

機関番号：31305

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790016

研究課題名 (和文) 抗腫瘍活性および抗 HIV 活性を有するユーフォルビア類の
合成化学的研究

研究課題名 (英文) Synthetic study of euphorbias: antitumor and anti-HIV agents

研究代表者

渡邊 一弘 (WATANABE KAZUHIRO)

東北薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：10382673

研究成果の概要 (和文) : Yue らにより中国漢方薬として古くから使用されているトウダイグサ属 *Euphorbia lathyris* (Euphorbiaceae) の種子から単離された新規ジテルペノイド化合物である *Euphorbia factor L₁₁* の合成研究を行った. A 環部に相当するエノンを出発物質として, 13 工程でトリエン構造を有するモデル化合物へと誘導した. 次に, Grubbs 触媒による閉環メタセシス反応を行うことにより, 望む B 環部である 11 員環を構築することに成功した.

研究成果の概要 (英文) : A new diterpenoid *Euphorbia factor L₁₁* was isolated from the seeds of *Euphorbia lathyris* by Yue and co-workers. The model compound of *Euphorbia factor L₁₁* was synthesized from cyclopentenone in 14 steps. The key cyclization includes a ring-closing metathesis (RCM) of triene with Grubbs's catalyst.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：抗腫瘍活性物質, 抗 HIV 活性物質, ユーフォルビア類, 全合成

1. 研究開始当初の背景

近年, 植物, 微生物および海洋生物から抗がん活性, 抗エイズ活性, 痴呆抑制作用, 高脂血抑制作用など重要な薬理活性を示す物質が数多く見いだされており, 医薬品のリード化合物として注目されている. 一般にこれら天然物質は, 複数の不斉炭素に加え酸素や窒素などの官能基が組み込まれた特異な構造を有するものが多く, その化学合成は既存の合成反応をただ組み合わせるだけでは容易に達成することはできない. それゆえ, 革新的な変換反応や斬

新たな合成ルートの開発が必要不可欠である. また, 社会機構の複雑化や高齢化社会の到来に伴い, これまでの薬物療法では対処できないような疾病が出現する可能性が懸念され, 新しい作用機序を有する医薬品 (ピカ新, あるいはそのリード化合物) を開発する必要があると考えられる.

中でも悪性新生物 (がん) は, 未だ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, 1980 年頃から現在に至るまで死亡原因の第 1 位を占めており, 画期的な治療

薬がないことから完治は非常に難しく、外科的な手術に頼っているのが現実である。最近のがん薬物療法に関しては、ヒト遺伝子レベルでの解明と共に、がん細胞に特異的に作用する分子標的薬などの研究開発が行われており、さらに、自然界からも抗腫瘍活性物質の探索が盛んに行われており、世界的にも注目されている分野である。これまでに申請者は、特異な大環状ジスルフィド化合物であるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 (抗がん作用) スピルコスタチン A, B および FK228 の全合成を達成し、さらにこれらの類縁体合成を行い構造活性相関研究へ発展させている。

このような背景から、申請者は世界的に注目されており、未だ克服されていない難治性疾患である“がん”治療薬の創製に特に興味を持ち、そのシーズとなりうる天然物の実用的な全合成を目指して研究を行っている。

2. 研究の目的

Lathyranic acid A (1) および *Euphorbia* factor L₁₁ (2) は、2005年に Yue J.M.らによって中国漢方薬として古くから使用されているトウダイグサ属 *Euphorbia lathyris* (Euphorbiaceae) の種子から単離・構造決定された天然物であり、新しいジテルペノイド化合物である (Fig. 1)。構造的な特徴として、1は天然物として最初のセコラチランジテルペノイド構造を有しており、2はシクロプロパン構造を含む高度に不斉化した11員環構造を持つ大環状ジテルペノイドである。また、lathyranone A (3) は、2007年に Hao X.J.らによって同じく *Euphorbia lathyris* から単離・構造決定され、特異なシクロヘキサノン部を含む大環状ビシクロ構造を有している。一方、lagaspholones A (4a) および B (4b) は、2007年に Ferreira M. J.らによって *Euphorbia lagascae* から単離された天然物であり、5:6:7:3環系の jatropholane 型骨格を有しているのが特徴である (Fig. 1)。

