

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K05518

研究課題名(和文) カテプシンB阻害活性を有するラクトマイシン類の網羅的合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Study of Lactomycins with Cathepsin B Inhibitory Activity

研究代表者

小川 熟人 (OGAWA, Narihito)

明治大学・理工学部・専任准教授

研究者番号：50611109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラクトマイシン類はStreptomyces sp. ACT232から単離された天然有機化合物である。本研究では、構造活性相関研究を志向したラクトマイシン類の合成法確立を目指した。光学活性グリシドールを出発物質として3-ブチン-1-オール誘導体を反応させた後、末端ヒドロキシ基をジメチルビニルシリルクロリドで保護した。このシリル基を利用した分子内ヒドロシリル化反応で3置換オレフィンを構築した。生じたシリル基はヨウ素へ変換し、C3-C7骨格のボランを鈴木-宮浦カップリング反応により連結して、C3-C13炭素骨格を構築した。その後、分子内ラクトン化反応でC1-C13位の炭素骨格を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラクトマイシン類はホスラクトマイシン類やロイストロダクシン類と類似の化学構造を持つため、タンパク質脱リン酸化酵素の一種であるプロテインホスファターゼ2A (PP2A) に対して阻害活性を示す可能性がある。また、ラクトマイシン類はホスラクトマイシン類よりも官能基が少ないため、簡便な合成法が開発できれば、様々な生物学的な研究や創薬研究へ展開しやすくなる。

研究成果の概要(英文)：Lactomycins are isolated from Streptomyces sp. ACT232. In this study, we synthesized lactomycins with the aim of structure-activity relationship (SAR) studies. After the reaction of optically active glycidol with 3-butyn-1-ol derivatives as starting material, the terminal hydroxy group was protected with dimethylvinylsilyl chloride. The silyl group was used to construct trisubstituted olefin by an intramolecular hydrosilylation reaction. The silyl group was converted to iodine, and the C3-C13 carbon chain was constructed by Suzuki-Miyaura coupling reaction of the borane in the C3-C7 part. Subsequently, an intramolecular lactonization reaction was used to construct the C1-C13 part.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラクトマイシン類 カップリング反応 立体選択的合成

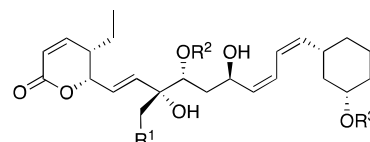
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ラクトマイシン類は2018年に松永らにより、放線菌 *Streptomyces* sp. ACT232 から単離・構造決定された、強力なカテプシン B 選択的阻害活性を示す化合物である。ラクトマイシン類の類縁体としてホスラクトマイシン類やロイストロダクシン類が知られており、これらはタンパク質脱リン酸化酵素の一種であるプロテインホスファターゼ 2A (PP2A) に対して阻害活性を示すことから、ラクトマイシン類にも同様の活性をもつことが期待される。これまでに、ラクトマイシン類の化学合成は報告されておらず、生理活性報告も単離した文献にのみにとどまり、生物活性に関する詳細な報告例はない。

2. 研究の目的

ラクトマイシン類は興味深い生理活性を示すだけでなく、連続する不斉中心や共役オレフィン、光学活性なシクロヘキシルユニットなど、ユニークな化学構造を持つため、化学構造的にも非常に興味深い。そこで申請者は誘導体・類縁体合成を視野に入れたラクトマイシン類の網羅的合成法の開発を目的とした。



