

# 超活性抗腫瘍性海洋天然物の全合成研究

## Synthetic Studies on Ultrapotent Antitumor Marine Natural Products

(日本化学会推薦)

代表研究者 中央大学

不破 春彦

Chuo University

Haruhiko FUWA

Neaumycin B is a structurally complex 28-membered macrolide, which was isolated from a marine-derived actinomycete bacterium of the genus *Micromonospora*. This natural product shows ultrapotent and highly selective cytotoxic activity against the U87 human glioblastoma cell line with an LD<sub>50</sub> value of  $6.4 \times 10^{-8}$   $\mu$ M. Here we report on our study toward the total synthesis of neaumycin B, which is based on a late-stage convergent assembly of the 28-membered macrolactone skeleton via linchpin-type palladium-catalyzed cross-coupling reactions and a Horner–Wadsworth–Emmons macrocyclization. We have successfully completed the stereocontrolled synthesis of the southern hemisphere acyclic domain of neaumycin B through our tandem olefin cross-metathesis/hemiacetalization/intramolecular oxa-Michael addition. We have also synthesized the spiroacetal domain of the northern hemisphere by chartering an intramolecular alkyne diol double hydroalkoxylation, albeit with moderate diastereoselectivity. Further investigations will be warranted to develop an efficient and stereocontrolled synthesis of the northern hemisphere of neaumycin B.

### 研究目的

人類の長い歴史の中で、漢方薬をはじめとして、動植物の二次代謝産物は疾病の治療や健康の増進に役立てられてきた。20世紀後半から、海洋生物の二次代謝産物である海洋天然物が、新奇な医薬資源として興味を集めている。最近、海洋天然物を構造基盤とする初の抗悪性腫瘍薬としてエーザイ株式会社がハラヴェンを上市し、話題となった。

海洋天然物には特異な構造と強力な生物活性を有する化合物が見いだされており、これら化合物は従来にないメカニズムで生物活性を発現することが期待される。したがって、海洋天然物は天然物創薬の可能性を拓げる重要な役割を担っている。しかし、海洋天然物の多くは生産生物から極微量しか得られず、物質供給基盤が脆弱である問題を抱えている。さらに、多官能性で複雑な海洋天然物そのものを意のままに分子変換することは、先進的な有機化学を用いても困難である。このため、海洋天然物を構造基盤とする天然物創薬には、天然物およびその人工改変体を効率的かつ柔軟に取得できる全合成法の開発が不可欠となっている。

本研究は、海洋放線菌 *Micromonospora* 属から単離・構造決定された neaumycin B の全合成を目的とした(Fig. 1)。本天然物の平面構造は二次元 NMR 解析により決定され、立体配置は生合成遺伝子クラスター情報と *J* 値および NOE/ROE 相関に基づく立体配座解析により帰属された。Neaumycin B は、スピロアセタールを含む複雑な 28 員環マクロリド骨格を有し、全合成のターゲットとして挑戦的である。また、本天然物はヒト脳腫瘍細胞株 U87 に対しフェムトモル濃度で選択的な毒性を示し、その選択性はヒト卵巣がん細胞株 SK-OV-3、ヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 およびヒト結腸腺がん細胞株 HCT116 に対しそれぞれ約 200、7.7 万、6 万倍であることから、その活性発現機構にも興味を持たれる化合物である。

### 研究経過

Neaumycin B (**1**)は、C3–C17 南半球フラグメント **2** と C20–C41 北半球フラグメント **3** とを、C18–C19 ユニット **4** をリンチピンとするクロスカップリングにより連結し、共役トリエンを立体選択的に構築した

後、Horner–Wadsworth–Emmons (HWE)反応によるマクロ環の閉環を経て全合成できるものと計画した (Fig. 1)。南半球フラグメント **2** は酸素官能基を多数有するが、独自に開発したタンデム反応を用いるポリオール合成法を基盤として合成することにした。一方、北半球フラグメント **3** は金錯体を用いたアルキンジオールの分子内ヒドロアルコキシ化を鍵工程として合成することを考案した。

