

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06574

研究課題名(和文) メロテルペノイド高酸化型骨格に着目した化合物ライブラリー構築と抗癌剤創薬への展開

研究課題名(英文) Construction of Compound Library Based on the High Oxidation Skeleton of Meroterpenoids and Application for Anti-tumor Drug Design

研究代表者

松谷 裕二 (Matsuya, Yuji)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授

研究者番号：50255858

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：メロテルペノイドとよばれる天然物群をモチーフとし、構造を簡略化しつつ薬理活性構造を保持した誘導体を設計して、その酸化状態と生物活性の関係性について探求することとした。多様な設計構造を得るための、鍵となる中間体の合成経路を開拓し、骨格を酸化するための方法論についても知見を得た。各種化学変換を効率良く行うための、反応条件最適化を達成できたものと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌作用が期待されるアンドラスチンというメロテルペノイドのCD環部を抽出して、構造単純化した新規誘導体の合成経路開拓に、道筋をつけることができた。構造簡略化により、合成化学的なアプローチが容易となるものである。これらの結果は、新規抗癌性化合物を探索するための基盤として、今後の抗癌剤創薬への展開が期待できるものである。

研究成果の概要(英文)：Based on the meroterpenoid natural products, novel drug design with simplified pharmacophore structures was performed, and the relationship between oxidation states and biological activities was investigated. The synthetic route for the key intermediates toward various designed structures could be developed, and the methodology of the required oxidation reaction of the designed skeleton could be found in this investigation. Optimized reaction conditions for each efficient chemical transformations could be established.

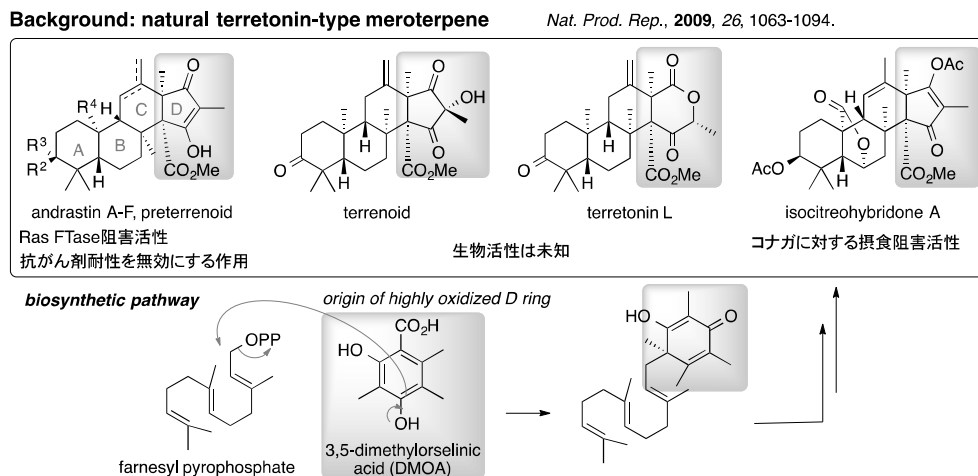
研究分野：有機化学

キーワード：抗癌剤 天然物 アンドラスチン 医薬設計

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

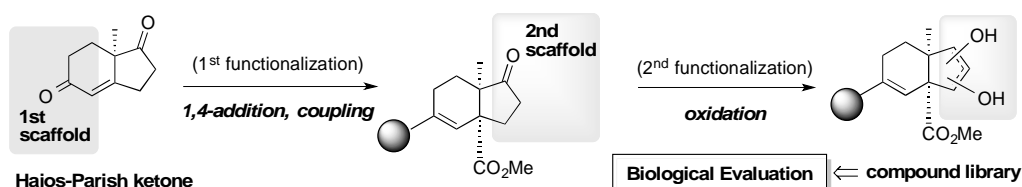
メロテルペノイドは、構造中にテルペノイド骨格を有する特異な天然物群である。中でも、ファルネシルリン酸と DMOA (3,5-dimethoxylorsellinic acid) から生合成されている DMOA 複合型メロテルペノイドは、多様な生物活性を示すことから、医薬品のシーズ化合物としても期待されている。これらの天然物の構造的特徴は、芳香族ポリケチド DMOA 由来の高度に酸素官能基化された D 環構造と、脂溶性に富んだ ABC 環セスキテルペン部分である。特に、D 環部分は DMOA 由来であることから多様な酸化型構造をとっており、これらテルペノイド類のステロイド類とは異なる大きな特徴として挙げられる。天然物の全合成については数多くの報告例があるものの、複雑な構造ゆえに創薬研究への応用展開はごく限られている。



