

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月20日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08173

研究課題名(和文) 中～大員環を基本骨格とした抗がん活性天然物の合成研究とその応用

研究課題名(英文) Synthesis and Applications of the Anticancer Active Natural Products bearing the Medium and Large Rings

研究代表者

渡邊 一弘 (WATANABE, Kazuhiro)

東北医科薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10382673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん活性を有する9-デオキシキセニアラクツールCの合成研究において、 β -ラクトン環の5位に側鎖を導入するための重要な鍵中間体の合成を達成した。抗リーシュマニアおよび抗トリパノソーマ原虫活性を有するクリスタキセニンAの合成研究では、閉環メタセシス(RCM)を鍵工程としてモデル基本骨格の構築に成功した。さらに、本研究で得られた合成中間体は、生物活性試験用サンプルとして生物系の研究者に提供しており、新しい活性物質が見出されることも期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自然界には、優れた薬になる候補化合物が豊富に存在しているが、天然からの採取量が限られており、新しい薬を作る研究を行うことが困難な場合がある。そこで本研究課題では、これらの天然物を化学的に合成することにより、安定に供給することが可能となり、さらに優れた薬を開発できる可能性がある。特に、本研究では合成しにくいと考えられる9員環を有する天然物に着目し、その中でも抗がん活性を有する9-デオキシキセニアラクツールCおよびブルミスケレリンAや、抗リーシュマニアおよび抗トリパノソーマ原虫活性を有するクリスタキセニンAの合成研究を行うことで、新規治療薬の開発に貢献できると考えている。

研究成果の概要(英文)： In the synthesis of 9-deoxyxenialactol C, anti-cancer activity compound, we achieved the synthesis of key intermediate for introducing the side chain at the 5-position of the β -lactone ring. In the synthetic study of Cristaxenicin A having anti-leishmania and anti-trypanosomatic activity, we succeeded in constructing a model framework using ring closing metathesis (RCM) as a key step. In addition, the biological activities of these synthetic intermediates are being investigated.

