

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590021

研究課題名(和文) マイクロ波照射環形成及び環開裂反応を基盤とした生理活性分子の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies of bioactive molecules based on microwave assisted ring formation and fragmentation reaction

研究代表者

高取 和彦 (Takatori, Kazuhiko)

明治薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：30231393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マイクロ波による加熱法とビシクロ環の環開裂反応を利用して、ザラゴジン酸 A、ホマクチン類、パクリタキセルの合成を検討した。その結果、以下の成果を得ることができた。1. アセタール架橋を持つビシクロ環からの効率的な環開裂・再閉環でザラゴジン酸コア部の完全合成を達成した。2. スクワレン合成酵素阻害活性を持つ新規なザラゴジン酸アナログを合成した。3. ビシクロ環のレトロアルドール反応による環開裂とその後の異性化によるホマクチン6員環部の構築法を開発した。

研究成果の概要(英文)：The synthetic studies of zaragozic acid A, phomactin and paclitaxel by using of microwave heating and the fragmentation reaction of bridged bicyclic compound were performed. The following results were obtained. 1. The complete synthesis of the core part of zaragozic acid was achieved by the efficient fragmentation and re-cyclization from the bicyclic compound with acetal bridging. 2. The new zaragozic acid analog, squalene synthase inhibitor, was synthesized. 3. The construction method for the six-membered ring moiety, involving the four consecutive asymmetric carbon, in phomactin was developed by the retro-aldol fragmentation reaction of the bridged bicyclic compound and the later epimerization.

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：マイクロ波 環開裂 ビシクロ環 ザラゴジン酸 ホマクチン

1. 研究開始当初の背景

家庭用電子レンジに代表されるように、マイクロ波による加熱は、迅速に行なえる加熱法として、一般に広く利用されている。マイクロ波加熱法を有機合成反応に利用すると、極めて短時間に反応が完結する場合がある。また、均一な加熱が難しい固相試料でも効率的な加熱が可能である。一方で、有用な生理活性を示す天然物の中には特異な環状構造を持つ化合物が数多く存在する。これらの環状化合物を合成する際、込み入った立体構造が原因で、しばしば反応が予想通りに進行しない場面に遭遇する。マイクロ波加熱法は、そのような場面での応用が期待される新しい加熱法である。

本研究では、有用な生理活性を有し、複雑な環構造を持つ天然物として、(1) ザラゴジン酸 A、(2) ホマクチン類、(3) パクリタキセルを取り上げた。

(1) 高脂血症治療薬のスタチン系薬剤は、コレステロール生合成の上流に位置するメバロン酸の生合成を阻害する。上流を阻害することで、それ以降に生合成される多くの生体内物質の生合成を妨げてしまうため、重篤な副作用として横紋筋融解症を誘発してしまう。ザラゴジン酸 A は、1992 年に菌代謝産物から単離された化合物で、コレステロール生合成のより下流に位置するスクワレン合成酵素を阻害するため、より有効な高脂血症治療薬として期待される化合物である。その構造は高度に酸化された架橋構造を持つ水溶性コア部と、それに結合した 2 つの脂溶性炭素鎖からなる。この特異な構造から、多くの合成科学者の注目を集め、海外の 3 グループおよび、国内の橋本らによる全合成が報告されている。

(2) ホマクチン類は、ズワイガニに寄生する不完全菌 *Phoma sp.* を代表とする海洋真菌などから単離された一連のジテルペン類で、架橋された 6-12 員環であるビシクロ [9.3.1] ペンタデカン環を基本骨格として有する。ホマクチン類の中には強い血小板活性化因子 (PAF) 拮抗作用を持つものが報告されており、ホマクチン D が最も活性が高い。PAF は喘息、腎炎等各種病態のメディエーターであることから、ホマクチン類は喘息等の新しい予防薬及び治療薬として注目されている。最近、我々は海洋真菌から新規ホマクチンを 6 種単離構造決定した。その中でもホマクチン H は 12 員環内に 7 員環エーテルを持つ初めてのホマクチン類であった。しかし、これらのホマクチン類は微量成分であったため、詳しい生理活性の検討がなされていない。特異な構造とその生理活性から、ホマクチン類の全合成は国内外合わせて 5 グループから報告されている。また、最近も新しい骨格構築法が報告されているが、全合成には至っていない。