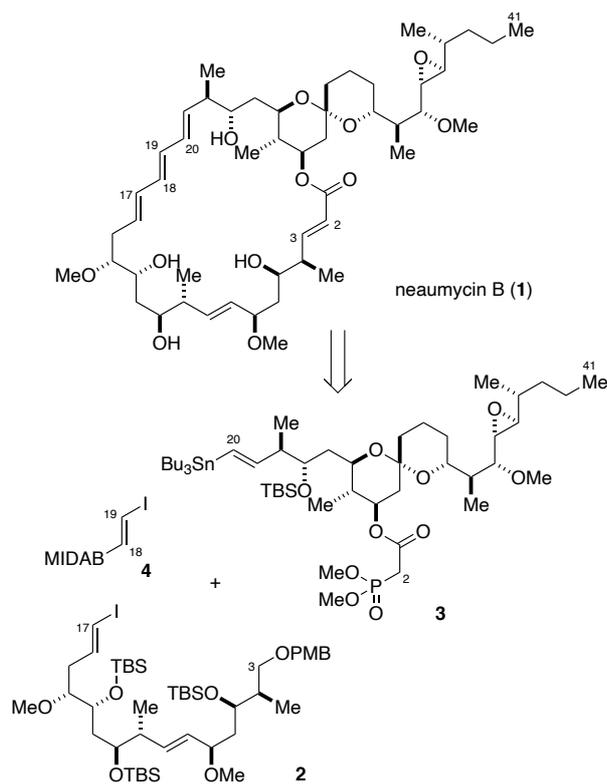


Fig. 1 Neaumycin B (**1**)の合成計画

南半球フラグメント **2** の合成を Fig. 2 に示す。市販原料より容易に調製できる既知化合物 **5** と **6** を、我々の研究室で独自に開発したタンデム反応により連結しつつ、1,3-ジオキソラン環を立体選択的に構築し、ケトン **7** を収率 59%、アセタール炭素におけるジアステレオ選択性 1.3:1 で得た。本反応はオレフィン交差メタセシス、ヘミアセタール化、分子内 oxa-Michael 付加が連続的に進行するものであり、ジエチルエーテル中室温で Zhan catalyst-1B (Zhan-1B) と CSA を触媒に用いることで、最も良好な収率で **7** を与えた。続いてケトン **7** を森らの方法に従って *syn* 選択的に還元し、アルコール **8** を収率 95%、単一のジアステレオマーとして得た。この段階でニトロ基を還元してジメチルアミノ基に変換し、芳香環の電子密度を向上させた。次に化合物 **9** のアセタールの

位置選択的還元開裂を検討した。水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBALH)を用いて反応を行うと、極低温では転換率が 60%前後に留まり、0 °C 付近まで昇温するとアセタールが除去される副反応がしょうじた。そこでアランを還元剤に用いたところ、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)溶媒中-65 °C で反応が円滑に進行し、ジオール **10** を収率 71%、単一の構造異性体として与えた。この段階で **10** の立体配置を Rychnovsky 法で確認した。その後、6 段階の変換を経てアルデヒド **11** に誘導した。

