



Title	海綿由来血管新生阻害物質 cortistatin A の全合成研究
Author(s)	住井, 裕司
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58572">https://hdl.handle.net/11094/58572</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	住井裕司
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 24519 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	海綿由来血管新生阻害物質 cortistatin A の全合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 小林 資正 (副査) 教授 田中 徹明 教授 藤岡 弘道 教授 小比賀 聡

## 論文内容の要旨

現在の臨床におけるがん治療において、多くの手法が用いられているが、依然として抗がん剤は大きな役割を果たしている。一方、血管新生を阻害する物質は、既存の抗がん剤とは異なる作用機序で固形がんの成長を特異的に抑制するため、新規抗がん剤として期待されている。著者らの研究室では、以前よりヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) に対する選択的増殖抑制効果を指標に、海洋生物由来の血管新生阻害物質の探索研究を行っており、2006年にインドネシア産海綿 *Corticium simplex* から11種の新規ステロイドアルカロイド cortistatin 類を単離、構造決定した。Cortistatin 類の構造は8-oxabicyclo[3.2.1]octene 構造を有する変異ステロイド骨格と3位ジメチルアミノ基を共通構造に持ち、多くの類縁体が17位にイソキノリン環を有していることが特徴である。Cortistatin 類の主活性成分である cortistatin A は、IC<sub>50</sub> が 1.8 nM で HUVECs の増殖を抑制し、他のがん細胞や正常細胞と比較して3000倍以上の選択性を示した。さらに、cortistatin A は、HUVECs の遊走試験及び管腔形成試験など *in vitro* における血管新生モデルにおいて良好な阻害効果を示し、低濃度かつ cytostatic に HUVECs の増殖を抑制することから、新規抗がん剤シーズとして非常に有望な化合物である。しかし、cortistatin 類は天然からごく微量しか得られないため、詳細な構造活性相関や *in vivo* 試験など、さらなる機能解析を行うには有機合成による供給が必要である。このような背景のもと、著者らは cortistatin A の全合成研究に着手した。

Cortistatin A の全合成は、8-oxabicyclo[3.2.1]octene 構造を有する B 環部分の構築法の確立が、鍵になると考えられる。酸素架橋は三級水酸基とオレフィンから合成できると考えると、8-oxabicyclo[3.2.1]octene 構造は、共役オレフィンを有する7員環化合物に逆合成できる。そこで著者は、エキソメチレンとエノールトリフラートの分子内 Heck 反応で7員環が合成できると考え、エキソメチレンを有する A 環フラグメントと、イソキノリン環と三級水酸基を有する CD 環フラグメントをカップリングする合成計画を立て、まず CD 環フラグメントの合成を検討した。

容易に合成可能なキラルなアルキンを原料に用い、ヒドロボレーションと鈴木・宮浦カップリングでイソキノリン環を導入した。官能基変換の後、Johnson-Claisen 転位でイソキノリン環連結部分の不斉を導入した。アリルアルコール部分を常法により、E-エノンに有するケト-アルデヒド体へ変換し、塩基を用いた環化反応を検討した。その結果、NaOMe を用いることで、最も収率よく、立体選択的に *trans*-hydrindane 骨格を合成することに成功した。得られた環化体から、4工程で共役エステルへ変換した後、立体特異的なジヒドロキシル化によりジオール体を単一のジアステレオマーとして得た。その後5工程の官能基変換により、イソキノリン環を有す

る CD 環フラグメントの不斉合成に成功した。

次に、分子内 Heck 反応が7-*endo* 選択的に反応が進行するかどうか検討するため、他の合成研究を参考にし、新しい合成計画を立案した。この合成計画のもと、まず Heck 反応前駆体の合成を行った。市販のシクロヘキサジオンモノケタールから8工程でヨウ素化合物をジアステレオマー混合物として合成した。これを、Hajos-Parrish ketone から2工程で得られる化合物とカップリングした後、エノン部分をシリルジエノールエーテルに変換し、接触還元を行うことにより *trans*-hydrindane 骨格を構築した。生成物を単離することなく、OsO<sub>4</sub> によるジヒドロキシル化を行い、三級水酸基を立体選択的に導入した後、4工程の官能基変換により Heck 反応前駆体を合成した。得られた Heck 反応前駆体を用いて Heck 反応の検討を行った結果、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> を触媒に用い、二配位子である dpbb と KOAc の組み合わせの場合、最も収率と選択性が高く、7-*endo* 環化体と6-*exo* 環化体得られることを見出した。次に、7-*endo* 環化の選択性を高くするため、三級水酸基の保護基が MOM 基と BOM 基の化合物を用いて検討した。その結果、BOM 基を導入した化合物は、わずかに7-*endo* 環化が優先することを見出した。7員環化合物が得られたので、次に酸素架橋を構築する検討を行った。しかし、官能基変換の過程で、8位の三級水酸基が容易に脱離することが明らかになり、酸素架橋の構築が困難であった。

