

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14622

研究課題名(和文)ステロイド型4環性骨格を有する高酸化度天然物の網羅的合成手法の開発

研究課題名(英文)Development for the New Method for Divergent Total Synthesis of Highly Oxygenated Natural Products with Steroidal Tetracycles

研究代表者

萩原 浩一 (Hagiwara, Koichi)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任助教

研究者番号：20804371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、強力かつ多様な生物活性を示す、ステロイド型骨格を有する高酸化度天然物の、網羅的合成手法の確立を目的とする。今回、酸素官能基化されたAB環とD環フラグメントを収束的に連結し、ラジカル反応またはアニオン反応によりC環を構築するという戦略を開発した。本戦略により、ステロイドアルカロイドであるパトラコトキシンの効率的な全合成を達成した(22工程)。また、カルデノリドやブファジエノリドの全合成に向け、ステロイド4環性骨格を有する重要中間体を合成した。

今後は、本手法を応用し、使用するフラグメントの酸化度を変更することで、様々な酸化度のステロイド様天然物の全合成へと展開していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、強力かつ多様な生物活性を有するステロイド様化合物が有する4環性骨格の新規効率的構築法を開発した。本手法を用いて、複雑天然物であるパトラコトキシンの全合成を達成した。本手法を応用し、使用するフラグメントの酸化度を変更することで、様々な酸化度のステロイド様天然物の全合成へと展開可能であり、ステロイド様化合物を基盤とした創薬研究の発展も期待できる。従って、有機合成化学・創薬化学の観点から重要な研究成果が得られたと言える。

研究成果の概要(英文)：This research aimed to establish a new method for divergent total synthesis of highly oxygenated natural products with steroidal tetracycles, which show potent and diverse bioactivities. This time, I established a new strategy in which a convergent coupling of highly oxygenated AB-ring and D-ring followed by the C-ring construction by a radical or an anionic reaction was utilized to construct the steroidal tetracycles in efficient manner. By using this strategy, I synthesized the key intermediate for the synthesis of cardenolides and bufadienolides, and also achieved the efficient total synthesis of a complex steroidal alkaloid, batrachotoxin (22 steps).

In future, I will apply this strategy to the synthesis of various highly oxygenated steroidal natural products.

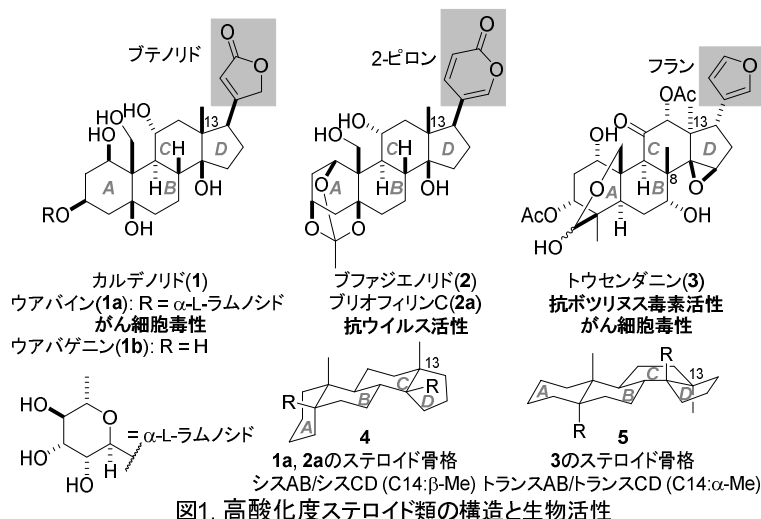
研究分野：天然物合成化学

キーワード：有機化学 天然物合成化学 ステロイド カップリング反応 ラジカル反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ステロイド化合物は、動物界に広く存在し、生命活動の維持に必須の重要な天然物群である。6/6/6/5 員環(ABCD環)が縮環した4環性のステロイド骨格を有し、多様な生物活性を有する。中でも、古来より心疾患治療に用いられる強心ステロイドは、D環上に5員環不飽和ラクトン(ブテノリド)を有するカルデノリド(1)と、6員環不飽和ラクトン(2-ピロン)を有するブファジエノリド(2)に分類される。強心ステロイドのほとんどがNa⁺/K⁺ATPase 阻害活性を有し、また、抗ウイルス・抗菌活性などを示す。とりわけ抗がん剤の候補化合物として大きな注目を集めている。また、ステロイド様天然物であるトウセンダニン(3)はK⁺チャネル阻害活性およびL型Ca²⁺チャネル活性化作用を有し、抗ボツリヌス毒素活性、がん細胞毒性など強力な生物活性を示す興味深い天然物である。