研究分野：薬学 有機合成化学

キーワード：中員環 抗がん活性 抗リーシュマニア原虫活性 抗トリパノソーマ原虫活性 RCM ジテルペノイド
全合成研究 環拡大反応

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

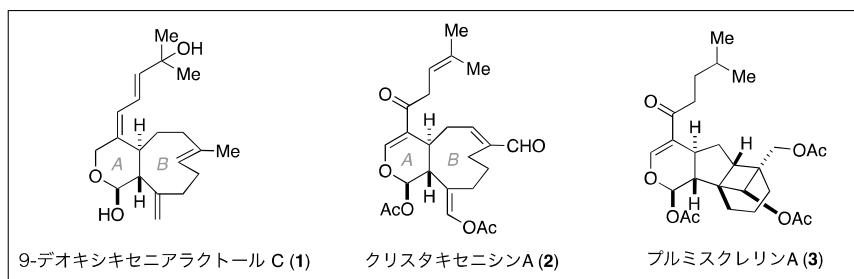
1. 研究開始当初の背景

悪性新生物(がん)は、未だ完全に克服されていない難治性疾患であり、世界的に見ても高い死亡率を示している。日本においても、生涯2人に1人ががん罹患しており、人々の生活を取り巻く環境要因が多様化していることにより年々増加傾向にある。一方、ごく最近では、がん免疫療法が注目されており、がん治療において目覚ましい進歩が期待されているが、すべてのがん細胞に効く万能な治療法が存在しない中、新しい抗がん剤を開発することは多種多様な治療法選択の一つとして必要不可欠であると考えられる。抗がん剤治療の最先端研究としてナノマシンといわれる三層構造の高分子ミセルを用いた新規薬物デリバリーシステムが臨床試験の最終段階に入っている。このナノマシンを応用すると、がん細胞の中に直接抗がん剤を投入することができる“トロイの木馬”のようなものであり、これは従来、細胞毒性や薬物代謝などが障害となり臨床応用が断念されてきた天然有機化合物などを再活用することが可能であることを意味する。ゆえに、多種多様な生物活性を有する天然有機化合物が今まで以上に必要となり、今後それらが人類に脅威となる様々な疾患に応用されることが期待される。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、強力な抗がん活性および難治性疾患を中心とした多様な生物活性を有する天然物にもかかわらず、その合成が困難である中～大員環の天然物を主軸に選定し、これらの合成法の開発と類縁体合成への応用を目的として研究を行った。特に本研究では、抗がん活性を有する9-デオキシキセニアラクトールC(1)の全合成研究、1の類縁構造体である抗リーシュマニア活性を有するクリスタキセニンA(2)の全合成研究、2の合成中間体を活用し、光化学反応による新規縮環反応を行い、抗がん活性を有するブルミスクレリンA(3)の全合成へ展開させることである(Fig.1)。

Fig.1

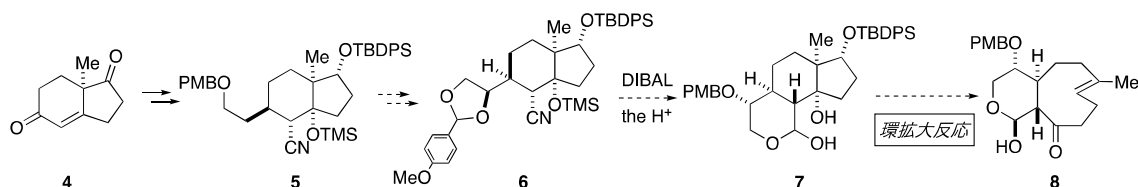


3. 研究の方法

(1) 9-デオキシキセニアラクトールCの合成計画

9-デオキシキセニアラクトールC(1)は、2002年にDuhらにより台湾軟体サンゴから単離・構造決定されたキセニアジテルペノイドであり、強い抗がん活性を有していることが報告されている。申請者は、以前にアステロラウリン類の合成研究を行い、側鎖部を除く基本環状骨格の合成法を確立している。本研究では、-ラクトール環の5位に側鎖を導入するための基質を以下のように合成する計画を立案した。すなわち、申請者が開発した合成法を応用して4から11工程で合成したニトリル体5に対してベンジリデンアセタール6へと誘導し、DIBALによる脱保護、ニトリルの還元、酸加水分解、続くラクトール環の形成をワンポットで行いラクトール7を合成する。次いで、7の環拡大反応により9員環化合物8を構築後、最終段階で側鎖部を導入することで1を合成する計画を立案した(Scheme 1)。

