

機関番号 : 32684

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : 2008~2010

課題番号 : 20590018

研究課題名 (和文) 連続反応による環形成を活用する抗腫瘍活性分子の効果的合成分法開発研究

研究課題名 (英文) Synthetic studies on antitumor active molecules utilizing of sequential cyclizations

研究代表者

長岡 博人 (NAGAOKA HIROTO)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号 : 30155915

研究成果の概要 (和文) :

本研究では、 $\delta$ -トコトリエノール、コリオリン、パクリタキセルなどの抗腫瘍活性を有する化合物の合成研究を行った。この研究により以下の4つの成果1) - 4) が得られた。1)  $\delta$ -トコトリエノール類の新規かつ短工程合成分法が開発できた。2) コリオリンの合成研究の過程で、 $\delta$ 位にシリルオキシ基を有するビス $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルの  $\text{SmI}_2$  の誘起する連続反応で光学活性なビスクロ[3.3.0]オクタン誘導体を高立体選択的に合成する方法を見出した。3) パクリタキセル合成上重要な C 環部の立体選択的かつ高効率の合成分法が開発された。4) ケトン、エステル及び $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルを備えた鎖状分子の  $\text{SmI}_2$  の誘起する連続環化反応により、一挙にビスクロ[n.3.0]アルカノン類を合成する方法を開発した。この反応では、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルのオレフィンの *E*、*Z* の使い分けにより、生成物の核間の *cis*、*trans* の作り分けができる。

研究成果の概要 (英文) :

The synthetic studies on several antitumor active compounds including  $\delta$ -tocotrienol, coriolin and paclitaxel were performed. The following results, 1) to 4), were provided by this study. 1) A novel and short step synthetic route for  $\delta$ -tocotrienol was developed. 2) In the course of the synthetic studies on coriolin, samarium(II) iodide-induced cascade reaction involving reductive coupling-Dieckmann condensation of bis- $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated esters bearing *tert*-butyldimethylsilyloxy group at  $\delta$ -position to highly diastereo- and regioselectively produce bicyclo[3.3.0]octane ring systems in optically active form. 3) A stereoselective and efficient synthetic route for the C ring system of paclitaxel was developed. 4) Cascade reaction involving reductive cyclization, Dieckmann condensation, and lactonization of *E*- and *Z*-dimethyl 2-methyl-8-oxoundec-2-enedioates and *Z*-dimethyl 2-methyl-7-oxodec-2-enedioate with samarium(II) iodide was found to stereospecifically produce *cis* and *trans* bicyclo[4.4.0]decane ring systems and *trans* bicyclo[4.3.0]nonane ring system each consisting of  $\gamma$ -lactone, respectively.

交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：

抗腫瘍活性物；ヨウ化サマリウム；連続環化； $\delta$ -トコトリエノール；コリオリン；パクリタキセル；シクロペンタノン誘導体；光学活性シクロペンタノン

### 1. 研究開始当初の背景

がんは難治性であり、末期の苦痛、治療中の抗がん剤の厳しい副作用などに加え、長期治療に伴う経済的負担の大きさの観点から、我国において最も克服の望まれる疾病の一つとなっている。がん克服に向け、早期発見のための医療機器の開発、ガン遺伝子自身やその発現を制御する試みなどとともに、より優れた抗がん剤開発研究も活発に行われている。新規抗がん剤開発の際、まず問題になるのが、先導化合物とする様々な化合物の供給手段である。それらを化学合成により得る場合、各分子のもつ特有な環状構造を適切な官能基を備えた形でいかに効果的に構築するかが、重要な問題となる。

本研究の研究対象とした $\delta$ -トコトリエノール、コリオリン及びパクリタキセルは、いずれも抗がん活性を有する分子として関心のもたれている化合物であり、それぞれが特有の環状構造を有している。

