究会、2017

赤松禎久、間瀬千晶、森 直紀、渡邊秀典、抗菌・抗腫瘍活性を有する Pseudolaric acid B の合成研究、日本農芸化学会関東支部 2017 年度大会、2017

岡村仁則、森 直紀、渡邊秀典、11β-HSD1 阻害活性を有する Conosilane A の全合成、日本農芸化学会関東支部 2017 年度大会、2017

藤岡孝亘、森 直紀、渡邊秀典、(+)-Salinipostin A の合成研究、日本農芸化学会関東支部 2017 年度大会、2017

前田大輝、堀之内妙子、森 直紀、渡邊秀典、オキシビニルグリシン類縁体である FVG の合成研究、日本農芸化学会関東支部 2017 年度大会、2017

森 直紀、間瀬千晶、赤松禎久、渡邊秀典、Dieckmann 縮合を用いた pseudolaric acid B

の合成研究、日本農芸化学会関東支部 2017 年度大会、2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。