これらのジテルペノイド 1-4 は未だ全合成の報告は一例もなく、さらにすべての天然物において絶対立体配置が決定されていない。また、生物活性としては、抗腫瘍および抗 HIV ウイルス活性を示すプロテインキナーゼC活性や、強力ながん細胞 P-グリコプロテイン阻害活性作用など、治療薬として魅力的な生物活性を有していることから大変興味深い天然物であるといえる。

本研究課題では、新規抗がんおよび抗 HIV 治療薬のシーズとして期待されているジテルペノイド天然物である *Euphorbia* 類、中でも lathyranic acid A (1), *Euphorbia* factor L₁₁ (2), lathyranone A (3), lagaspholones

A (4a) および B (4b) の5種類の天然物を選定し、これらを基軸とした系統的なエナンチオ合成を行うこと、並びに大量合成、類縁体合成を視野に入れた全合成ルートを構築することである。

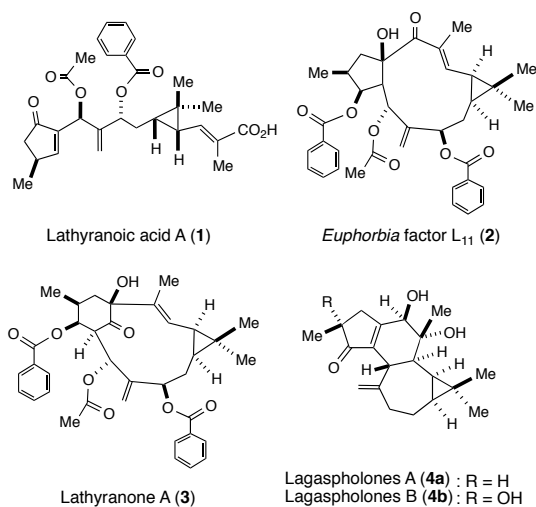


Fig. 1

3. 研究の方法

Euphorbia 類を合成する上で、以下2つの合成計画を立案し研究を行った。

- (1) 新規分子内 [2+2] 不斉マクロ環化反応の開発を含む合成法
- (2) 閉環メタセシス (RCM) を用いたターゲット指向型の合成法

これら2つの合成法を基軸として、初めに最も不斉を制御しやすいと考えられる5員環構造 (A 環部) を有する *Euphorbia* factor L₁₁ (2) のエナンチオ選択的な合成法の検討を行うことで、天然物における絶対立体配置を決定できると考えた。さらに、合成した 2 から生合成経路を考慮した他の *Euphorbia* 類 1, 3 および 4 への化学変換が可能であると考え、2 をフラッグ化合物としたダイバージェントな合成計画を立案した。

- (1) 新規分子内 [2+2] 不斉マクロ環化反応の開発を含む合成法

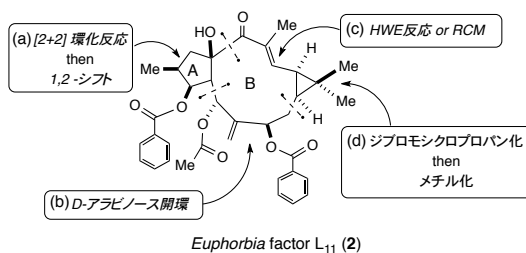
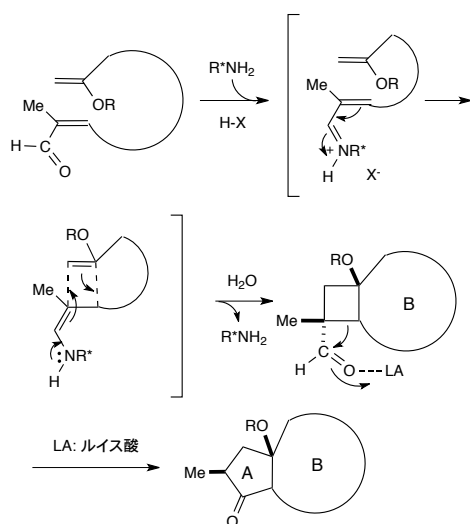


Fig. 2

Euphorbia factor L₁₁ (**2**) の合成計画として、まず Fig. 2 の(b)~(d) 部をそれぞれ合成し、最後に A 環である (a) 部を新規分子内 [2+2] 不斉マクロ環化反応にて構築する合成法を開発する。すなわち、(b) 部は、当研究室で開発したスキホスタチンのエポキシシクロヘキサン環の合成法を応用し、D-アラビノースを出発原料として合成する。また、(c) および (d) 部は、Horner-Emmons (HWE) 反応によりオレフィン増炭後、シクロプロパン環を形成し、続くメチル化反応によりジメチルシクロプロパン環を構築する。最後に鍵反応であるキラル有機触媒を用いたエナンチオ選択的な分子内 [2+2] マクロ環化反応を新たに開発することによりシクロブタン環を構築し、続くルイス酸触媒 (LA) による 3 級アルキル基とヒドリドとの 1,2-シフトによる環拡大反応により合成可能であると考へた (Scheme 1)。



