

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05338

研究課題名（和文）天然由来シグナル伝達経路阻害物質の活性中核構造の解明

研究課題名（英文）Investigation of the core structure of inhibitors against signal transduction pathways

研究代表者

石川 裕一（Ishikawa, Yuichi）

横浜市立大学・理学部・准教授

研究者番号：40348826

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）：構造の類似した天然有機化合物の活性発現に必要な最小基本構造（活性中核構造）の解明をめざし、Taepeenin DとScopadulciolの合成に取り組んだ。既知の化合物から容易に誘導可能な共通の合成中間体を活用し、ジアセトキシオードベンゼンを用いた分子内エーテル環化反応やロビンソン環化反応を行うことで、Taepeenin DおよびScopadulciolの、それぞれABC環部分の合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物活性をもつ天然有機化合物は、これまでも医薬品のリード化合物として活用されてきた。しかし、その構造の複雑さから合成による供給は難しいものが多い。そこで、活性発現に最低限必要な構造（活性中核構造）を解明することにより、その問題の解決を目指した。共通中間体を用いた効率的な合成ルートを見出し、Taepeenin DとScopadulciolの特徴的な構造であるABC環部分を合成し、活性中核構造解明に必要な基本構造の構築に成功した。このことにより、生物活性物質の供給における問題解決への足がかりを得ることができた。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the minimum basic structure required for the expression of bioactivities, the syntheses of Taepeenin D and Scopadulciol, possesses similar structures, were attempted. Utilizing common synthetic intermediates that could be easily derived from a known compound, the ABC ring moieties of Taepeenin D and Scopadulciol were obtained, respectively, through intramolecular ether cyclization and Robinson annulation.

研究分野：天然有機合成化学

キーワード：テルペノイド 構造活性相関 シグナル伝達経路阻害剤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物 Taepeenin D はヘッジホッグ (Hh) シグナル伝達経路、Scopadulciol はウィント (Wnt) シグナル伝達経路の阻害活性をもつ (Figure 1)。Hh、Wnt シグナル伝達経路は、細胞の発生、増殖、分化、自己複製など重要なプロセスに関わり、これらの異常な活性化は、がんの発生、増殖、転移に関与していることから、その阻害物質は新規抗がん剤として有望である。Taepeenin D および Scopadulciol は、非常に類似した部分構造を持っているものの、異なる興味深い生物活性を示す。その構造活性相関に関しては、Taepeenin D について数例の研究が報告されている他は不明であった。

Taepeenin D、Scopadulciol はテルペン化合物である。報告者は、Terpendole E などのテルペン化合物の合成に関して独自の情報を蓄積しており、それらのアナログ合成の結果からユニークな活性をもつ新規生物活性物質の獲得にも成功した。また本研究開始までに、これらの知見を活用することで、Taepeenin D の特徴的な四級不斉炭素部分、ベンゾフラン構造の合成を達成していた。

Hh および Wnt シグナル伝達経路は、重要な生命現象に関わっているものの、その詳細なメカニズムに対する基礎研究に未解明な部分が残されていた。また、これらの阻害物質は、新たな抗がん剤として注目されているが、実用化された化合物は非常に少ない。このようなことから、阻害物質 Taepeenin D、Scopadulciol は、Hh、Wnt 両シグナル伝達経路の基礎研究に必要な生物学的ツールとしての活用や、新規抗がん剤リード化合物としての応用が期待できる。しかしながら、これらの化合物は、天然からの供給量が少ないことから構造活性相関研究がほとんど進んでいなかった。そこで本研究では、Taepeenin D、Scopadulciol および誘導体の合成を行い、それぞれの活性発現に必要な最小基本構造 (活性中核構造) を解明することで、新規生物学的ツールや新規抗がん剤リード化合物の開発へと応用できると考えた。

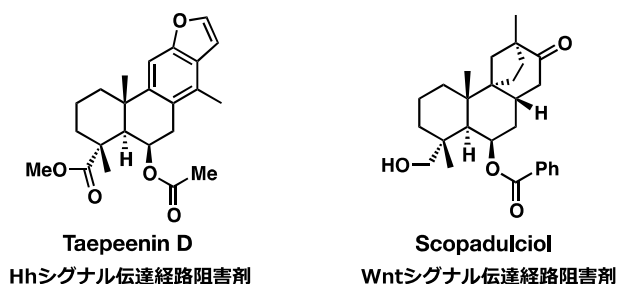


Figure 1.