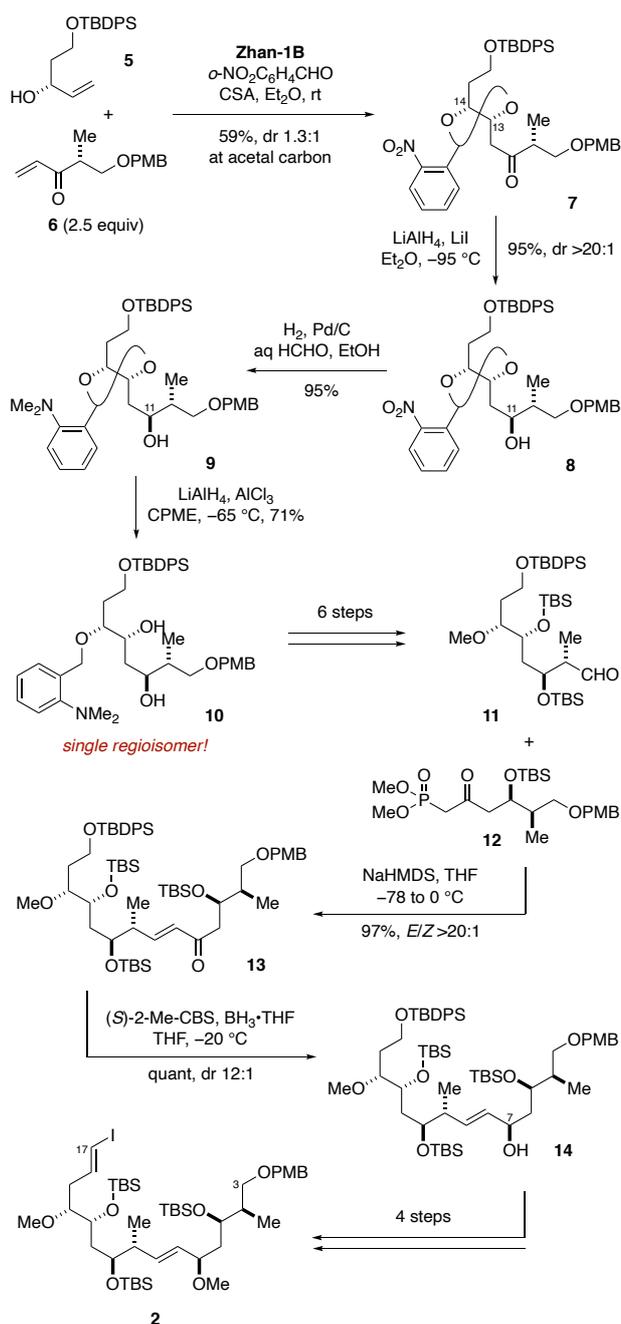


Fig. 2 南半球フラグメント **2** の合成

アルデヒド **11** とホスホン酸エステル **12** ((*R*)-ロシユエステルから 7 段階で調製した) を HWE 反応により連結し、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **13** を収率 97%、*E/Z*>20:1 で得た。続いて 7 位の立体配置を制御するため、(*S*)-2-Me-CBS oxazaborolidine (CBS 試薬) と  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  を用いて Corey–Bakshi–Shibata 還元を種々の反応条件にて検討した。その結果、量論量の CBS 試薬と  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  を用いて THF 中  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  で反応を行ったときに、最も良好な収率と立体選択性でアリルアルコール **14** を与えた。所望の主生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離し、その絶対配置は新 Mosher 法にて決定した。その後、4 段階の変換を経て、南半球フラグメント **2** の合成を達成した。

次に、北半球フラグメントのモデル化合物 **15** の合成を検討した (Fig. 3)。まず既知のアルデヒド **16** とエステル **17** の安孫子—正宗アルドール反応により C25 および C26 位の立体配置を制御してアルコール **18**

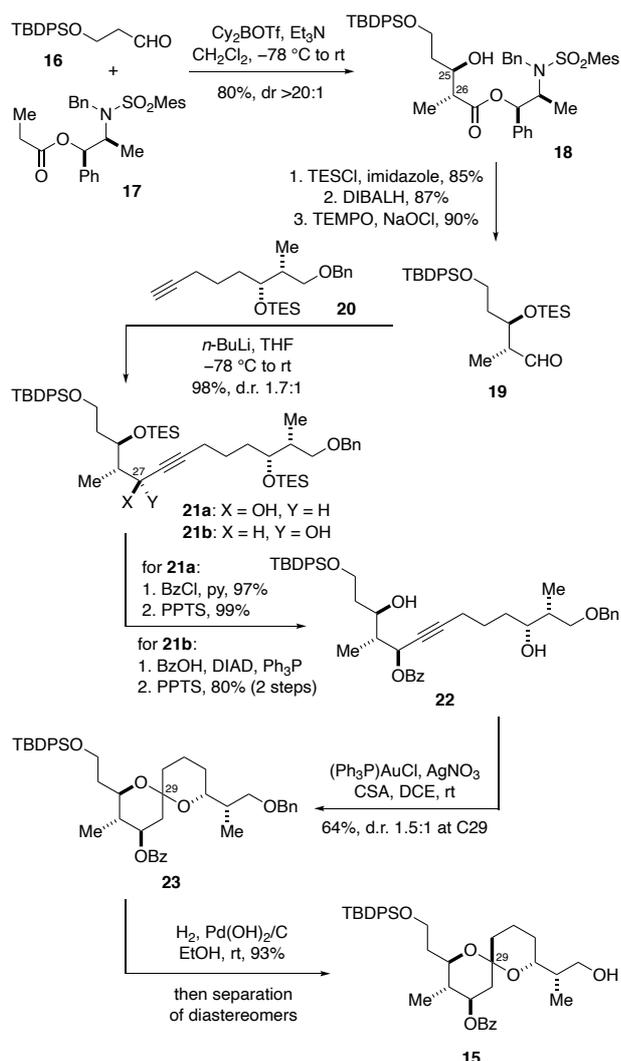


Fig. 3 北半球フラグメントのモデル化合物 **15** の合成

を良好な収率かつジアステレオ選択性で得た。続いて化合物 **18** のシリルエーテル化、不斉補助基の還元除去、生じたアルコールの酸化によりアルデヒド **19** へ誘導した。化合物 **19** に対し別途調製したアルキン **20** のリチウムアセチリドを付加したところ、所望のプロパルギルアルコール **21a** とそのジアステレオマー **21b** を収率 98%、ジアステレオマー比 1.7:1 で得た。これらジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて容易に分離可能であった。化合物 **21a** のベンゾイル化と酸処理によりアルキンジオール **22** に変換した。また、化合物 **21b** については安息香酸を用いた光延反応と酸処理を行うことで **22** に誘導した。化合物 **22** の金錯体を用いた分子内ダブルヒドロアルコキシ化を種々の反応条件下で検討した。その結果 1,2-ジクロロエタン中室温にて、触媒量の  $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ ,  $\text{AgNO}_3$  および CSA で処理することで、スピロアセタール **23** を収率 64%、ジアステレオマー比 1.5:1 で得た。本反応は金錯体、銀塩および反応溶媒を中心に検討したが、上記の結果がマスバランスとして最良であった。スピロアセタール位におけるジアステレオマー比を向上させるための熱力学的平衡条件下での異性化は、副生成物や分解物を伴い、収率の低下を招いた。化合物 **23** のベンジル基を過水素分解で除去した段階で、スピロアセタールに関するジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離できた。分子内ダブルヒドロアルコキシ化の主生成物が所望の立体配置を有する立体異性体であることを NOESY 実験にて確認した。