Scheme 1. 環拡大反応を鍵工程とした9-デオキシキセニアラクトールC(1)の合成計画

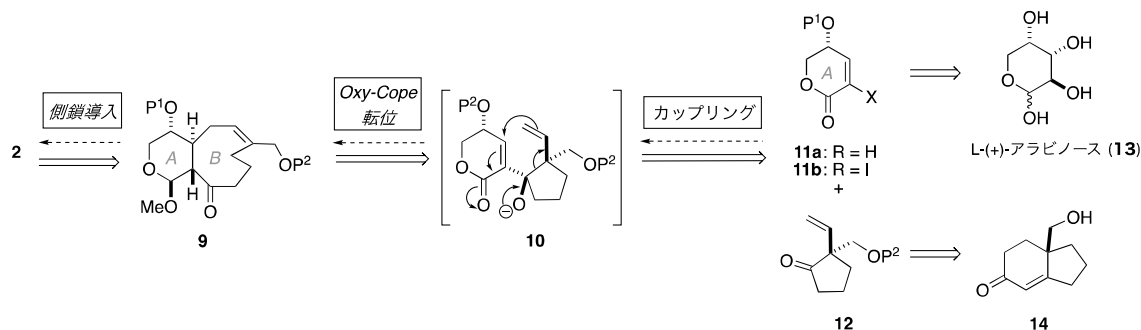


(2) クリスタキセニンA(2)の合成計画

Oxy-Cope 転位反応を鍵工程とした合成計画

クリスタキセニンA(2)は、石上、中尾らによって鹿児島に生息する軟体サンゴから単離・構造決定されたジテルペノイド化合物であり、抗リーシュマニアおよび抗トリパノソーマ原虫活性を有していることが報告されている。この2の合成を以下のように計画した(Scheme 2)。まず、類縁体合成を視野に入れ、A環部の側鎖を最終段階で導入することとし、9員環であるB環部の構築は、-不飽和-ラクトン11と位に不斉四級炭素を持つ環状ケトン12をそれぞれ合成し、コンバージョンなカップリング反応を行い、生じたアニオンがOxy-Cope転位型環化反応を起こし、一挙にB環部を構築できるのではないかと考えた。もし、困難な場合はカップリングを行った後(11+12→10)、次いで環を構築する段階的な合成(10→9)へと展開することを計画した。

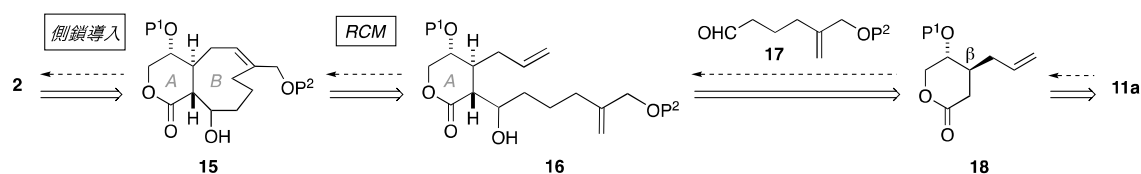
Scheme 1. Oxy-cope 転位反応を鍵工程としたクリスタキセニン A (2) の逆合成解析



閉環メタセシス (RCM) を基軸とした合成戦略

バックアッププランとして、閉環メタセシス (RCM) を基軸とした 2 の合成計画を立案した。合成の効率化を計るため、前述の α -不飽和- γ -ラクトン 11a を有効に活用して、 β 位にアリル基を導入後 (11a \rightarrow 18)、別途合成したアルデヒド側鎖 17 とのカップリング反応を行い閉環メタセシス (RCM) 前駆体 16 を合成し、グラブス触媒を用いた RCM により 9 員環 15 を構築する合成計画である。

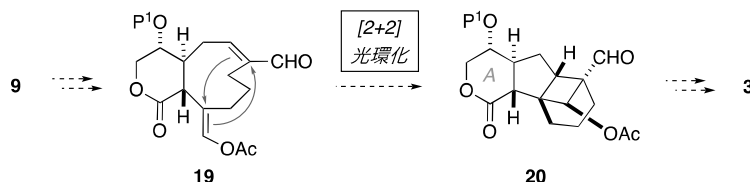
Scheme 3. RCM を鍵工程としたクリスタキセニン A (2) の逆合成解析



(3) [2+2]光化学環化を基軸としたブルミスクレリン A (3) の合成戦略

クリスタキセニン A (2) の合成中間体である 9 員環化合物 9 を利用してアルデヒド体 19 を合成した後、[2+2]光化学反応により一挙に 3 の基本骨格へ縮環させブルミスクレリン A (3) を合成する計画である。