(1) ビタミンEの一つである $\delta$ -トコトリエノールの誘導体の中には、乳がん細胞のアポトーシスを引き起こすなど、新しい抗がん剤としての可能性をもつものがある。また、類似構造を有する $\delta$ -トコトリエノール酸はDNAポリメラーゼ $\beta$ 阻害活性を有し、既存の抗がん剤の使用量を低減できる可能性をもつとされている。しかし、これらは微量成分であることから、天然からの十分な供給が期待できない。 $\delta$ -トコトリエノールの合成法は、すでにいくつか報告されているが、現在もより有効な合成経路の開発に向けた研究が活発に行われている。

(2) コリオリンはビシクロ[3.3.0]オクタン環にシクロペンタン環が接合したヒルスタン骨格をもつセスキテルペンである。構造の特異性と抗腫瘍活性などの生理活性面での興味から活発に合成研究が行われている。これまでにDanishefskyら、柴崎、池上らによる全合成報告等がある。

(3) パクリタキセルは、活性面の魅力、構造化学的興味、入手の困難さから、その全合成に向けた研究が極めて活発に展開されてきた。現在、医薬品としての供給は10-デアセチルバッカチンIIIからの半合成により行われ、卵巣がん、非小細胞肺癌、乳がん等に使用されている。しかし、治療薬としては、

依然高価である、という問題が完全に解消されたわけではない。パクリタキセルの全合成は、1994年に行われたHoltonらの達成を皮切りに、7研究グループが報告している。我国では、向山ら、桑嶋ら、そして2005年には、高橋らにより達成されている。

### 2. 研究の目的

当研究室ではこれまでの研究で、多官能基化された環状化合物合成に有効な数種の連続反応開発してきた。本研究では、抗腫瘍活性物質として関心を集める数種化合物を標的に、すでに開発した連続反応の活用あるいは新たな手法を開発し、効果的合成ルートを開発することを研究目的とした。合成研究にあたっては、抗がん剤開発の先導化合物として期待させる $\delta$ -トコトリエノールとその関連化合物、抗腫瘍活性ヒルスタン型セスキテルペン・コリオリン及び抗がん活性を有するパクリタキセル、を標的分子とした。

(1)  $\delta$ -トコトリエノールの効率的合成ルートの開発及び関連化合物の合成とがん細胞に対する細胞毒性の検討。

(2) コリオリンは5/5員環のA/B/C環からなる。合成上のポイントの一つは、B/C環をいかに効果的に構築するかである。この点を念頭に、標的化合物とB/C環の相対配置が同一なビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体を光学活性体として、安定的に得る方法を開発する。その後、コリオリン全合成を目指す。

(3) パクリタキセル合成に関しては、標的化合物の合成に必要な官能基を備えたタキサン骨格を立体制御して合成することを目標とした。

(4)  $\text{SmI}_2$ の特異な反応性に着目し、鎖状化合物より合成化学上有用な環状分子を一挙に合成する方法を開拓する。

### 3. 研究の方法

(1)  $\delta$ -トコトリエノール及び関連化合物の合成

$\delta$ -トコトリエノールのクロマン環は、メチルヒドロキノンとアリルアルコール誘導体とのFriedel-Crafts反応と、それに続く閉環反

応で形成する。側鎖部の構築は、Claisen 転位反応を繰り返すことで行う方法。この方法に問題がある場合には、新たな方法の開発に取り組む。デスマチル  $\delta$ -トコトリエノール関連化合物は、最近開発した手法を活用して合成し、ヒトがん細胞に対する細胞毒性に関する知見を得る。

## (2) コリオリンの合成

最近、ビス  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルに  $\text{SmI}_2$  を作用すると、還元的環化に続き Dieckmann 縮合が進行してビシクロ[3.3.0]オクタノン誘導体が合成できることを見出している。この反応で得られるビシクロ[3.3.0]オクタノン環は標的化合物の B/C 環に相当するが、C 環部に標的化合物の合成に必要な酸素官能基を持たない。そこで、*R*-(-)-パントラクトンから、 $\gamma$  位に酸素官能基を有するビス  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルを調製し、これに対し、先に開発した連続環化反応を適用して、核間隣に酸素官能基を有するビシクロ[3.3.0]オクタノン誘導体を光学活性体として合成する。その後、ヒルスタン骨格構築を検討する。