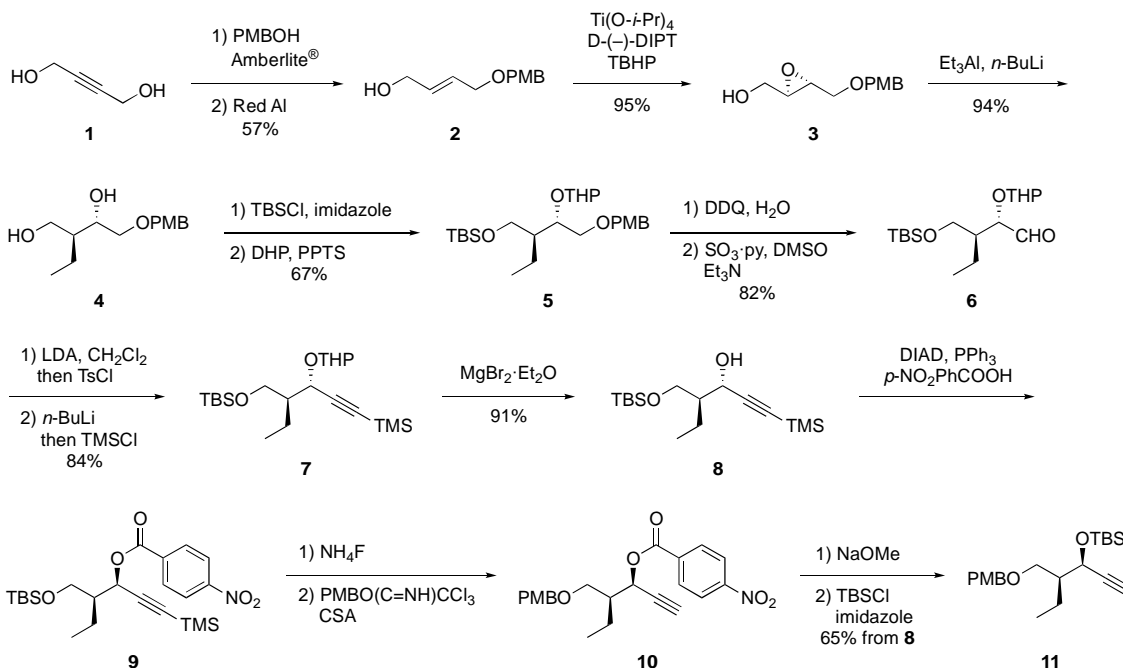
Lactomycin A; R¹ = CH₂OH, R² = H, R³ = H
Lactomycin B; R¹ = CH₂NH₂, R² = H, R³ = H
Lactomycin C; R¹ = CH₃, R² = H, R³ = H

3. 研究の方法

ラクトマイシンは3つの中間体を合成し、これらを順次カップリングして合成する計画を立てた。不斉中心は、原料由来の立体を活用するだけでなく、シャープレス不斉ジヒドロキシ化反応を利用した不斉反応も活用して合成することとした。

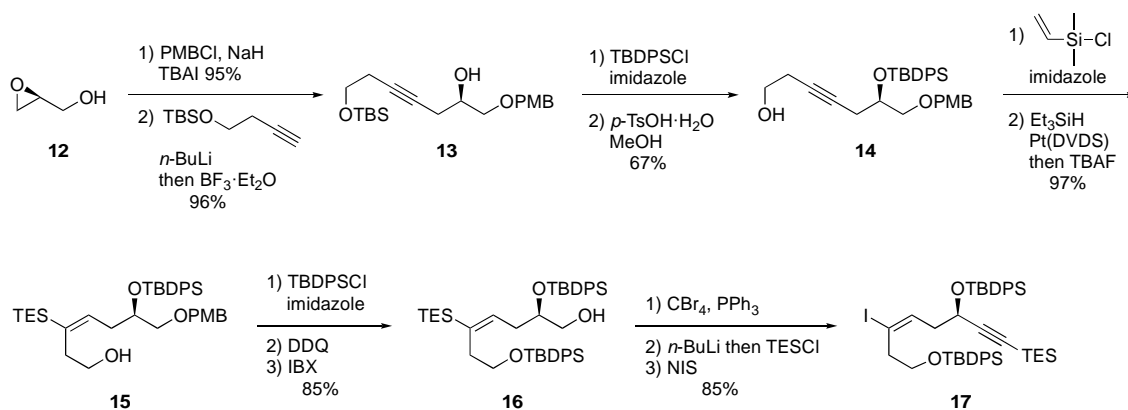
4. 研究成果

アセチレン **11** の合成を Scheme 1 に示す。2-ブチン-1,4-ジオール (**1**) を出発物質として、Amberlite 存在下で *p*-メトキシベンジルアルコールを反応させた後、Red Al によりアセチレンを還元することで、アリルアルコール **2** へ変換した。この **2** はシャープレス不斉ジヒドロキシ化反応により光学活性なエポキシアルコール **3** とした。続いて、Et₃Al および *n*-BuLi を利用した位置選択的なエポキシドの開環反応を行い **4** へ誘導した。生じたジオールを TBS 基と THP 基で順次保護して **5** を得た後、DDQ による PMB 基の脱保護と生じたヒドロキシ基の酸化を行い、アルデヒド **6** へ導いた。この **6** に対して2段階の反応でトリメチルシリル基を構築し **7** とした後、THP 基の脱保護と光延反応を行って **9** とした。フッ化アンモニウムによる2つのシリル基の脱保護と、生じたヒドロキシ基を PMB 基で保護して **10** とした後、2段階の反応でアセチレン **11** を合成した。