最近、「生物活性」と「化合物の酸化度」との関わりが少しずつ注目されている。例えば、Baranらは、酸化度の異なる ingenol 誘導体を合成し、“誘導体の酸化度”、“PKC $\delta$ 阻害活性”の2つのパラメータを評価することで、酸化度が高い誘導体ほど活性が高いことを示した(*ACIE*, 2015, 54, 14044.)。しかし、構造が複雑になるほど合成できる誘導体数も少なくなり系統的評価は難しく、この“酸化度-生物活性”の相関関係の一般性については明らかではない。本研究では、DMOA複合型メロテルペノイドのD環部における高酸化型構造に着目し、構造簡略化しながらファーマコフォア部を抽出した誘導体について「生物活性」「化合物の酸化度」「脂溶性構造の大きさ」の3つのパラメータを評価することで、「酸化度は生物活性と相関関係があるのか？」という学術的問いに対する答えを提示したいと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究は、“網羅的かつ実用的な誘導体合成法確立”、“酸化度に着目した構造活性相関研究”、および“得られた知見の抗癌剤創薬への展開”を主目的とする。網羅的かつ豊富な化合物ライブラリーを迅速合成するために、構造の類似した Hajos-Parish ケトン、iso-Hajos-Parish ケトンを出発物質として設定し、短工程で独自性の高い合成計画を立てた(下式参照)。計画した誘導体合成ルートは、「脂溶性構造の大きさ」「化合物の酸化度」という2つのパラメータ構造を順次導入できるように工夫がなされ、酸化度に着目した構造活性相関研究で得られる知見は学術的な新規性が高く、今後の創薬研究における新しいアプローチの基盤として、斬新な成果をもたらすものと期待される。最終的には、ポリケチドテルペノイドの高酸化型2環性骨格を鋳型とした化合物ライブラリーを構築し、抗癌剤探索を念頭に置いた FTase 阻害作用に関する構造活性相関研究を行う。