## (3) パクリタキセルの合成

〔計画1〕多環性化合物のフラグメンテーション反応を骨子とする合成ルート。(+)カルボンと  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル誘導体との連続 Michael 反応によるビシクロ[2.2.2]オクタノン誘導体の合成、分子内 Diels-Alder 反応、Groβ フラグメンテーション反応によるタキサン骨格形成、及び酸化段階の調整を基本方針とする。なお、モデル化合物を用いた実験により、オキセタン環部 (D 環) 形成法は確立している。

〔計画2〕ニトリルオキシドとオレフィンとの分子内 Friedl-Crafts 型反応で骨格合成を行うことを骨子とした計画。鍵反応に用いる基質は、シクロヘキセン誘導体である A 環部と C 環部を結合させて合成する。この際、最も重要な問題の1つは、C 環部をいかに高度に立体選択的にかつ収率良く合成するかである。この点は、シクロヘキセン誘導体と  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルとの連続 Michael 反応によるビシクロ[2.2.2]オクタノンの形成と、Groβ フラグメンテーション反応の組み合わせによる方法で解決を図る。

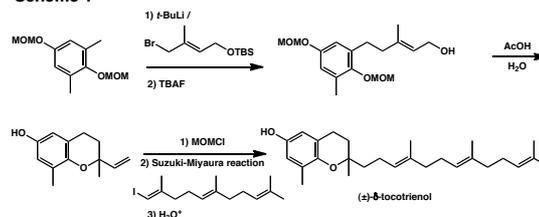
## 4. 研究成果

### (1) $\delta$ -トコトリエノール及び関連化合物の合成

当初計画したメチルヒドロキノンとアリルアルコール誘導体との Friedel-Crafts 反応に続く閉環反応でクロマン環を構築は、Friedel-Crafts 反応の際の位置選択性が低く、失敗に終わった。そこで、クロマン骨格の新

たな形成法を開発すべく検討を行った。その結果、ジメチルヒドロキノン誘導体のベンジル位アニオンをアリルブロミド誘導体と反応させた後、酸によるエーテル環形成を行う方法を見出した。得られたビニルクロマン誘導体と側鎖部のヨウ化ビニル誘導体の鈴木-宮浦カップリングにより、 $\delta$ -トコトリエノールができる (Scheme 1)。この方法は、トコトリエノール類の短工程合成法として、有力であると考えている。

Scheme 1

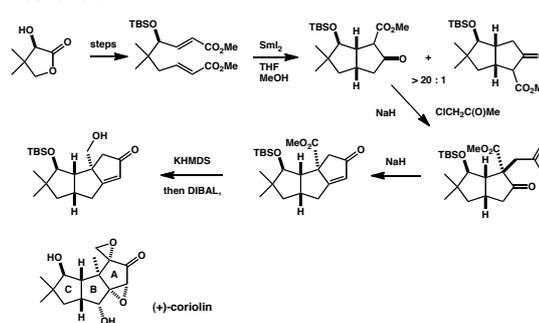


また、*p*-ヒドロキノン誘導体と第三級アリルアルコール誘導体との酸触媒反応によるクロマン骨格形成と、それに続く Claisen 転位反応の繰り返しによる側鎖部構築の手法を用いて、芳香環上にメチル基を持たない非天然型トコトリエノールを 10 数グラム合成することができた。さらに、このデスマチル  $\delta$ -トコトリエノールより 14 種類の関連化合物を合成した。それらについてヒト肺癌細胞 A549 に対する細胞毒性を調べたところ、これらのうち 10 種が標品とした  $\delta$ -トコトリエノールより強い  $\text{IC}_{50}$  値を示し、そのうち 2 種については、低濃度においても細胞増殖抑制活性を示すことがわかった。

### (2) コリオリンの合成

コリオリン合成に関しては、3 位に不斉点とするシリルオキシ基を有するビス  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの  $\text{SmI}_2$  による連続反応に関し、詳細な反応条件の検討を行った。この反応は、最初に進行する還元的環化 (二つの  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの  $\beta$  位同士の結合) における立体選択性は極めて高いが、次に起こる Dieckmann 縮合の位置選択性に問題があった。すなわち、位置選択性は 2:1~15:1 と、極めて再現性に乏しいことが分かった。そこで、

