

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 12 日現在

機関番号：32659

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860012

研究課題名(和文) 抗腫瘍活性を有する新規3環性ポリケチドの効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Development of efficient synthetic method for novel tricyclic polyketide possessing antitumor activity

研究代表者

小林 豊晴 (Kobayashi, Toyoharu)

東京薬科大学・生命科学部・助教

研究者番号：40570883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：抗腫瘍活性を有する新規3環性ポリケチド、インドキサマイシンFの合成研究を行った。その結果、(-)-カルボンを出発物質として、クライゼン転位反応と続く閉環メタセシス反応を鍵反応とする6工程の変換により、2環性骨格を構築した。さらに、2ヶ所の核間位メチル基の立体選択的な導入を含む6工程の変換によりAB環部に相当する2環性化合物を合成した。その後、保護基の掛けかえを行った後、エステル部およびケトンの還元に伴うヘミアセタール環の形成により、インドキサマイシンFの3環性骨格に相当する化合物の立体選択的合成に成功した。現在、インドキサマイシンFの合成に向け、さらなる検討を行っている。

研究成果の概要(英文)：Synthetic study of new tricyclic polyketide, indoxamycin F, possessed antitumor activity was occurred. The bicyclic skeleton of indoxamycin F was constructed through the six steps operations including Claisen rearrangement and the ring closing metathesis with Grubbs catalyst second generation from (-)-carvone. Furthermore, from resulting compound, the synthesis of bicyclic compound corresponding AB ring system of indoxamycin F was achieved through the six steps operations including diastereoselective introduction of methyl group to two  $\alpha$ -positions of carbonyl groups. Then, from this bicyclic compound, the stereocontrolled construction of tricyclic skeleton of indoxamycin F was realized by the hemiacetal formation via reduction of ester and ketone group. The further investigation toward the total synthesis of indoxamycin F has been in progress.

研究分野：有機合成化学

キーワード：合成化学 有機化学 海洋天然物 三環性ポリケチド インドキサマイシンF

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 放線菌類は50年以上前から、その化学成分に関する研究が盛んに行われており、アクチノマイシンの発見を皮切りに、現在に至るまで10,000近くの新規化合物が発見され、興味深い構造および生物活性を有するいわゆる生体内機能性分子の創出に大きく貢献してきた。その中には実際、医薬品として使用されているものも存在する。しかしながら、1980年代後半から陸棲の放線菌由来の新規化合物の発見は減少してきている。そこで近年では新規化合物の新たな供給源として、海洋の土壌や堆積物に生息する放線菌類が注目を集めている。

(2) そのような背景の中、高知県近海の堆積物より得られた放線菌 NPS-643 株より、興味深い骨格を有する新規3環性ポリケチド、インドキサマイシン類が単離、構造決定された(S. Sato et al., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5502-5509)。インドキサマイシン類の中でもインドキサマイシン F はヒト結腸ガン細胞 HT-29 に対し最も強い細胞毒性 ( $IC_{50}=0.31$  mM)を示すことから新たな抗ガン性抗生物質として期待されている。その構造的特徴として7つの連続した不斉中心を含む特異な3環性骨格を有しており、さらに $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸と3置換オレフィンが側鎖として存在している。

(3) しかしながら、2012年に類縁化合物インドキサマイシン B のラセミ体での合成が報告された際、提出構造式に誤りがあったことが指摘され、その訂正構造式が報告された(O. F. Jeker, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3474-3477)。そのため類似の構造を持つインドキサマイシン F の提出構造式も誤りである可能性が示唆された。

## 2. 研究の目的

(1) 一般に有機化合物の構造決定および詳細な生理活性試験を行うためには、一定量の試料の供給が必要となる。さらに今回のように提出構造式の誤りが示唆された場合、全合成による構造決定が最も信頼性が高い。そこでインドキサマイシン F の構造決定および、より詳細な生物活性試験のための試料供給、さらには構造活性相関の解明を目指した誘導体合成を目的とし、効率的合成経路による不斉全合成研究を行うこととした。

(2) このように特徴的な構造を有する化合物を効率良く合成するためには、既存の方法論を用いるだけでなく新たな方法論の開発が必要となる。そこで効率的にインドキサマイシン F を全合成するための新規合成方法論の開発も目的の一つとする。

## 3. 研究の方法

インドキサマイシン F (**1**) は3環性ヘミアセタール化合物 **3** から C 環上への立体選択的置換基導入と A 環上の官能基変換により導くものとした(図1)。化合物 **3** は化合物 **7** より Claisen 転位反応、閉環メタセシス反応および、ヘミアセタールの形成による C 環の構築を鍵反応とすることで合成可能と考えた。化合物 **7** は(-)-カルボン (**8**) より数工程の変換により合成することとした。