これら天然物群のステロイド骨格は、BC環は常にトランス縮環であるが、AB環およびCD環の縮環様式には多様性がある。1aおよび2aはシスAB環、シスCD環を有し、6つの酸素官能基とヘテロ環を持つ。一方、3の炭素骨格はトランスAB環、トランスCD環であり、ラクトールを含む8つの酸素官能基とフラン環を有し、さらにC8位メチル基を備えている。これらのステロイド骨格を立体的に表すと、1aと2aはU字型(4)、3は平面型(5)であり、その3次元構造が大きく異なることが分かる。このように、複雑な炭素骨格上に多数の酸素官能基を有するステロイド類は、全合成が最も困難な天然物群の1つである。ステロイド類の創薬研究の展開を妨げている原因の1つは、特に高酸化度ステロイドの入手困難さ、人工類縁体の合成の困難さにある。有機合成化学による全合成はこの問題を解決する最善の手段であり、高酸化度ステロイドの統一的合成法の確立が重要な学術的課題である。

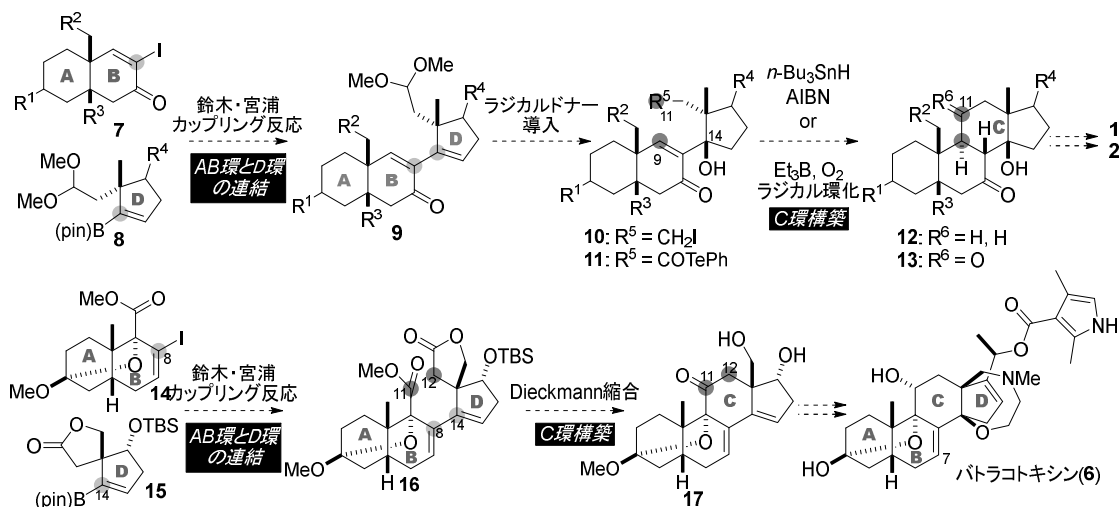
2. 研究の目的

ステロイド化合物を基盤とした創薬研究の推進を見据え、その第一歩としてステロイド類の実用的な網羅的合成法の確立を目的とした研究計画を立案した。収束的合成戦略に基づく、カルデノリド(1)およびブファジエノリド(2)の効率的な合成手法の開発を目指す。さらに、開発した手法をステロイドアルカロイドであるバトラコトキシシン(6)やトウセンダニン(3)などの他のステロイド骨格を有する天然物の全合成に適用し、本手法の一般化を通じた、高酸化度ステロイド類の統一的合成経路の開発を目的とする。

3. 研究の方法

官能基化されたAB環ユニットとD環ユニットを分子間で収束的に連結した後、C環を構築することでステロイド骨格を構築する。その後、骨格の立体化学の調整と酸素官能基の変換により、種々のステロイド様天然物を全合成できると考えた。カルデノリド(1)およびブファジエノリド(2)の合成計画をスキーム1に示す。光学的に純粋な、ビニルヨージドを有するシスAB環ユニット(7)とビニルホウ素D環ユニット(8)を鈴木・宮浦カップリングにより分子間で連結し、9とする。9のジメチルアセタール部位をラジカルドナーであるヨージド(10)またはアシルテルリド(11)へと変換する。10または11をラジカル反応条件に付すことで、C環を形成し、ステロイド骨格を構築する。ラジカル付加の際に所望のC9位立体化学を構築するため、シスAB環を用い、コンベックス面から炭素炭素結合を形成する。カップリング後に、酸素官能基の導入・変換を行い、D環にヘテロ環を導入することで、種々のカルデノリド(1)およびブファジエノリド(2)を合成する。本戦略を応用し、用いるD環を変更することで、CD環の立体化学が異なるステロイド骨格を構築可能である。また、シスAB環をC環構築後にトランスへ異性化させることで、AB環の立体化学が異なるステロイド骨格を合成できる。