## 考察

本研究では neaumycin B の南半球フラグメント **2** の立体選択的合成および北半球のスピロアセタールモデル **15** の立体選択的合成を達成した。化合物 **2** の合成においては、当研究室で独自に開発したタンデム反応によるポリオール合成法を駆使して **11**, **13** および **14** 位に酸素官能基を立体選択的に導入した。すなわち市販原料に由来する **14** 位の不斉炭素原子を起点として分子内 oxa-Michael 付加により **13** 位の立体制御を行ったのち、**13** 位の不斉情報を利用した森らの 1,3-*syn* 還元で **11** 位の不斉炭素原子を構築した。最後に **11** 位ヒドロキシ基を配向基とした位置選択的なジオキソラン環の還元開裂により、**11**, **13** および **14** 位のポリオールモチーフを合成した。また、合成終盤で HWE 反応により炭素鎖を伸長し、CBS 還

元にて 7 位の立体制御を行なうことで、南半球フラグメント **2** の合成を効率的に完了した。本合成はスケラビリティにも問題がないことを確認しており、今後の全合成に向けて信頼性の高い合成法を確立できたものと考えている。

一方、化合物 **15** の合成ではアルデヒドとリチウムアセチリドのカップリング反応により炭素鎖を収束的に構築したのち、金錯体を分子内ダブルヒドロアルコキシ化によりスピロアセタールを形成した。本反応では C29 位に関する 2 種類のジアステレオマーが速度論的に生成したのち、オキソカルベニウムイオンを経由して熱力学的平衡により所望の立体配置を有する立体異性体の比率が増大していくものと期待されたが、種々の反応条件の検討にもかかわらず、副反応としてベンゾイルオキシ基の脱離を抑制することができなかった。そのため、C29 位の立体選択性が低い段階で反応を停止し、生成物を回収することが不可欠であった。所望の化合物 **15** を主生成物として単離することはできたものの、収率および立体選択性は不満足な水準に留まり、全合成を完成させるにはより効率的でスケラブルな合成法の開拓が必要と考えている。

問題となっているスピロアセタールの構築において、反応中間体としてオキソカルベニウムイオンを経由する合成法では、速度論的条件ではジアステレオ選択性が低く、熱力学的平衡条件では副反応が抑制できないことが見込まれる。そこで、別法として共役アルキニルケトンに対する分子内ダブル oxa-Michael 付加反応を考案した。本反応は中間体としてジヒドロピラノンを経由し、オキソカルベニウムイオンの生成を回避できる。速度論的な反応条件下で

のジアステレオ選択性は予測できていないが、熱力学的平衡条件で安定なジヒドロピラノン中間体を経由するため、穏和な反応条件であれば収率よく所望のジアステレオマーを与えるものと期待されるので、今後検討していく予定である。

また、本天然物の全合成においては、南半球フラグメント **2** および北半球フラグメント **3** を連結し、28 員環マクロラクトン骨格を構築する合成戦略も重要なポイントとなる。現段階では Burke らの *N*-methyliminodiacetic acid (MIDA) boronate をリンチピンに用いた Stille 反応と鈴木—宮浦反応により、タンデムに共役トリエン構造を構築する予定である。また、マクロラクトンの閉環には HWE 反応を用いることを計画している。

## 研究の発表

### 口頭発表

1. ○竹下宏也, 須貝智也, 不破春彦, Neaumycin B の南半球部分の立体選択的合成, 日本化学会第 101 春季年会, 講演番号 A09-2am-14, 2021 年 3 月 20 日, オンライン開催.
2. ○竹下宏也, 須貝智也, 不破春彦, Neaumycin B の南半球鎖状部分の立体選択的構築, 第 80 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 講演番号 A-02, 2020 年 12 月 18 日, オンライン開催.

### 誌上発表

1. H. Takeshita, T. Sugai, H. Fuwa, Stereoselective Synthesis of the Southern Hemisphere Acyclic Domain of Neaumycin B, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6787–6799.