そこで、報告された全合成例を参考にして Sn<sup>2+</sup> 型反応により酸素架橋を構築することとし、5位に三級水酸基を有する化合物を新たに Heck 反応前駆体として設計し、合成を行った。

まず、市販の2-シクロヘキセノンから5工程でキラルなエポキシケトン化合物に変換した。次に、CeF<sub>3</sub> 触媒 aldol 反応を行った結果、反応が立体選択的に進行することを見出し、三級水酸基を立体選択的に導入することに成功した。続く3工程の官能基変換により、ヨウ素化合物を合成した。次に、以前と同様の手法でカップリング反応を行い、*trans*-hydrindane 骨格を構築した。続いてエキソメチレンを構築した後、文献を参考に C 環部分の官能基変換を行い、エノールトリフラート化合物へ変換した。次に、得られた化合物のエノン部分を1,2-還元した後 Ac 保護することで5位に三級水酸基を有する Heck 反応前駆体を得た。Heck 反応の検討を行った結果、7-*endo* 環化体を選択的に得ることができたが、7員環形成後に三級水酸基の保護基である MOM 基を脱保護することが困難であったため、Heck 反応の前に保護基を掛け替えることにした。そこで、Heck 反応前駆体を用い、MOM 基の脱保護を行った後、三級水酸基を TMS 基で保護した後、Heck 反応を行い7-*endo* 環化体を得た。得られた環化体に TBAF を作用させた結果、高収率で脱保護体を得ることに成功した。また、TMS 体を用いて Heck 反応の条件を再度検討した結果、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> を化学量論量用い、添加剤に *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc を加えることで収率を大幅に改善することができた。

次に、Sn<sup>2+</sup> 型反応を用いて利用して酸素架橋の構築を検討したが、脱水反応が優先する結果となった。そこで、分子内1,4-付加反応で酸素架橋を構築することにした。まず、11位の Ac 基を除去し、DMP 酸化でエノンへと変換して得られたエノンに、CSA を作用させることで分子内1,4-付加反応が進行し、酸素架橋を構築することに成功した。残るカルボニル基を還元し、Burgess 試薬を用いて脱水し、cortistatin A の主骨格を合成することに成功した。

## 論文審査の結果の要旨

近年、分子生物学の飛躍的な進歩により抗がん剤の開発研究の流れは大きく変化しており、がん細胞のみが有する特徴を分子レベルで捉え、がん細胞特異的な代謝、シグナル伝達経路や微小環境を標的とする『がん分子標的治療薬』の開発が主流となっている。申請者は、その中の一つの『血管新生』に注目して以下の研究を行なった。

がん血管新生は、1) がん細胞が生産する血管新生促進因子が血管内皮細胞上のレセプターへ結合することによる血管内皮細胞の活性化、2) 血管内皮細胞から生産されるプロテアーゼによる基底膜の消化、3) 血管内皮細胞の増殖および遊走、4) 管腔形成の4段階を経て誘導されるが、いずれの過程を阻害しても血管新生は阻害されると考えられている。また、新生血管からの栄養や酸素の獲得は、固形がんの増殖に不可欠であることから、血管新生を阻害する化合物はがん細胞特異的にその増殖を抑制することができる副作用の少ない薬剤となることが期待される。申請者の研究室で、新しい作用メカニズムを有する血管新生阻害剤のリード化合物創製することを目的

に、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) に対する選択的増殖抑制活性を示す化合物が探索され、インドネシア産海綿 *Corticium simplex* から11種の新規ステロイドアルカロイドの cortistatin 類を単離、構造決定された。Cortistatin 類の化学構造は、8-oxabicyclo[3.2.1]octene 構造を有する変異ステロイド骨格と3位ジメチルアミノ基を共通構造に持ち、多くの類縁体が17位にイソキノリン環を有していることで特徴づけられる。主活性成分の cortistatin A は、他のがん細胞や正常細胞と比較して3000倍以上の選択性のある増殖阻害活性を示した。さらに、cortistatin A は、HUVECs の遊走試験及び管腔形成試験など *in vitro* における血管新生モデルにおいて良好な阻害効果を示し、低濃度かつ cytostatic に HUVECs の増殖を抑制することから、新規抗がん剤シーズとして非常に有望な化合物であった。しかしながら、cortistatin 類は天然からごく微量しか得られないため、詳細な構造活性相関や *in vivo* 試験など、さらなる機能解析を行うには有機合成による供給が必要であった。このような背景のもと、著者は cortistatin A の全合成研究に着手した。

Cortistatin A の全合成は、8-oxabicyclo[3.2.1]octene 構造を有する B 環部分の構築法の確立が、鍵になると考えられる。まず CD 環フラグメントの合成を検討し、容易に合成可能なキラルなアルキンを原料に用い、イソキノリン環を有する CD 環フラグメントの不斉合成に成功した。

次に、分子内 Heck 反応を用いて母核部分が構築できるかモデル化合物を用いて種々検討した結果、cortistatin A の主骨格部分を合成することに成功した。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文として十分価値のあるものと認められる。