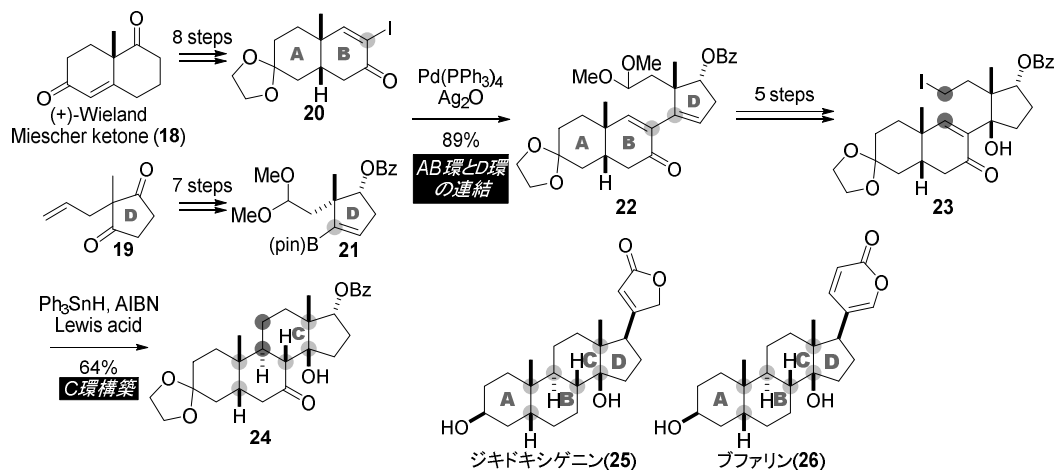
本戦略を応用して、バトラコトキシシン(6)の全合成を行った(スキーム1)。アセタール構造を有するAB環14とスピロラクトンを有するD環15を連結し、16とする。上記の計画と異なり、C11-12結合を形成することでC環を構築する。極性官能基の立体選択的な導入を経て、6を全合成する。