(3) パクリタキセルは西洋イチイの樹皮か

ら単離構造決定された天然物で、樹皮中の内生菌によって合成された化合物である。パクリタキセルは、チューブリン β サブユニットに結合し、微小管の脱重合を阻害することで制癌活性を発揮する。既に、卵巣癌、乳癌等の治療薬として上市されているが、高価な医薬品である。パクリタキセルは橋頭位に二重結合を有する極めて歪みのかかった三環性ジテルペン類の一種で、その魅力的な活性と合成の困難さから多くの合成研究が報告されてきた。既に、国内外 9 グループの全合成が報告されている。

2. 研究の目的

当研究室では複雑な環構造を有する天然物の合成において、合成容易な 5,6 員環などからなるビシクロ環をあらかじめ合成し、その環開裂反応 (フラグメンテーション反応) によって、標的骨格を立体選択的に効率良く合成する手法を開発している。一方で、マイクロ波加熱法が Diels-Alder 反応や Robinson 環化反応を著しく加速させ、短時間に効率良く環状化合物を与えることを報告している。本研究では、これらを組合せ、マイクロ波加熱を有効利用し、環形成と環開裂反応、あるいは連続転位反応を鍵ステップとして、(1) ザラゴジン酸 A、(2) ホマクチン類、(3) パクリタキセルの効果的合成を検討する。マイクロ波加熱反応は各所に適宜適用することとした。

(1) ザラゴジン酸 A のコア部は高度に酸化されており、コア部全ての炭素が不斉炭素になっているなど、極めて合成が困難である。コア部の結合位置を 1 炭素ずらすと、対称構造を有するオキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン環となる。本研究では、この対称性を利用して立体選択的な酸素官能基導入と環開裂、再環化によって効率的なコア部合成を目指す。また、コア部前駆体への炭素鎖導入によるアナログ合成を検討する。

(2) ホマクチン類は、ビシクロ [9.3.1] ペンタデカン環を基本骨格としているが、6 員環の 1,3 位に結合した 12 員環を形成するための炭素鎖の構築と、6 員環上の連続不斉炭素の構築に合成上の課題がある。そこで、連続不斉炭素を、立体制御しやすいビシクロ [2.2.2] オクタン環上で構築するとともに、ビシクロ [2.2.2] オクタン環上で固定された官能基を利用して 10 員環を形成させ、環開裂によってホマクチン骨格へ変換する方法を検討する。

(3) パクリタキセルの骨格構造は、橋頭位に二重結合を有する極度に歪みのかかった 6-8-6 員環 (ABC 環) からなり、合成が極めて困難である。本研究ではビシクロ環上での転位反応と環開裂反応を利用した AB 環部の合成を主点として検討する。

3. 研究の方法

(1) ザラゴジン酸 **A** の合成では、フランジメタノールの対称性を利用して、Diels-Alder 反応と立体選択的な酸素官能基の導入、非対称化反応、環開裂反応、還元—アセタール化によるコア部骨格の構築、各官能基の酸化段階の調整を検討する。多数の官能基の存在から、保護基の選択と導入段階について検討する必要がある。合成したコア部へ炭素鎖の導入を検討する。

(2) ホマクチン類の合成は、Diels-Alder 反応による立体堅固なビシクロ[2.2.2]オクタン環の構築と、それに固定された官能基を利用した 10 員環構築、フラグメンテーション反応によるホマクチン骨格への変換を目指す。10 員環構築には、Cope 転位あるいはラジカル環化反応、閉環メタセシス反応などを検討する。炭素鎖の自由度の問題で 10 員環の構築が困難な場合は、先にフラグメンテーション反応を行い 6 員環部連続不斉炭素の立体選択的な構築の後、12 員環形成を行なう。

(3) パクリタキセルの合成は、Diels-Alder 反応によるビシクロ[2.2.2]オクタン環の構築と連続 Cope-Claisen 転位による AB 環部の合成と、それに続く C 環部構築を検討する。

今回、(3)については、残念ながら良好な結果が得られなかった。従って、研究成果については、(1)と(2)に重点を置いて報告する。

4. 研究成果

(1) ザラゴジン酸 **A** の合成研究 (Scheme 1)

フランジメタノールより得た **1** と **2** のマイクロ波照射 Diels-Alder 反応で **3** を経由して **4** を合成するルートは既に確立してある。フランジメタノールはフルクトースの酸性イオン交換樹脂存在下に 5 時間熱分解して得ていたが、今回、この熱分解にマイクロ波照射条件を適用したところ、反応時間を 5 分間と大幅に短縮することができた。