Scheme 4. 光化学反応を鍵工程としたブルミスクレリン A (3) の合成計画

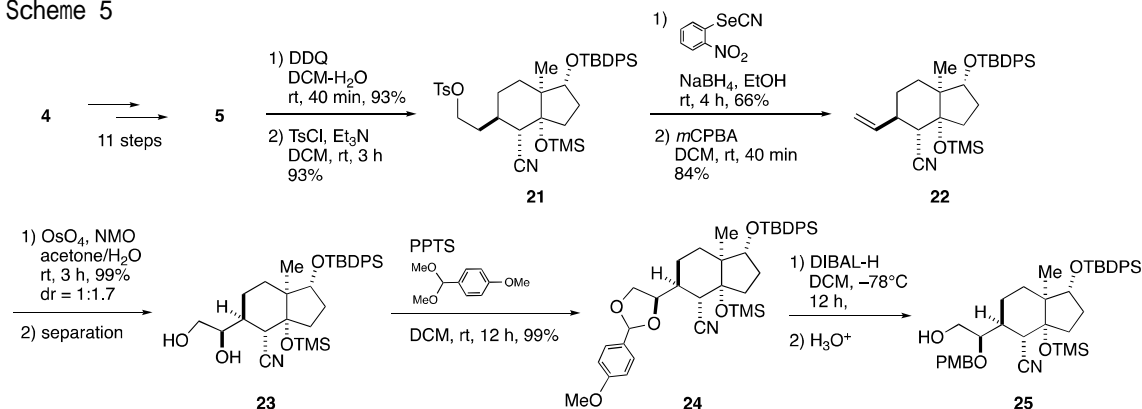


4. 研究成果

(1) 9-デオキシキセニアラクトール C (1) の合成に関する研究成果

ハイオース-パリッシュケトン (4) から 11 工程で導いたニトリル体 5 に対して、脱保護後、トシル体 21 を合成した。次いで、西沢-グリーコ法でオレフィン体 22 へと誘導後、ジオール 23 を経て、ベンジリデンアセタール体 24 を合成した。ここで、DIBAL-H による脱保護、続く酸処理によるラクツール環の構築を低温下行ったが、脱保護のみが進行したアルコール体 25 が得られた。25 は、側鎖を導入するための重要な鍵中間体となると考えている。現在、アルコール 25 からラクツール環形成を行っている。今後は、24 から 25 の連続反応の条件検討を行い、原料合成の短工程化も含め鋭意望むラクツール 7 を合成中である (Scheme 5)。