Scheme 2



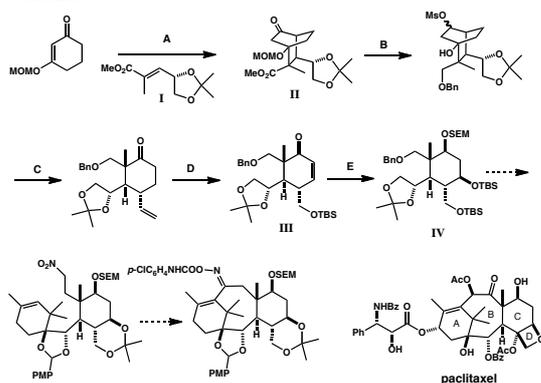
温度条件の検討、シリルオキシ基の他の官能基への変更、二つのエステルを高い異なるエステルに変更するなど様々な検討を詳細に行った。その結果、プロトン供与体の存在が有効で、安定的に光学活性ビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体を合成できることがわかった (Scheme 2)。この改良によりコリオリンの合成研究が大きく前進した。

### (3) パクリタキセルの合成

二つ異なる基本戦略に基づき合成研究を進めた。

その一つであるニトリルオキシドとオレフィンとの分子内 Friedel-Crafts 型反応を鍵反応とするルートにおいて、有益な進展があった。この合成ルートは、複雑に官能基化された C 環部と単純なシクロペンテン構造の A 環を結合させ、当研究室で開発した上記の反応を鍵反応として、タキサン骨格を形成するものである。これまでの研究で C 環部の合成法は開発されてはいたが、数カ所収率面での大きな問題があり、合成中間体の供給を困難にしていた。本研究では、C 環部構築経路の徹底的な見直しを行った。その結果、最初の反応で得られるビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 **II** より、12 工程総収率 67% の高収率でシクロヘキサノン誘導体 **III** を合成し、さらに 6 工程で収率良く、ほぼ C 環部の完成した合成前駆体 **IV** を得ることに成功した (Scheme 3)。この C 環部と A 環を結合後、分子内ニトリルオキシドによる分子内環化を行えば、必要な全ての官能基を備えたタキサン骨格に誘導可能と考えている。

Scheme 3



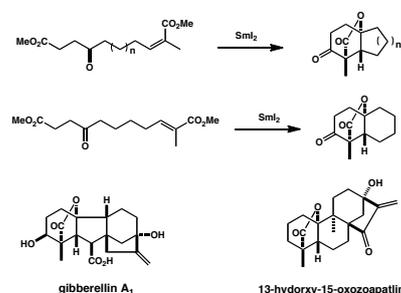
Reagents: A. LHMDs then ester I, 82%; B. 1) LiAlH<sub>4</sub>(O*t*-Bu)<sub>3</sub>, 2) TBSOTf, pyridine, 94% (2 steps), 3) DIBALH, 4) BnBr, NaH, 96% (2 steps), 5) TBAF, 6) MsCl, pyridine, 7) *p*-TsOH, acetone, 95% (3 steps); C. *t*-BuOK, 93%; D. 1) OsO<sub>4</sub>, 2) Pb(OAc)<sub>2</sub>, 3) LiAlH<sub>4</sub>(O*t*-Bu)<sub>3</sub>, 87% (3 steps), 4) TBSCl, imidazole, 96%; E. 5) LHMDs then TMSCl, 6) Pd(OAc)<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, quant., 7) TBHP, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 86%, 2) PhSeSePh, NaBH<sub>4</sub>, 88%, 3) TBSCl, imidazole, quant., 3) NaBH<sub>4</sub>, 73%, 5) SEMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, 90%.