### 2. 研究の目的

Hh、Wnt シグナル伝達経路阻害物質 Taepeenin D および Scopadulciol の合成と、それら誘導体の設計、合成により、構造活性相関研究を行い、それぞれの阻害物質の活性発現のために必要な最小基本構造 (活性中核構造) の解明を目指した。具体的な目的を以下に示す。

#### (1) 天然有機化合物 Taepeenin D、Scopadulciol の合成

まず、両天然有機化合物の合成ルートの確立を行う。

#### (2) 各種誘導体の合成と構造活性相関研究

天然有機化合物の合成ルートの知見を活用し、各種誘導体を合成し構造活性相関研究を行う。

#### (3) 各シグナル伝達経路阻害物質の活性中核構造の解明

構造活性相関の情報より、それぞれの阻害物質の活性中核構造を明らかとする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 天然有機化合物 Taepeenin D、Scopadulciol の合成

原料として、容易に入手可能な Wieland-Miescher ketone (WMK) を採用し、それぞれに対応する構造を、WMK の各部位に順次導入することで目的とする Taepeenin D、Scopadulciol の両化合物の合成を試みた。

#### (2) 各種誘導体の合成と構造活性相関研究

合成中間体を活用することで、各種誘導体の合成を試みた。

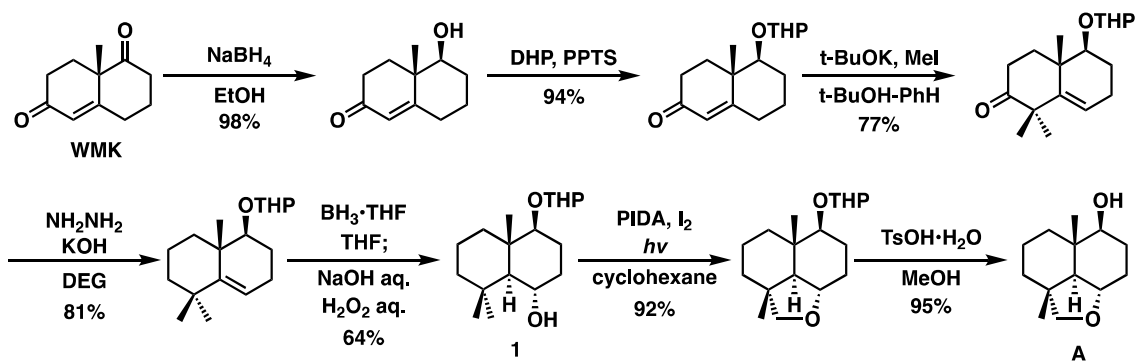
#### (3) 各シグナル伝達経路阻害物質の活性中核構造の解明

両天然有機化合物、および各種誘導体の活性相関研究より、活性中核構造の解明を目指す。

### 4. 研究成果

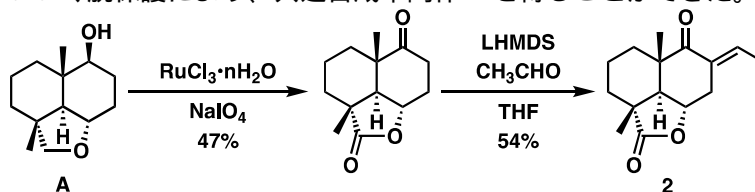
はじめに、天然有機化合物 Taepeenin D、Scopadulciol の合成について試みた。両天然有機化合物を効率的に合成するために、共通する合成中間体 A を用いるものとした。合成中間体 A は、容易に合成が可能な Wieland-Miescher ketone (WMK) を出発原料として合成することができ