スキーム1. カルデノリド(1)、ブファジエノリド(2)およびバトラコトキシン(6)の合成計画

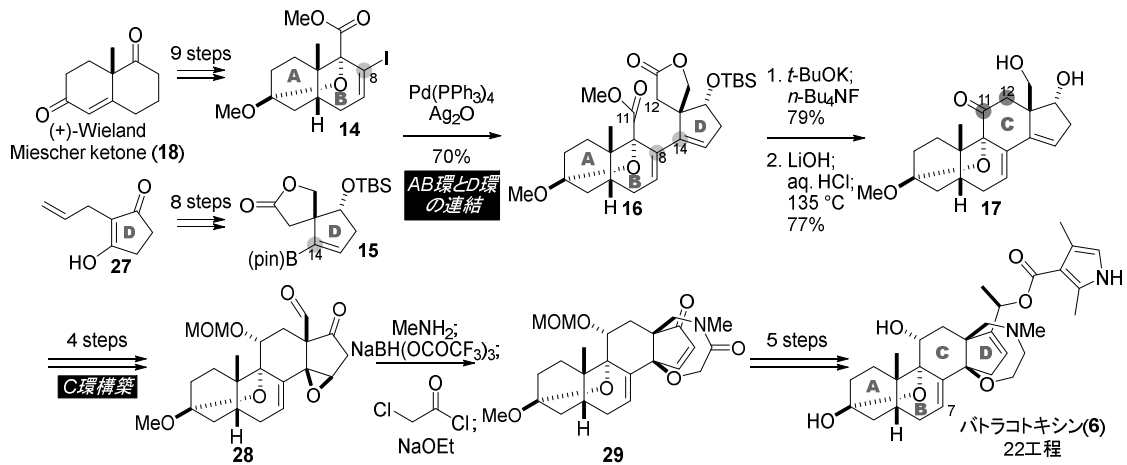
4. 研究成果

上記戦略に基づき、カルデノリド(1)であるジキトキシゲニン(25)とブファジエノリド(2)であるプファリン(26)に共通する4環性骨格を有する24を合成した(スキーム2)。Wieland-Miescherケトン(18)から8工程で導いたAB環フラグメント20とジケトン19から合成したD環フラグメント21を分子間で連結した。本反応はD環の4級炭素隣接位の立体的に混雑した位置で、分子間で炭素炭素結合を形成する挑戦的な反応である。検討の結果、塩基としてAg₂Oを用いることで、収率よく連結体22が得られることを見出した。続く5工程の変換でラジカルドナーとなるヨウ素原子を導入し、23を誘導した。23をラジカル開始剤存在下、スズヒドリドとLewis酸で処理したところ、ラジカル付加反応によるC環構築が進行し、4環性化合物24が収率よく得られた。24は酸素官能基の変換とD環への不飽和ラクトンの導入で、25や26へ導ける重要な中間体である。このように、酸素官能基化されたAB環およびD環ユニットの収束的連結と続くラジカル反応によるC環構築で、効率的にステロイド4環性骨格を構築できることを示した。



スキーム2. ステロイド4環性骨格を有する24の合成

次に、本戦略を応用し、バトラコトキシン(6)を全合成した(スキーム3)。Wieland-Miescherケトン(18)から9工程で導いたAB環フラグメント14とケトン27から8工程で合成したD環フラグメント15を分子間で連結した。本カップリング反応においても、Ag₂Oの使用が効果的であり、本条件の汎用性の高さを示した。連結体16を塩基で処理することで、Dieckmann縮合によるC環構築を進行させ、4環性骨格を構築した。その後、シリル基の除去、ラクトンの加水分解と生じたカルボン酸の脱炭酸反応により、ジオール17へ導いた。4工程の変換でケトアルデヒド28へ誘導し、CD環部位にバトラコトキシンが有するヘテロ環であるオキサゼパンの保護体であるラクタムを構築し、29を得た。最後に、5工程で酸素官能基の立体選択的な導入、保護基の除去およびピロールエステルを導入し、バトラコトキシン(6)の全合成を総22工程で達成した。



スキーム3. バトラコトキシンの全合成

以上のように、酸素官能基化された AB 環と D 環フラグメントを収束的に連結し、ラジカル反応またはアニオン反応により C 環を構築するという本戦略が、ステロイド 4 環性骨格の効率的な構築に極めて有用であることを示した。得られた中間体は、カルデノリド、プファジエノリドの全合成に向けて重要な中間体である。また、本戦略に基づき、バトラコトキシンの全合成を達成した。本手法を応用し、使用するフラグメントの酸化度を変更することで、トウセンダニン (3) を含む様々な酸化度のステロイド様天然物の全合成へと展開していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 Mutoh Hiroyuki, Nakamura Shu, Hagiwara Koichi, Inoue Masayuki	4. 巻 86
2. 論文標題 Construction of Pentacyclic Limonoid Skeletons via Radical Cascade Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6869 ~ 6878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00212	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 Wang Yinghua, Nagai Toshiya, Watanabe Itsuki, Hagiwara Koichi, Inoue Masayuki	4. 巻 143
2. 論文標題 Total Synthesis of Euonymine and Euonyminol Octaacetate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 21037 ~ 21047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c11038	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 Nagai Toshiya, Wang Yinghua, Hagiwara Koichi, Inoue Masayuki	4. 巻 97
2. 論文標題 Asymmetric synthesis of evoninic acid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153747 ~ 153747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.153747	査読の有無 無
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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 中村柁、島川典、浅井響、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 ペベルリンCの全合成研究
3. 学会等名 第118回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊祐基、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 パトラコトキシンの全合成研究
3. 学会等名 第119回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsukasa Shimakawa, Shu Nakamuwa, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Synthetic Study of Puberuline C
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshiya Nagai, Yinghua Wang, Itsuki Watanabe, Koichi Hagiwara, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Synthetic Study of Highly Oxygenated Dihydro- -Agarofuran Sesquiterpenoids
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島川典、中村柁、浅井響、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 プベルリンCの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅井響、島川典、中村柊、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 ブペルリンCのAE環部の不斉合成
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井利也、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 (-)-オイオニミンの全合成
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊祐基、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 パトラコトキシンの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊祐基、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 パトラコトキシンの全合成研究
3. 学会等名 第20回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井利也、王瀛華、渡辺樹、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 オイオニミンおよびオイオニミノールオクタセテートの全合成
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 両角久寛、渡邊祐基、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 パトラコトキシン四環性骨格の効率的合成法の開発
3. 学会等名 第66回薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 重松航、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 ラジカル反応を用いたカルデノリド・プファジエノリド骨格構築法の開発
3. 学会等名 第83回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 重松航、萩原浩一、井上将行
2. 発表標題 ラジカル反応を用いたカルデノリド・プファジエノリド骨格構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143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
---------	---------