Scheme 5

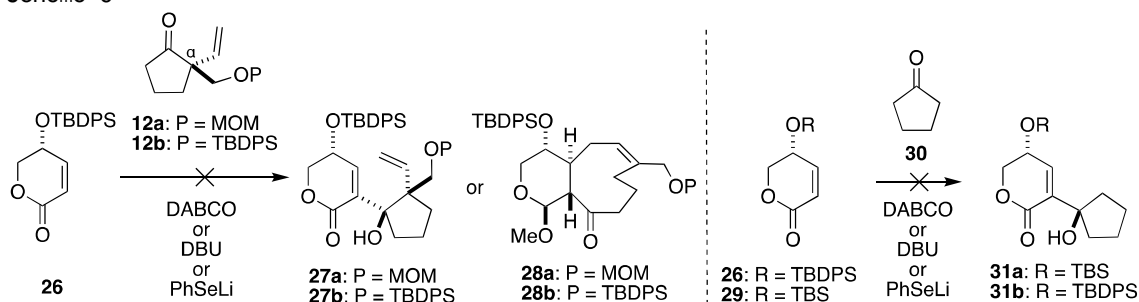


(2) クリスタキセニン A (2)の合成に関する研究成果

Oxy-Cope 転位反応を鍵工程とした合成

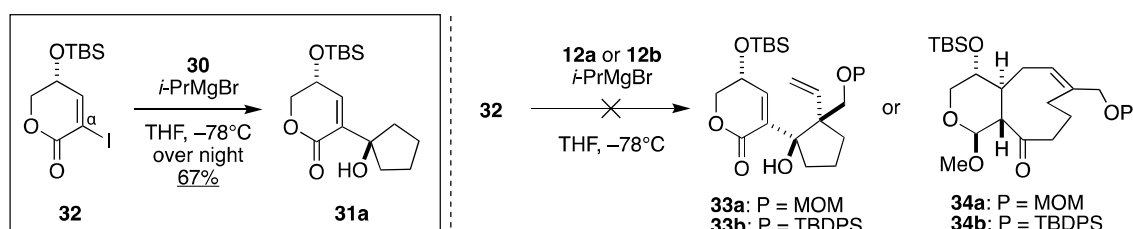
まず始めに、L-(+)-アラビノース (13) から合成した、 α -不飽和- γ -ラクトン 26 に対して、ケトン 12 との森田-ベイリス-ヒルマン型カップリング反応を検討した (Scheme 6)。最も一般的な 1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) やジアザピシクロウンデセン (DBU) の他、塩基性が弱く求核性が強いリチウム フェニルセレニド (PhSeLi) 等を用いて、MOM-ケトン 12a あるいは、よりかさ高い TBDPS-ケトン 12b とのカップリング反応を種々条件検討したが、残念ながらカップリング体 27 および望む Oxy-Cope 体 28 を得ることはできなかった。本反応では、ケトン 12 の α 位の立体障害が反応を妨げているのではないかと考えたが、単純なシクロペンタノン (30) とラクトン 26 または 29 との反応においてもカップリング体 31 を得ることができなかったため、立体障害だけではなく両セグメントの反応性が低いことが問題であることがわかった。

Scheme 6



そこで、反応性を向上させるため、ラクトンの α 位にヨウ素を導入した基質 32 に対して、*n*-BuLi, *sec*-BuLi, *tert*-BuLi を作用させリチオ化後、ケトン 30 とのカップリング反応を行ったが、この場合も不成功に終わったが、*i*-PrMgBr を用いた場合に 67% の収率でカップリング体 31a を得ることに成功した。しかしながら、実際の基質である 12a および 12b との反応では、やはりケトンの α 位の立体障害により反応点が接近できないために、カップリング体 33 や望む Oxy-Cope 体 34 を得ることはできなかった。今後は、遷移金属であるヨウ化サマリウムを用いたレフォルマトスキー反応等を応用して継続的に検討を行う予定である。