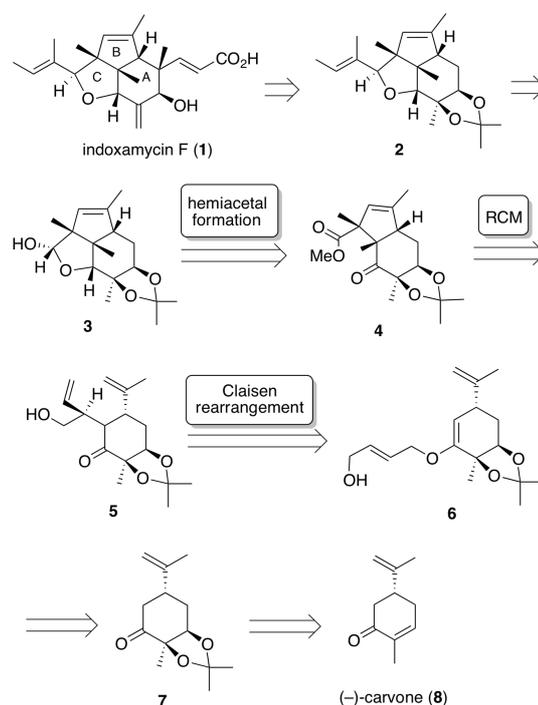


Figure 1.

(2) 3環性ヘミアセタール化合物 **3** を共通中間体としてA環およびC環上に異なる置換基を有するインドキサマイシン F 誘導体を合成する(図2)。それら化合物の生物活性試験を行うことで、A環およびC環上の置換基の抗腫瘍活性に対する影響について検討する。

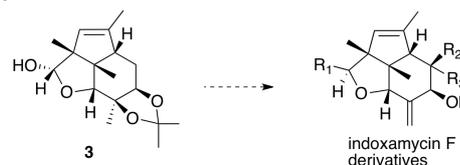


Figure 2.

## 4. 研究成果

(1) まず5員環、6員環からなる2環性骨格

の構築を行った。(–)-カルボン (8) を出発物質として立体選択的エポキシ化、ジオール化とアセトニド保護の3工程の変換により化合物 7 へと誘導した。化合物 7 に対してO-選択的アリル化を行い化合物 6 を合成した後、Claisen 転位とつづく閉環メタセシス反応により2環性骨格に相当する化合物 10 の合成に成功した (図3)。

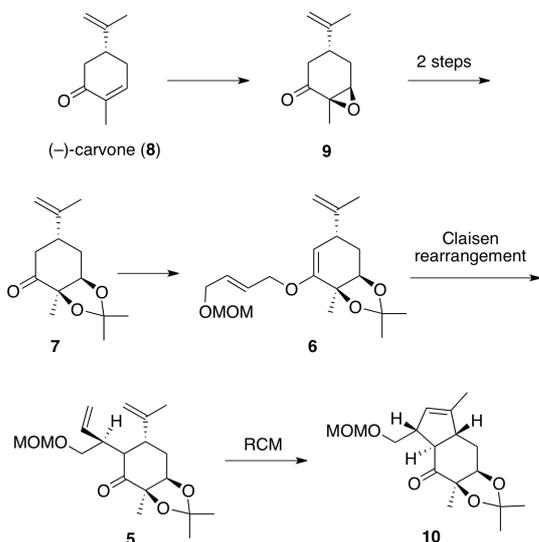


Figure 3.

(2) 化合物 10 から AB 環部に相当する2環性化合物 4 の合成を行った (図4)。はじめにカルボニルα位に立体選択的にメチル基を導入し、化合物 11 とした。得られた化合物 11 の MOM 基を脱保護して生じた水酸基をメチルエステルへと変換した。その後、再度カルボニルα位に立体選択的にメチル基を導入することで2環性化合物 4 の立体選択的合成に成功した。

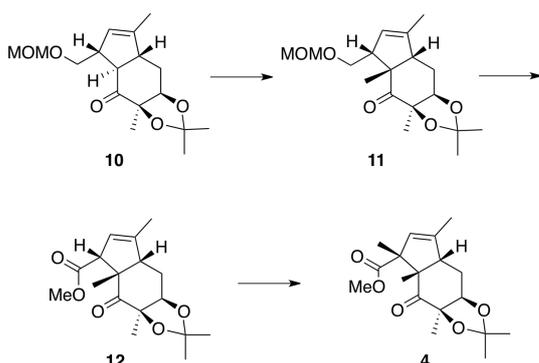


Figure 4.