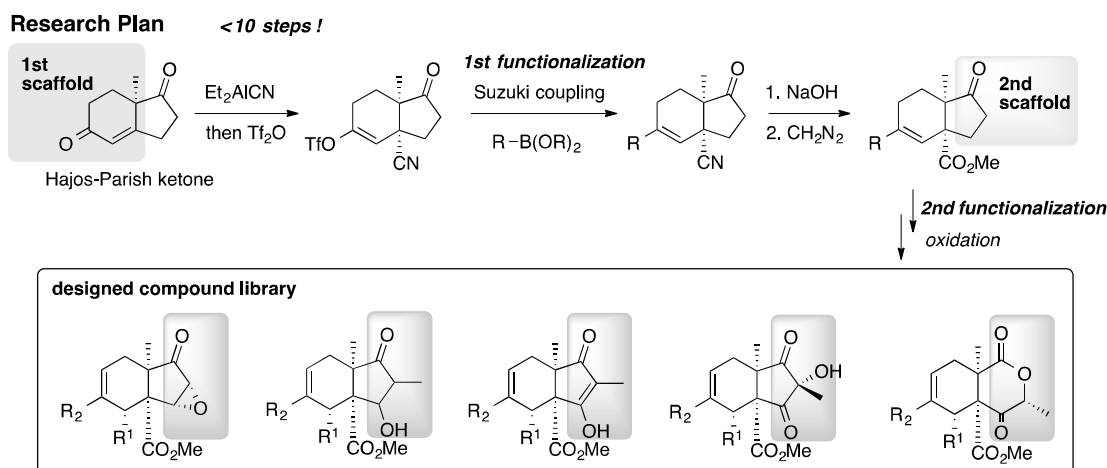


### 3. 研究の方法

#### (1) Hajos-Parish ケトンからの誘導体合成 (化合物ライブラリーの構築)

< 1<sup>st</sup> scaffold = シクロヘキセノン > 永田試薬の 1,4-付加反応で縮環部のメチルエステル炭素源を導入し、エノラートを Tf 化剤でトラップしてカップリング前駆体を 1 工程で調製する。続いて鈴木カップリングによって様々なボロン酸エステルと反応させることで、多様な鎖状アルキル鎖を導入する (第一の多様化: カップリング反応 脂溶性構造のコントロール)。

< 2<sup>nd</sup> scaffold = シクロペンタノン > 伊藤-三枝酸化、エノンのエポキシ化を含む種々の酸化反応を行い、酸化度の異なるシクロペンタン環部分を合成する (第二の多様化: 酸化 化合物の酸化度のコントロール)。



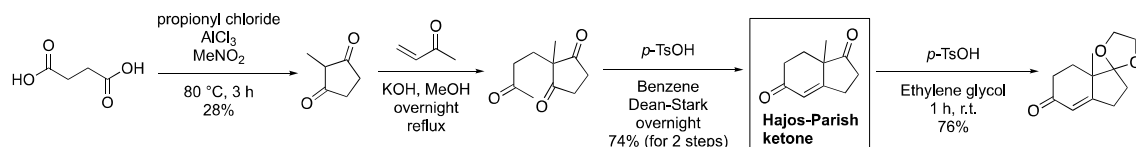
#### (2) 生物活性評価と構造活性相関の考察、新規抗癌剤探索

Andrastin 類の FTase 阻害活性に着目し、新規抗癌剤探索のための構造活性相関研究へと展開する。合成した誘導体ライブラリーの FTase 阻害活性評価を連携研究者とともに実施し、酸化度に着目した構造活性相関研究を進め、抗癌剤シーズの発掘へと繋げていく。

### 4. 研究成果

#### (1) Hajos-Parish ケトンの合成

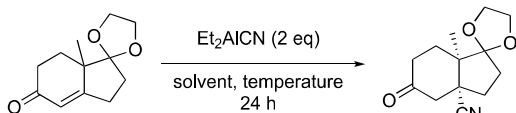
文献にて報告されている方法に準じて、誘導体化の出発化合物となる Hajos-Parish ケトンの合成を行った。コハク酸とプロピオニルクロリドからシクロペンタンジオンを調製し、続くロビンソン環化反応に付すことで、目的の Hajos-Parish ケトンを得ることができた。また、5員環ケトンを選択的に保護するため、エチレングリコールによるアセタール化を行った (下式)。



#### (2) 永田試薬による Hajos-Parish ケトンへのシアノ基導入

目的化合物のメチルエステル部の足掛かりとなる置換基として、シアノ基の立体選択的導入について検討を行った。シアノ基の導入には、永田試薬による 1,4-付加反応を用いることにした (下式、下表参照)。

永田試薬 2 当量を用い、室温下にて THF-toluene 中で反応を行ったところ、34%と低収率ながら、目的のシス付加体が得られた。さらに反応温度や溶媒系について精査を行ったところ、最終的に 72%の収率にて目的物を得ることに成功した (entry 3)。なお、この際、目的のシス体のほか、立体異性体であるトランス体の副生も認められたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製が可能であった。また、立体構造については、X 線結晶構造解析により、問題なく決定することができた。