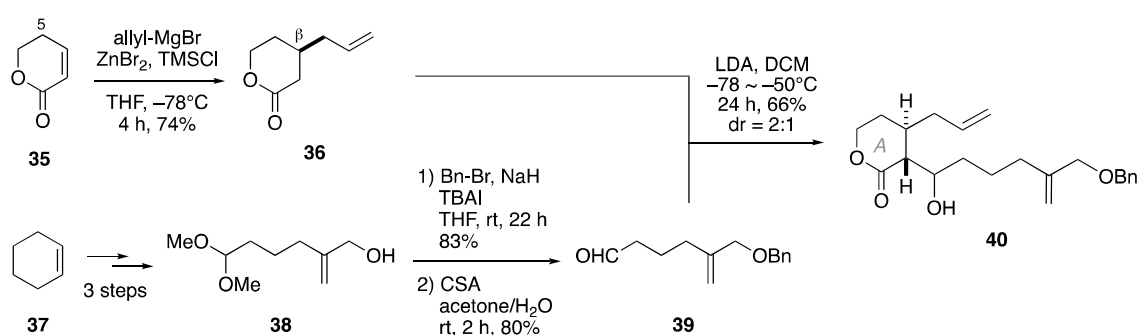
Scheme 7



閉環メタセシス (RCM) を基軸とした合成

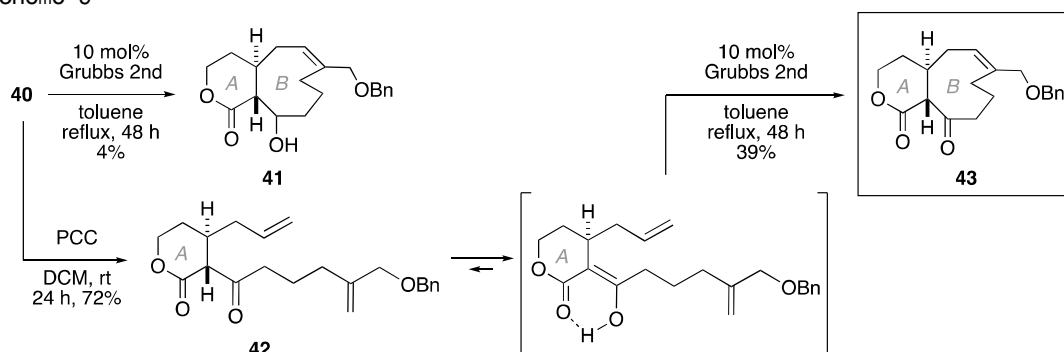
次に、閉環メタセシス (RCM) を基軸とした合成を以下のように行った (Scheme 8)。まず、RCM が進行するかどうか確認する目的でモデル基質 40 を合成して検討することとした。すなわち、5 位にシロキシ基を持たない、 α -不飽和- γ -ラクトン 35 を出発物質として α 位にアリル基を導入した。もう一方のセグメント 39 は、市販のシクロヘキセン (37) からアルコール 38 へと誘導後、ベンジル化続く脱保護によりアルデヒド 39 を合成した。得られた両セグメント 36 および 39 を LDA でカップリングさせ、モデル RCM 前駆体 40 を合成した。

Scheme 8



得られた **40** に対して、高希釈トルエン溶媒中、10 mol% のグラブス触媒（第2世代）を用いて、加熱還流したところ 4% と低収率ながら望む環化体 **41** を得ることに成功した。一方、低収率の原因は、2つのオレフィン部が接近しにくいためであると考え、**40** のアルコール部を PCC で酸化してケトエステル **42** とした後、同条件下 RCM を行ったところ 39% の収率で望む 9 員環部の構築に成功した (Scheme 9)。

Scheme 9



以上のように、9-デオキシキセニアラクツール C (1) の合成研究では、側鎖導入可能な鍵化合物 **25** の合成を達成した。化合物 **25** からラクツール環を構築することができれば、以前にモデル化合物を用いた環拡大反応による 9 員環の構築および官能基変換法 [若手研究(B): 研究課題番号: 23790018] を既に報告しているので、その合成法を応用して 9-デオキシキセニアラクツール C (1) の合成を行う予定である。

また、クリスタキセニン A (2) の合成研究に関しては、基本骨格である γ -ラクトンを有する 9 員環基本骨格の構築法を確立した。今後は、閉環メタセシス (RCM) の最適条件を検討すると共に、5 位にシロキシ基を有する α,β -不飽和- γ -ラクトン **26** および **29** に対して、アルデヒド側鎖 **39** とのカップリング反応を行い、本合成法を用いてクリスタキセニン A (2) の全合成へ向けて研究を行う予定である。さらに、2 の合成中間体から光化学反応を用いたブルミスクレリン A (3) への誘導法も検討する予定である。

本研究で得られた合成中間体は、生物活性試験用サンプルとして生物系の研究者に既に提供しており、新しい生物活性物質が見出されることも期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

海洋由来ジテルペン系天然物 cristaxenicin A の合成研究: 5 位に高立体障害の置換基を有する α,β -不飽和ラクトン化合物の合成

中井 啓陽、Sayar Noel、吉村 祐一、渡邊 一弘
東北医科薬科大学研究誌、第 64 号、p57-63、2017 年
ISSN: 2432-5724 (査読有)

Enantioselective Total Synthesis of Mandelalide A and Isomandelalide A: Discovery of a Cytotoxic Ring-Expanded Isomer

Nagarathanam Veerasamy, Ankan Ghosh, Jinming Li, Kazuhiro Watanabe, Jeffrey D. Serrill, Jane E. Ishmael, Kerry L. Mcphail, Rich G. Carter
J. Am. Chem. Soc., **138**, 770-773 (2016)