4 の全てのカルボニル基を還元して得た **5** のフラグメンテーション反応では、目的としていた **6** が得られず、オキセタン **7** が主生成物となってしまった。マイクロ波照射などの種々の条件を検討したが、これを改善することはできなかった。この原因は、フラグメンテーション反応に関わる水酸基とメシルオキシ基が結合したメチレン炭素間の距離が近いためであると考えられた。そこで、ラクトン **4** を部分還元し、架橋を残した状態でフラグメンテーション反応を行えば、オキセタン生成に関わる原子間の接近を防げると考えた。

4 を部分還元し、アセタール架橋を残した中間体としてメシラート **8** を合成した。**8** のフラグメンテーション反応は予想通り高収率でケトン **9** を与えた。これを還元後、mCPBA 酸化するとエポキシドの開環を伴っ

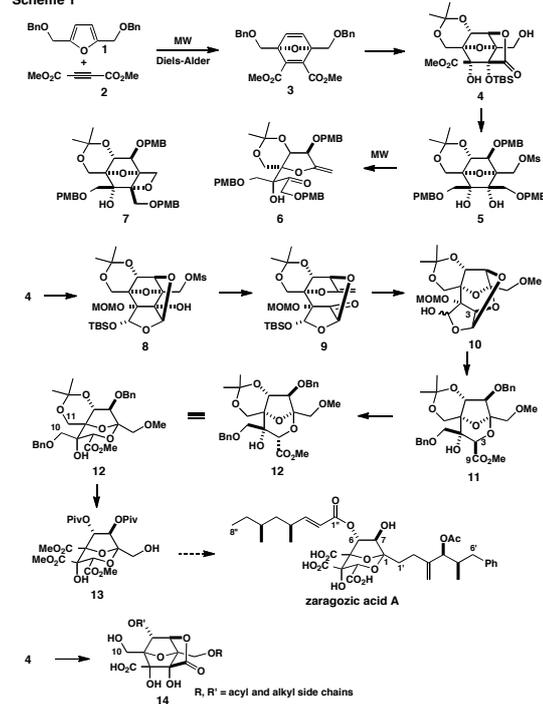
てアセタール化が進行した。生じた水酸基をメチル化することで **10** を合成した。

10 の 3 位は天然のザラゴジン酸コア部とは立体配置が異なるので、この部分のエピメリ化を検討した。**10** のアセタールの完全還元の後、生じた水酸基の選択的な保護と 9 位の酸化段階を検討したところ、 β -ヒドロキシエステル **11** を塩基処理することで、3 位のエピメリ化に成功し、ザラゴジン酸コア部と同じ立体配置の **12** を合成することができた。**12** から保護基の変換と段階的な酸化、メチルエーテルの開裂によって、ザラゴジン酸コア部の合成に成功した。

C1'側鎖は不斉アルドール反応などで別途合成済みであり、現在、コア部 **13** とのカップリングを検討している。

また、ラクトン **4** から数段階でアナログ **14** を合成した。**14** は、活性発現に必須とされる 10 位のカルボキシル基を有していないにも関わらず、弱いながらもスクワレン合成酵素阻害活性を示した。このことは、副作用の少ない新たな高脂血症治療薬の開発に繋がる成果である。今後、**14** の 10 位をカルボキシル基に酸化したアナログを合成し、活性増強を目指した検討を計画している。

Scheme 1



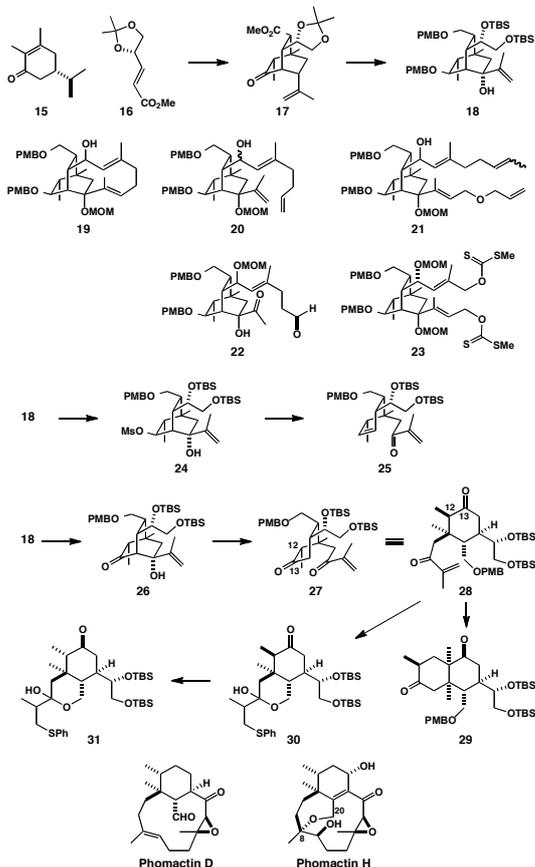
(2) ホマクチン類の合成研究 (Scheme 2)