(3) 化合物 4 からインドキサマイシン F の3環性骨格に相当する化合物 3 の合成を検討した (図5)。化合物 4 から直接へミアセタール環の形成によるC環部構築を検討したが、目的の化合物 3 を得ることは出来なかった。そこで立体障害の軽減を目的とし、アセトニドを TES 基へと変換した化合物 13 へと誘導した後、C環部の構築を検討した。

その結果、化合物 13 に対して DIBAL を作用させることで3環性化合物 14 を得ることができた。現在化合物 14 からインドキサマイシン F の全合成に向けてさらなる検討を行っている。

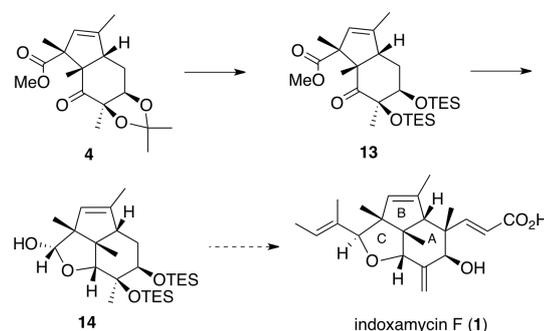


Figure 5.

(4) またインドキサマイシン F の合成研究によって得られた閉環メタセシス反応に関する知見を利用し、アベラロンの四環性骨格合成法の開発およびトキシコデナン A のラセミ全合成を達成した (図6)。

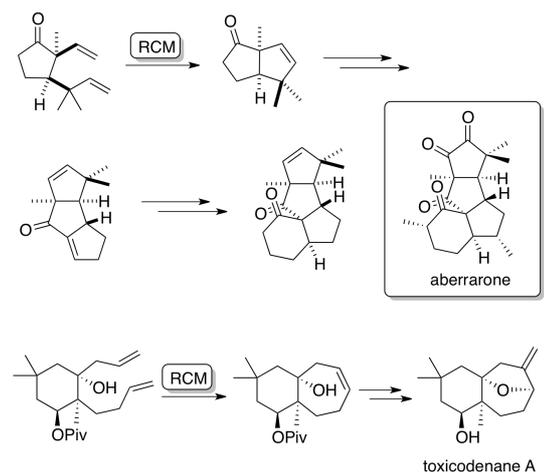


Figure 6.

## 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1件)

- ① Toyoharu Kobayashi, Kasumi Tokumoto, Yuki Tsuchitani, Hideki Abe, and Hisanaka Ito, Synthetic study of marine diterpenoid aberrarone: stereocontrolled construction of tetracyclic framework, *Tetrahedron*, 査読有、Vol.71, 2015, pp. 5918-5924.

[学会発表] (計6件)

- ① 山下聡淑, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, Indoxamycin F の不斉合成研究 第39回反応と合成の進歩シンポジウム 2013年11月 福岡
- ② 山下聡淑, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久央, 新規三環性ポリケチド indoxamycin F の不

斉合成研究 第66回有機合成化学協会  
関東支部シンポジウム（東工大シンポジ  
ウム） 2013年11月 東京，東京工業大  
学

- ③ 徳本果純, 槌谷悠紀, 小林豊晴, 阿部秀樹,  
伊藤久央, Aberrarone の ABC 環部の合成  
研究 日本薬学会第134年会 2014年3  
月 熊本
- ④ 山野上琴乃, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久  
央, 新規三環性骨格を有するセスキテル  
ペノイド Toxicodenane A の全合成 第59  
回香料・テルペンおよび精油化学に関す  
る討論会 2015年9月 大阪
- ⑤ Toyoharu Kobayashi, Sayo Yamashita, Hideki  
Abe, Hisanaka Ito, Synthetic study of new  
polyketide indoxamycin F : stereocontrolled  
construction of tricyclic framework using  
Claisen rearrangement PACIFICHEM 2015  
(2015 環太平洋国際化学会議) 2015年  
12月 ホノルル, ハワイ
- ⑥ 山野上琴乃, 小林豊晴, 阿部秀樹, 伊藤久  
央, Toxicodenane A の全合成 日本薬学会  
第136年会 2016年3月29日 横浜

[その他]

ホームページ

[http://logos.ls.toyaku.ac.jp/Life-Scien  
ce/lbc-11/](http://logos.ls.toyaku.ac.jp/Life-Science/lbc-11/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 豊晴 (KOBAYASHI TOYOHARU)

東京薬科大学・生命科学部・助教

研究者番号：40570883