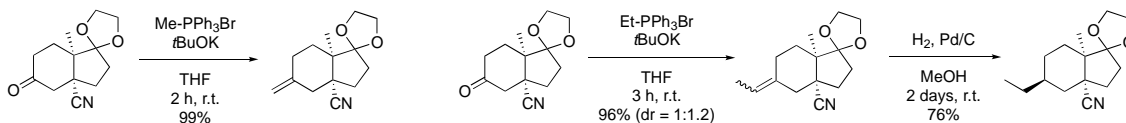


entry	solvent	temperature	yield	recovery
1	THF-Toluene	r.t.	34%	37%
2	THF-Toluene	60 °C	54%	6%
3	Toluene	r.t.	72%	20%
4	Toluene	reflux	complex mixture	

### (3) 脂溶性アルキル鎖導入の検討

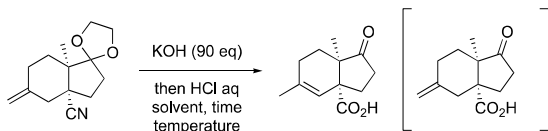
最初に、当初予定していた Tf 体への鈴木カップリングによるアルキル鎖の導入について検討を行ったが、様々な Tf 化法を試みたものの目的とする反応が進行せず、本法によるアルキル鎖の導入は断念することとした。

代わる方法として、ケトン体への Wittig 反応による炭素鎖導入を検討した。下式に示す通り、ケトン体に対して Wittig 試薬を作用させたところ、目的の反応が進行して高収率にてアルキル化体を得ることに成功した。エチリデン基の導入後は、接触還元によって飽和炭素鎖とすることも試み、単一のジアステレオマーを立体選択的に合成することにも成功した。本手法を適用することで、多様な脂溶性アルキル鎖の導入が可能と考えられる。



### (4) シアノ基の加水分解によるカルボン酸への変換

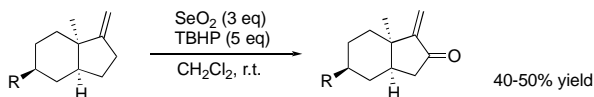
シアノ基は、一般に酸または塩基性条件下で加水分解を受け、カルボン酸に変換可能である。まずは、酸性条件下にて加水分解を試みたが、全く反応は進行しなかった。そこで次に、塩基性条件下にて検討を行った。下表に示す通り、KOH を用いてエチレングリコール中で加熱することで、収率はやや低いものの、目的のカルボン酸を得ることに成功した。なお、この際、二重結合の異性化が観察された。予め、接触還元により飽和炭素鎖としておくことで、この問題は回避が可能である。



Entry	solvent	time	temperature	yield
1	Ethylene glycol	3 h	r.t.	no reaction
2	Ethylene glycol	6 h	100 °C	unidentified compound
3	Ethylene glycol	6 h	200 °C	25%

### (5) シクロペンタン環の酸化の検討

5員環部の酸化度のコントロールによる誘導体化を実施するにあたり、 $\alpha$ -メチレンシクロペンタン化合物をモデル基質に見立てて、酸化誘導体化の検討を行った。下式に示す通り、セレン試薬を用いる条件にて、室温という温和な条件でアリル位酸化が進行し、酸化成績体が 50%程度の収率で得られることが判明した。この手法は、D 環酸化度の修飾に、有効に活用できるものと考えられる。



以上の結果より、設計分子の中間体を得るための合成経路の確保、および D 環酸化の方策についての知見が得られたものと考えている。今後、化合物ライブラリー構築、および構造活性相関研究へと展開していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高山亜紀
2. 発表標題 富山での研究成果：創薬研究に役立つ反応開発と生物活性分子の合成
3. 学会等名 トメックス第17回研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yin S, Kohyama A, Sugimoto K, Matsuya Y.
2. 発表標題 Synthetic Studies toward Potential Antitumor Andrastin Derivatives Based on o-Quinodimethane Chemistry.
3. 学会等名 XXII International Conference on Organic Synthesis（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻佑紀美、高山亜紀、松谷裕二
2. 発表標題 FTase阻害活性を有するandrastin類のCD環アナログの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019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
研究協力者	高山 亜紀  (Kohyama Aki)  (40778586)	富山大学・学術研究部薬学・和漢系・助教    (13201)	

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
---------	---------