(-)-カルボンから誘導した **15** と **16** の連続 Michael 反応と続くメチル基の異性化で得た **17** より、オレフィンの異性化、エポキシ化、エポキシドの開環を経て **18** を合成した。**18** より 10 員環中間体 **19** を得るべく、種々の閉環反応を検討した。**18** より数工程で合成した環化前駆体 **20-23** を用意した。**20** の閉環メタシス反応は、マイクロ波照射条件を初めとして、何れの条件でも二量体を与えてしま

った。**21** のリレーメタセス反応でも、同様に二量体を与えるのみであった。**22** のピナコールカップリングはアルデヒドが還元されたアルコールを与えるのみで、閉環体は全く得られなかった。**23** のラジカル環化反応は複雑な混合物を与えるのみであった。このことから、立体堅固なビシクロ環に反応点の方向が固定されていても、環内に2つの *trans* オレフィン有する10員環を形成させることは困難であることがわかった。そこで、先にフラグメンテーション反応を行なって、ホマクチンの6員環部を先に合成し、後に12員環を形成させる方針に変更した。

18 から誘導した**24** の Grob フラグメンテーション反応は良好な結果を与えなかったが、 β -ヒドロキシケトン**26** のレトロアルドール反応は、塩基処理によって円滑に進行し、目的とする**26** を与えた。**26** はホマクチンの12位に関するエピマーであるので、この部分のエピメリ化を検討した。**26** の塩基処理は、分子内 Michael 反応を誘発し、**29** を与えてしまった。PMB 基の立体的な嵩高さが原因と考えられたので、これを除去し、ヘミアセタールとした**30** についてエピメリ化を検討したところ、首尾よく**31** を得ることができた。これにより、ホマクチン類の6員環部の連続不斉炭素の制御に成功した。本法は、6員環部の合成法としては、これまで国内外で報告された合成法と比較しても効率的であり、今後、有力なホマクチン合成法に展開できるものと期待できる。現在、側

Scheme 2



鎖部の変換、12員環形成を経たホマクチン D, H の合成を検討している。

(3) パクリタキセルの合成研究

今回、パクリタキセル合成に関しては残念ながら良好な結果が得られなかった。(・)カルボン誘導体とアセチレン誘導体のマイクロ波照射 Diels-Alder 反応と続くイソプロペニル基の酸化異性化、Wittig 反応で得た中間体の Claisen 転位は進行したものの、第三級水酸基に対するアリル化が困難で、Claisen-Cope 転位へ合成を展開することができなかつた。今後、この点について更なる改善策を検討する。

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)

[学会発表] (計9件)

1. 田中健一、長崎 翼、小清水治太、小松秀孝、好光健彦、高取和彦、長岡博人、ザラゴジン酸類の合成研究、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011/10、千葉
2. 長崎 翼、田中健一、小清水治太、小松秀孝、好光健彦、高取和彦、長岡博人、ザラゴジン酸類の合成研究、日本薬学会第 132 年会、2012/3、札幌
3. 岩本大紀、齋藤悠人、小清水治太、高取和彦、長岡博人、ビシクロ環の環開裂反応を基軸としたホマクチン類の合成研究、日本薬学会第 132 年会、2012/3、札幌
4. 長崎 翼、田中健一、小清水治太、高取和彦、長岡博人、スクアレン合成酵素阻害活性物質ザラゴジン酸類の合成研究、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012/10、東京
5. 岩本大紀、齋藤悠人、小清水治太、高取和彦、長岡博人、血小板活性化因子に対し拮抗作用を示す Phomactin 類の合成研究、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012/10、東京
6. T. Nagasaki, K. Tanaka, H. Koshimizu, K. Takatori, H. Nagaoka, Synthetic studies on zaragozic acids, The 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-Special), 2012/10, Tokyo, Japan
7. 長崎 翼、田中健一、高取和彦、長岡博人、ザラゴジン酸類の合成研究、日本薬学会第 133 年会、2013/3、横浜
8. 齋藤悠人、岩本大紀、小清水治太、高取和彦、長岡博人、ホマクチン類の合成研究、日本薬学会第 133 年会、2013/3、横浜
9. 齋藤悠人、岩本大紀、小清水治太、高取和彦、長岡博人、ホマクチン類の合成研究、日本薬学会第 134 年会、2014/3、熊本

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高取 和彦 (Kazuhiko Takatori)

明治薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：30231393