た (Scheme 1)。



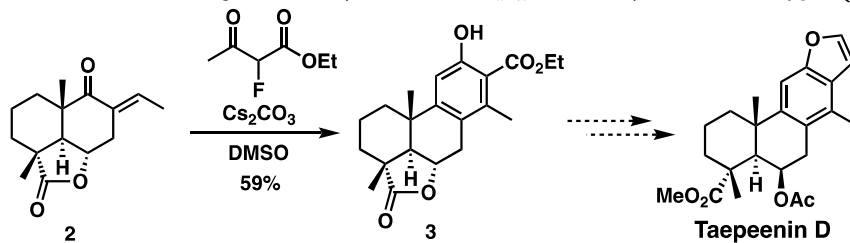
Scheme 1

WMK を出発原料として、既知の方法に従いアルコール **1** を得た。アルコール **1** に対して、(ジアセトキシヨード)ベンゼンとヨウ素を作用させることで、高収率で分子内エーテル環の合成に成功した。つづく脱保護により、共通合成中間体 **A** を得ることができた。



Scheme 2

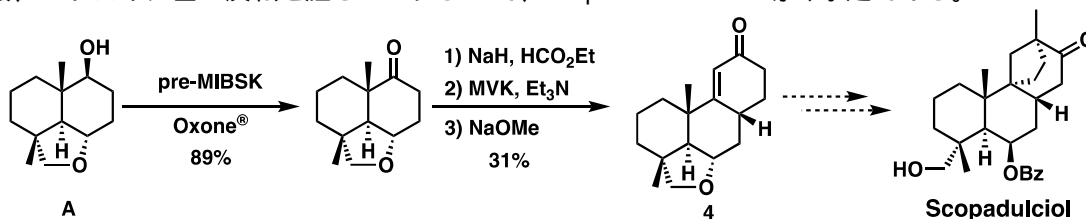
Taepeenin D については、共通合成中間体 **A** に対し、ルテニウムを用いた酸化反応に付すことによって、ケトラクトンへと導いたのち、アルドール反応により、エノン **2** を得た (Scheme 2)。



Scheme 3

得られたエノン **2** に対し、Zhang らの方法にしたがい、芳香環の構築を試みたところ、エステル **3** を得ることができた (Scheme 3)。今後は、フェノールとエステル部分を足がかりにフラン環を構築し、ラクトン環の開環、ヒドロキシ基の反転を経て、目的とする Taepeenin D の合成を行う予定である。

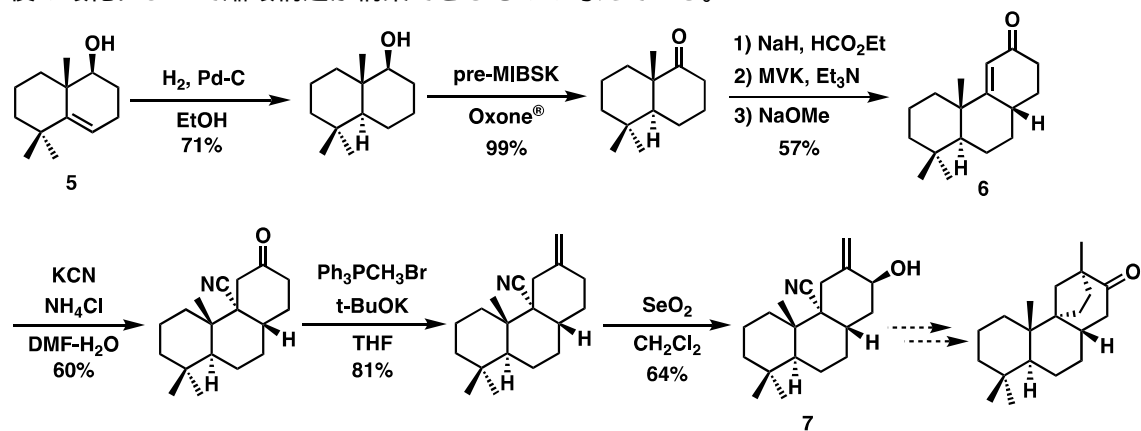
Scopadulciol については、共通合成中間体 **A** のヒドロキシ基の酸化を行い、得られたケトン体に対して、ロビンソン環化反応に付すことによってエノン **4** を得ている (Scheme 4)。今後、エノン部分に対し縮環構造を構築し、Taepeenin D と同様に、エーテル環部分の酸化、還元的開環、ヒドロキシ基の反転を経ることによって、Scopadulciol へと導く予定である。