Scheme 1

(2) 閉環メタセシス (RCM) を用いた

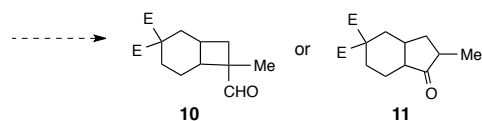
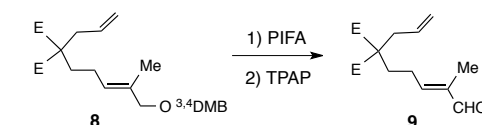
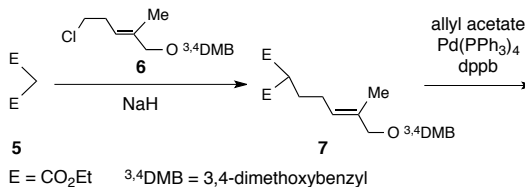
ターゲット指向型の合成法

前述の合成計画 (1) と同時に、一般的なターゲット指向型の合成ルートの検討を行う。これは、(1) の合成法の補足的な実験であり類縁体合成および大量合成時の参考ルートにする目的で行う。計画としては、初めに Fig. 2 における (a)、(b)、(d) 部を合成し、最後に B 環部である (c) のオレフィン部にて閉環メタセシス反応 (RCM) を応用し、マクロ環の構築を行う。また、(a) 部のシクロペンタン環の構築においては、分子間 [2+2] 不斉環拡大反応を含め、不斉 ene 反応など多角的な不斉 5 員環合成法を検討する。

4. 研究成果

(1) [2+2]環拡大反応のモデル実験

初めに、*Euphorbia factor* L₁₁ (**2**) の A 環部に相当する 5 員環の構築法を確立するためモデル化合物 **9** を用いて検討を行った (Scheme 2)。すなわち、マロン酸ジエチル (**5**) に対して別途合成したクロリド体 **6** を水素化ナトリウム存在下、当量規制によるモノアルキル化を行い **7** へと誘導した。なお、クロリド **6** の合成段階において、その 1 級アルコール部をベンジル系の置換基で保護した方が良好な収率で **6** が得られることがわかった。さらに、後の脱保護を容易にさせるため電子豊富な 3,4-ジメトキシベンジル基 (^{3,4}DMB) で保護した。次に、^{3,4}DMB 基の除去に関して種々条件検討を行った結果、フェニルヨード(III) ビストリフルオロアセテート (PIFA) を用いた場合に高収率で脱保護体が得られることがわかった。この脱保護反応は、過去に報告例がなく、後述する抗インフルエンザ A ウイルス活性を有するスタキフリン (**18**) の合成に応用した。次いで、得られた 1 級水酸基を TPAP 酸化することで鍵反応前駆体であるアルデヒド **9** を合成した。続く、有機触媒およびルイス酸触媒による [2+2]環拡大反応を種々検討したが、想定した目的物である **10** および **11** は得られなかった。現在、他のモデル化合物を構築して更なる検討を行っているところである。

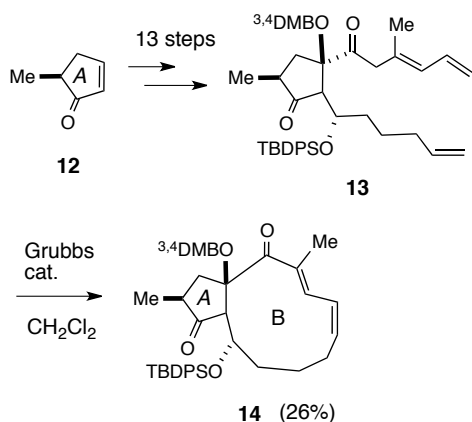


Scheme 2

(2) *Euphorbia factor* L₁₁ (**2**) の B 環部の合成法の開発

5-メチルシクロペント-2-エノン (**12**) を出発物質として Baylis-Hillman 反応等 13 工程を経て環化前駆体であるトリエン **13** を合成した (Scheme 3)。13 に対してマクロ環化反応を種々検討した結果、第二世代の Grubbs 触媒を用いて CH₂Cl₂ 溶媒中で反応を行った場合、収率に課題が残るものの目的