DOI: 10.1021/jacs.5b12318 (査読有)

Stereoselective, Ag-Catalyzed Cyclizations to Access Polysubstituted Pyran Ring Systems: Synthesis of C₁-C₁₂ Subunit of Madeirolide A

Kazuhiro Watanabe, Jinming Li, Nagarathanam Veerasamy, Ankan Ghosh, Rich G. Carter,
Org. Lett., **18**, 1744-1747 (2016)

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00414 (査読有)

[学会発表](計 12 件)

スクアレン合成酵素阻害剤 ビザボスクアール A の合成研究

吉田 昌太郎・成田 紘一・渡邊 一弘・吉村 祐一

日本薬学会第 139 年会、2019 年

クリスタキセニン A の合成研究: 9 員環構築法の検討

分銅 和香・Sayar Noel・成田 紘一・丸田 梢恵・吉村 祐一・渡邊 一弘

第 57 回日本薬学会東北支部大会、2018 年

抗がん活性を有する 9-デオキシキセニアラクツール C の合成研究

佐々木 里菜・成田 紘一・丸田 梢恵・吉村 祐一・渡邊 一弘

第 57 回日本薬学会東北支部大会、2018 年

クリスタキセニン A の全合成へ向けた Oxy-Cope 環化前駆体の合成研究

渡邊 一弘・中井 啓陽・Sayar Noel・成田 紘一・吉村 祐一

平成 30 年度 東北医科薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2018 年

海洋性ジテルペノイド 9-デオキシキセニアラクトール C の合成研究

渡邊 一弘・高橋 央宜・吉村 祐一

日本薬学会第 138 年会、2018 年

海洋由来ジテルペン系天然物 cristaxenicin A の合成研究

中井 啓陽・Sayar Noel・吉村 祐一・渡邊 一弘

日本薬学会第 138 年会、2018 年

海洋性天然物 cristaxenicin A および plumisclerin A の合成研究

Sayar Noel・中井 啓陽・吉村 祐一・渡邊 一弘

日本薬学会第 138 年会、2018 年

抗がん活性を有する 9-デオキシキセニアラクトール C の合成研究: キセニアラクトール骨格の構築

渡邊 一弘・高橋 央宜・吉村 祐一・加藤 正

第 47 回複素環化学討論会、2017 年

海洋由来ジテルペノイド系天然物 Cristaxenicin A の合成研究

中井 啓陽・Noel Sayar・吉村 祐一・渡邊 一弘

第 56 回日本薬学会東北支部大会、2017 年

ベンゾオキサゾール環を有するセスキテルペンナキジノール B の合成研究

武田 由貴・加藤 武・熱海 秀・成田 紘一・渡邊 一弘・吉村 祐一・加藤 正

第 56 回日本薬学会東北支部大会、2017 年

キセニアラクトール骨格構築法の開発

渡邊 一弘・高橋 央宜・吉村 祐一・加藤 正

平成 29 年度東北医科薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2017 年

[図書] (計 2 件)

渡邊 一弘、有機化学、京都廣川書店、2018 年

西出 喜代治、片岡 貞、廣田 耕作、上西 潤一、宇佐美 吉英、浦田 英仁、大場 正志、甲斐 俊次、加藤 正、寒水 壽朗、北垣 伸治、坂本 武史、高畑 廣紀、高山 淳、竹元 万壽美、田中 斉、町支 臣成、西園 直純、林 一彦、原 脩、山岸 丈洋、渡邊 一弘、基礎有機化学問題集 [第 2 版]、廣川書店、p105-127、2017 年

[その他]

抗がん活性天然物マンデラリド A の全合成: Ag(I)触媒による *cis*-DHF および DHP の合成

渡邊 一弘

東北医科薬科大学 第 475 回集談会、2016 年

ホームページ等

http://www.tohoku-mpu.ac.jp/pharmacy/lab/lp_a03/