Scheme 4

エノン部分からの縮環構造の構築に関しては、モデル実験を行った。WMK から既知の方法で容易に得られるアルコール **5** より、接触水素化、酸化によりケトンとしたのち、ロビンソン環化反応によってモデル化合物 **6** を得た。この **6** に対し、シアン化カリウムを作用させるところ、シアノ基の導入に成功した (Scheme 5)。つづく Wittig 反応、セレン酸化を行うことによって、アルコール **7** を得ることができた。シアノ基からの増炭、オレフィンの還元、アルコールの酸化

後の環化によって縮環構造が構築できるものと考えている。



Scheme 5

以上の知見を活用し、Taapeenin D および Scopadulciol の合成を早期に達成し、その合成中間体を活用することで、各種誘導体の合成を行う。両天然有機化合物および、各種誘導体を用いた構造活性相関研究から、活性中核構造の解明する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 塩崎宏樹、宮原正義、大塚一憲、宮古圭、本田彬人、高崎祐一、高見澤聡、塚田秀行、石川裕一、酒井隆一、及川雅人	4. 巻 20
2. 論文標題 Studies on Aculeines: Synthetic Strategy to the Fully Protected Protoaculeine B, the N Terminal Amino Acid of Aculeine B	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3403-3407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b01331	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮原正義、塩崎宏樹、塚田秀行、石川裕一、及川雅人	4. 巻 59
2. 論文標題 Photoremovable NPEC group compatible with Ns protecting group in polyamine synthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 4259-4262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.10.045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋愛梨美、石川裕一
2. 発表標題 Scopadulciolの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第101回春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋愛梨美、石川裕一
2. 発表標題 新規抗がん剤リード化合物Scopadulciolの合成研究
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤翔一、石川裕一
2. 発表標題 新規抗がん剤リード化合物Taepeenin Dの合成研究
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋愛梨美、石川裕一
2. 発表標題 新規抗がん剤リード化合物Scopadulciolの合成研究
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋愛梨美、石川裕一
2. 発表標題 Scopadulciolの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮原正義、梁 夕蒙、塩崎宏樹、石川裕一、及川雅人
2. 発表標題 光反応性基を利用したポリアミンの新規合成法
3. 学会等名 第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚本俊太郎、諸熊賢治、石川裕一、及川雅人
2. 発表標題 活性反転するiGluRリガンドの不斉合成
3. 学会等名 第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮原正義、塩崎宏樹、石川裕一、入江 樂、及川雅人
2. 発表標題 protoaculeine B の合成研究
3. 学会等名 第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩崎宏樹、宮原正義、梁 夕蒙、宮古圭、本田彬人、石川裕一、酒井隆一、及川雅人
2. 発表標題 光反応性保護基を用いたprotoaculeine B の合成研究
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 折田悠一、藤田涼花、石川裕一
2. 発表標題 細胞内シグナル伝達経路阻害活性をもつテルペン類の合成研究
3. 学会等名 日本化学会 第102回春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------