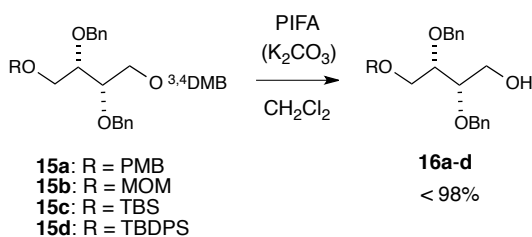
とする 11 員環構造を有するモデル化合物 **14** が得られ、**2** の AB 環の骨格合成を達成した。現在、B 環部に望む置換基を導入した基質を合成し、全合成を目指し研究を行っている。



Scheme 3

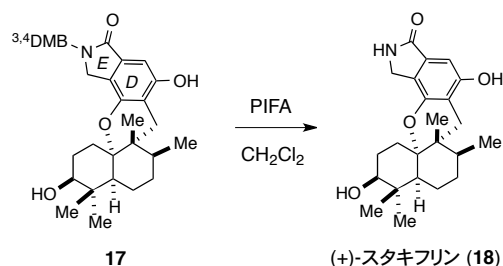
(3) PIFA による ^{3,4}DMB 基の脱保護の検討とその応用

前述の PIFA による ^{3,4}DMB 基の脱保護に関して基質一般性を検討した (Scheme 4)。すなわち、酒石酸から誘導した基質 **15a-d** を合成し、PIFA による ^{3,4}DMB 基の選択的な脱保護を検討した。その結果、同一分子内にベンジル基 (Bn)、*p*-メトキシベンジル基 (PMB) および ^{3,4}DMB 基を有する基質 **15a** に対して、CH₂Cl₂ 溶媒中、室温下で PIFA を作用させたところ ^{3,4}DMB 基のみが選択的に除去されたアルコール **16a** がほぼ定量的に得られることがわかった。さらに、メトキシメチル (MOM) 基を有する基質 **15b** および *tert*-ブチルジメチルシリル (TBS) を有する基質 **15c** に関しては、反応系中に炭酸カリウムを添加することで良好な収率で **16b** および **16c** が得られることがわかった。また、*tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基を有する基質 **15d** は、塩基を添加せずほぼ定量的にアルコール **16d** が得られることが判明した。本脱保護反応は、種々の天然物を合成する上で有用な手法となることが期待される。



Scheme 4

さらに、この保護・脱保護反応を抗インフルエンザ A ウイルス活性物質である (+)-スタキフリン (**18**) の全合成に応用した (Scheme 5)。スタキフリン (**18**) の DE 環部に相当するイソインドリノン環は、ラクタムアミド部を無保護にしておくとう極性が高く、溶解性などの問題で取り扱いが困難である。そこで、^{3,4}DMB 基でこのラクタムアミド部を保護し合成を行い、最終工程で PIFA を除去する計画で研究を行った。その結果、保護体 **17** に対して PIFA を室温で作用させたところ、望む (+)-スタキフリン (**18**) の全合成を達成した。



Scheme 5

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Kazuhiro Watanabe, Junji Sakurai, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Total Synthesis of (+)-Stachyflin: a Potential Anti-influenza A Virus Agent
Chem. Commun. **2010**, 46, 4055-4057 (査読有)
2. Takamasa Oguchi, Kazuhiro Watanabe, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Enantioselective Total Synthesis of Novel Diterpenoid Prones (+)-Sesquicillin and (-)-Nalanthalide from Fungal Fermentations
Heterocycles **2010**, 80, 229-250 (査読有)
3. Koichi Narita, Takuya Kikuchi, Kazuhiro Watanabe, Toshiya Takizawa, Takamasa Oguchi, Kyosuke Kudo, Keisuke Matsuhara, Hideki Abe, Takao Yamori, Minoru Yoshida, Tadashi Katoh
Total Synthesis of the Bicyclic Depsipeptide HDAC Inhibitors Spiruchostatins A and B, 5''-*epi*-Spiruchostatin B, FK228 (FR901228) and Preliminary Evaluation of Their Biological Activity
Chem. Eur. J. **2009**, 15, 11174-11186 (査読有)