### (4) SmI<sub>2</sub> の誘起する連続環化反応の開発

ケトン、エステル、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルを備えた鎖状分子 (*E*-dimethyl 2-methyl-8-oxoundec-2-enedioates、*Z*-dimethyl 2-methyl-8-oxoundec-2-enedioates 及び *Z*-dimethyl 2-methyl-7-oxodec-2-enedioate) に SmI<sub>2</sub> をテトラ

ヒドロフラン中反応させると、還元的環化-Dieckmann 縮合- $\gamma$ -ラクトン化が連続的に進行し、一挙にビシクロ[n.3.0]アルカノン類を合成することができた (Scheme 4)。この反応は  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルのオレフィンの *E*、*Z* の使い分けで生成物の核間の *cis*、*trans* の作り分けができる。ビシクロ[n.3.0]アルカノン合成の応用範囲も明らかにした。

Scheme 4



これらの反応は、C<sub>19</sub>-ジベレリン類、アンセリジオゲン-An、13-ヒドロキシ-15-オキソゾアパトリンなどの生理活性分子の合成に有用と考えている。

### 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 3 件)

1. Synthesis of ( $\pm$ )-aphanorphine: a new approach to tricyclic 3-benzazepine scaffold using two radical C-C bond forming reactions: Yoshimitsu T, Atsumi C, Iimori E, Nagaoka H, Tanaka T, *Tetrahedron Letters*, 49, 4473-4475 (2008), 査読有

2. Samarium(II) iodide-induced cascade reaction for tricyclic  $\gamma$ -lactone synthesis from acyclic keto diester: Kishida A, Nagaoka H, *Tetrahedron Letters*, 49, 6393-6397 (2008), 査読有

3. Synthesis of chaetomelic anhydride A, a potent inhibitor of Ras protein farnesyl transferase: Yoshimitsu T, Arano Y, Kaji T, Ino T, Nagaoka H, Tanaka T, *Heterocycles*, 77, 179-186 (2009), 査読有

[学会発表] (計 20 件)

1. SmI<sub>2</sub> の誘起する連続反応を利用するコリオリンの合成研究: 山本裕子、篠原郁夫、高岩邦幸、岸田 敦、長岡博人、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、横浜

2. トコトリエノール類の合成研究: 岸田敦、奥秋浩美、山本祐介、水野絵美、長岡博人、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、横浜

3. ザラゴジン酸類の合成研究: 小清水治太、小松秀孝、田中健一、好光健彦、高取和彦、長岡博人、第 50 回天然有機化合物討論会、2008 年 10 月 1 日、福岡

4. タキサン型ジテルペノイドの合成研究：吉田真悟、斎藤哲二、山田泰司、長岡博人、日本薬学会第129年会、2009年3月27日、京都
5. 光学活性シクロペンタノン類の新しい合成法：岸田 敦、井上由希子、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第129年会、2009年3月27日、京都
6.  $\text{SmI}_2$  の誘起する連続環化反応を用いる光学活性シクロペンタノン誘導体の新規合成法：高取和彦、井上由希子、岸田 敦、長岡博人、第26回有機合成化学セミナー、2009年9月16日、前橋
7.  $\text{SmI}_2$  の誘起する連続環化反応を用いた光学活性ビスクロ[3.3.0]オクタノン誘導体の合成研究：高岩邦幸、山本裕子、篠原郁夫、岸田 敦、長岡博人、日本薬学会第130年会、2010年3月、岡山
8. 環開裂反応を利用するタキサン類 C 環部の効果的合成法の開発研究：生方直樹、平井善勝、長岡博人、日本薬学会第130年会、2010年3月、岡山
9.  $\text{SmI}_2$  を用いる光学活性ビスクロ[3.3.0]オクタノン誘導体の合成研究：高岩邦幸、山本裕子、篠原郁夫、岸田 敦、長岡博人、第54回日本薬学会関東支部大会、2010年10月2日、東京
10. ジベレリン  $\text{A}_3$  の全合成研究、高橋由人、松永和磨、岸田 敦、長岡博人、第36回反応と合成の進歩シンポジウム、2010年11月2日、名古屋

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

長岡 博人 (NAGAOKA HIROTO)  
明治薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：30155915