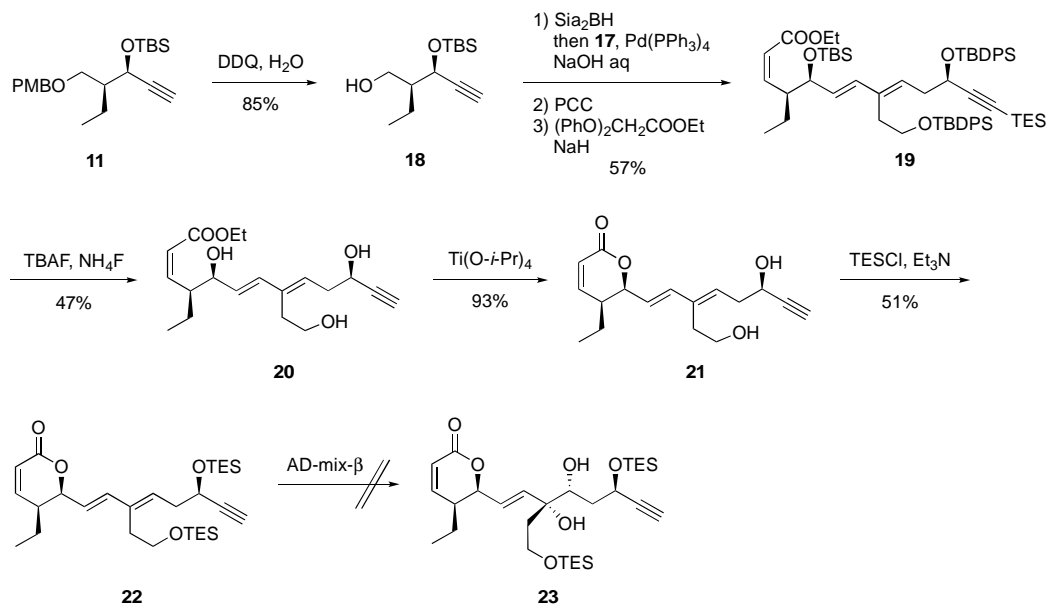
Scheme 1. アセチレン **11** の合成

次に、ヨードオレフィン **17** を合成した。市販の光学活性グリシドール (**12**) に対して、ヒドロキシ基を PMB 基で保護し、続いて 3-ブチン-1-オール誘導体をアルキル化することで **13** を得た。2 段階の反応で **14** とした後、ジメチルビニルクロロシランを反応させてジシリルエーテルとし、続いてヒドロシリル化反応を行って 3 置換オレフィンを持つ **15** を収率良く合成した。ヒドロキシ基の保護と脱保護、生じたヒドロキシ基の酸化を行って **16** へ変換後、トリメチルシリルアセチレン部分の構築とトリメチルシリル基のヨウ素への変換を行って、**17** を合成した。



Scheme 2. ヨードオレフィン **17** の合成

先に合成したアセチレン **11** に対して、DDQ による PMB 基の脱保護を行って **18** へ変換した。次に、**18** をジシアミルボランによりヒドロホウ素化した後、ヨードオレフィン **17** と鈴木-宮浦カップリング反応を行って C3-C13 位の炭素骨格を構築した。1 級のヒドロキシ基を PCC で酸化後、Z-選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行って、不飽和エステル **19** を合成した。TBAF による 4 つのシリル基を脱保護して **20** を得た後、Ti(O-*i*-Pr)₄ を用いたラクトン化により不飽和ラクトン **21** を合成した。**21** における 2 つのヒドロキシ基を TES 基で保護した後、シャープレス不斉ジヒドロキシ化反応を行ったが、目的とする **23** を得ることができなかった。その後の条件検討において、シャープレス不斉ジヒドロキシ化反応は、不飽和エステル構築前では反応が進行することがわかった。



Scheme 3. アセチレン **23** の合成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shunki Mamada, Narihito Ogawa
2. 発表標題 Synthesis of C1-C13 Intermediate of Lactomycin A
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 儘田俊輝・石島正裕・小川熟人
2. 発表標題 Lactomycin Aの中間体の合成研究
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023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
---------	---------