4. Takamasa Oguchi, Kazuhiro Watanabe, Koichi Ohkubo, Hideki Abe, Tadashi Katoh **Enantioselective Total Synthesis of (-)-Candelalides A, B and C: Potential Kv1.3 Blocking Immunosuppressive Agents** *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2826-2845 (査読有)

5. Masato Hoshino, Kazuhiro Watanabe, Yosuke Ohtake, Takeshi Sato, Hisao Matsuzaki, Reiko Fujita **Diels-Alder Reaction of 2-Pyridones Having an Acyl or a Sulfonyl Group on Nitrogen** *Heterocycles* **2009**, *77*, 263-272 (査読有)

6. Toshiya Takizawa, Kazuhiro Watanabe, Koichi Narita, Kyosuke Kudo, Takamasa Oguchi, Hideki Abe, Tadashi Katoh **Total Synthesis of Spiruchostatin A, a Potent Histone Deacetylase Inhibitor** *Heterocycles*, **2008**, *65*, 275-290 (査読有)

[学会発表] (計 13 件)

1. Kazuhiro Watanabe, Takamasa Oguchi, Hideki Abe, Tadashi Katoh **Enantioselective Total Synthesis of (-)-Candelalides A, B and C: Potential Kv 1.3 Blocking Immunosuppressive Agents** 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010) December, 19, 2010, Honolulu

2. 渡邊 一弘, 成田 紘一, 佐藤 静香, 加藤 正 **超原子価ヨウ素試薬 PIFA を用いたジメトキシベンジル基の選択的脱保護** 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム 2010年 11月 1日, 名古屋

3. 渡邊 一弘, 成田 紘一, 佐藤 静香, 加藤 正 **超原子価ヨウ素試薬 PIFA を活用したジメトキシベンジル基の選択的脱保護の検討** 第 49 回日本薬学会東北支部大会 2010年 10月 24日, 福島県郡山

4. 渡邊 一弘, 小口 剛正, 成田 紘一, 佐藤 静香, 加藤 正 **カンデラリド A, B, C の全合成** 第 40 回複素環化学討論会 2010年 10月 15日, 仙台

5. 渡邊 一弘, 小口 剛正, 阿部 秀樹,

加藤 正 **超原子価ヨウ素(III) 試薬 PIFA を用いた 3,4-ジメトキシベンジル基の化学選択的な脱保護** 日本薬学会第 130 年会 2010年 3月 29日, 岡山

6. 渡邊 一弘, 小口 剛正, 阿部 秀樹, 加藤 正 **カリウムイオンチャンネル Kv.1.3 阻害活性を有するカンデラリド A-C の全合成** 第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム 2009年 11月 17日, 金沢

7. 渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 阿部 秀樹, 加藤 正 **抗インフルエンザ A ウイルス活性を有する (+)-スタキフリンの全合成** 第 48 回日本薬学会東北支部大会 2009年 10月 18日, 仙台

8. 渡邊 一弘, 瀧澤 俊也, 成田 紘一, 佐藤 静香, 阿部 秀樹, 加藤 正 **ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤スピルコスタチンA, B, および FK228 の全合成** 第 4 回東北薬科大学ハイテク・リサーチシンポジウム, 2009年 5月 29日, 仙台

9. 渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 阿部 秀樹, 加藤 正 **抗インフルエンザAウイルス活性を有する (+)-スタキフリンの全合成** 日本薬学会第 129 年会 2009年 3月 28日, 京都

10. 渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 阿部 秀樹, 加藤 正 **抗インフルエンザAウイルス活性物質スタキフリンの全合成** 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム 2008年 11月 4日, 京都

11. 渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 阿部 秀樹, 加藤 正 **抗インフルエンザウイルス A 活性を有する (+)-スタキフリンの全合成** 第 47 回日本薬学会東北支部大会 2008年 10月 26日, 岩手

12. 渡邊 一弘, 瀧澤 俊也, 成田 紘一, 阿部 秀樹, 加藤 正 **ヒストン脱アセチル化酵素阻害物質スピルコスタチンA, B および FK228**

の全合成

第 50 回天然有機化合物討論会

2008年 9月 30日, 福岡

13. 渡邊 一弘, 成田 紘一, 阿部 秀樹,
加藤 正
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤
FK228 の全合成
第 3 回東北薬科大学ハイテク・リサーチ シ
ンポジウム
2008年 6月 13日, 仙台

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 一弘 (WATANABE KAZUHIRO)

東北薬科大学・薬学部・講師

研究者番号: 10382673

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし