

14. Palau'amine をリードとした新規免疫抑制化合物の創製研究

難波 康祐

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 有機合成薬学分野

Key words : ピロール・イミダゾールアルカロイド, palau'amine, 全合成, 免疫抑制活性

緒言

ピロール・イミダゾールアルカロイド類は、特異な構造と多様で強力な生物活性から、創薬リード化合物として高い関心を集めている化合物群である。その中でも、ハワイ大学の Scheuer らによって単離された palau'amine (**1**) は非常に優れた免疫抑制活性を示し、その IC₅₀ 値は 0.24 nM 以下 (< 1.8 ng/mL) であることが報告されている¹⁾。これは、現在知られている免疫抑制化合物の中でも最も強い活性を有する化合物の一つである。このため、palau'amine の医療分野への応用が期待されているものの、その極めて複雑な化学構造ゆえに、実用化はもとより機能解明に必要な最低量の供給も覚束ない現状があった。実際に palau'amine が 1993 年に発見されて以降、世界中の有機合成化学者が palau'amine の全合成研究に精力的に取り組み、約 40 報を超える合成研究が報告されたものの、その全合成の達成は困難を極めた。このため、palau'amine は過去 20 年間で最難関の全合成ターゲットとして知られることとなったが、その後 2010 年に米国の Baran らが palau'amine の初の全合成を報告した²⁾。ついで著者らが 2015 年に palau'amine の全合成を報告し、現在でも全合成の報告例はこの 2 例のみである。本稿では、著者らによる palau'amine の全合成と機能解明研究に向けた第二世代全合成研究について報告する。

方法、結果および考察

1. 合成計画

Palau'amine (**1**) の構造的特徴として、スピロ型-ビシクロ型が入り組んだ複雑な 6 環性骨格および C16 位 4 置換炭素を含む 8 連続不斉中心などが挙げられるが、全合成における最大の課題は、5 員環と 5 員環がトランスに縮環した *trans*-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格 (以降 5,5-トランス環と省略)、すなわち D/E 環の構築にある。Baran らは macro palau'amine (**2**) へと導いた後、9 員環ラクタムの渡環反応によって D/E 環の構築を達成した。本全合成は最終工程で D/E 環を含む基本骨格を構築する短工程での全合成を特徴としていた。一方、著者らは後のプローブ化や構造活性相関による palau'amine の免疫抑制機構解明研究を視野に入れ、基本骨格を構築した後に **1** へと導くルートを立案した (図 1)。

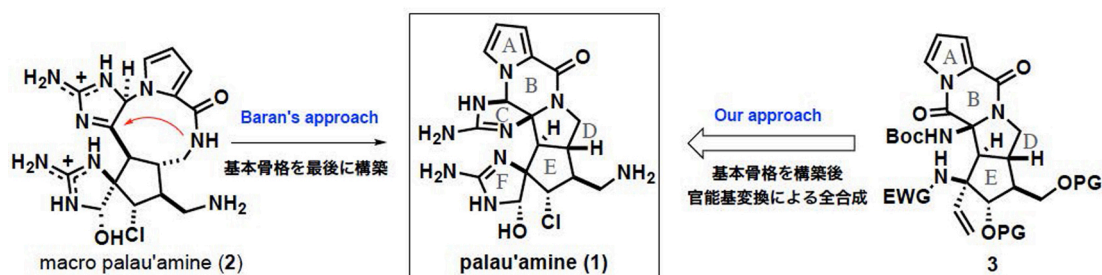


図 1. Palau'amine の構造と合成戦略

Baran らのアプローチ：全ての官能基導入後に最終工程で基本骨格を構築。

著者らのアプローチ：基本骨格構築後に官能基を導入。

1) Palau'amine の全合成

全合成に向けて、まずは E 環の構築を試みた。シクロペンテノン **4** を出発原料とし、8 工程を経て環化前駆体である *N,N*-アシルトシルヒドラジド体 **5** へと導いた。なお、著者らは *N,N*-アシルトシルヒドラジドを新規な合成ユニットとして開発し、その一般的合成法と利用法について既に明らかにしている。ついで、**5** を著者らが開発した独自の触媒的環化反応に適用した。すなわち、**5** を 2 mol% の水銀トリフラートで処理したところ、予期したとおり環化反応は円滑に進行し、ビニルヒドラジド体 **6** を高収率で与えた。これにより、palau'amine (**1**) の C16 位に相当する含窒素 4 置換炭素の構築に成功した。得られた **6** の 2 級水酸基をケトンへと酸化した後、IBX によりエノン **7** へと導いた。**7** の Morita-Baylis-Hillman 反応によってヒドロキシメチル基を導入し **8** とした後、ニトロメタンの 1,4-付加、続くケトン部位の還元によって palau'amine (**1**) の E 環に相当する **9** の構築に成功した³⁾。次に、**9** のニトロ基を還元、保護基の導入を行い **10** とした後、アミド α 位に臭素を導入した **11** へと導いた。**11** を MeOH 中 K_2CO_3 で処理すると、C10 位に窒素が導入された環縮小体 **12** を与えた。続いて、TFA 基とピロールカルボニル基を導入し、palau'amine (**1**) の基本骨格 (ABDE 環) 上の全ての炭素を備えた **15** を得ることができた (図 2)。

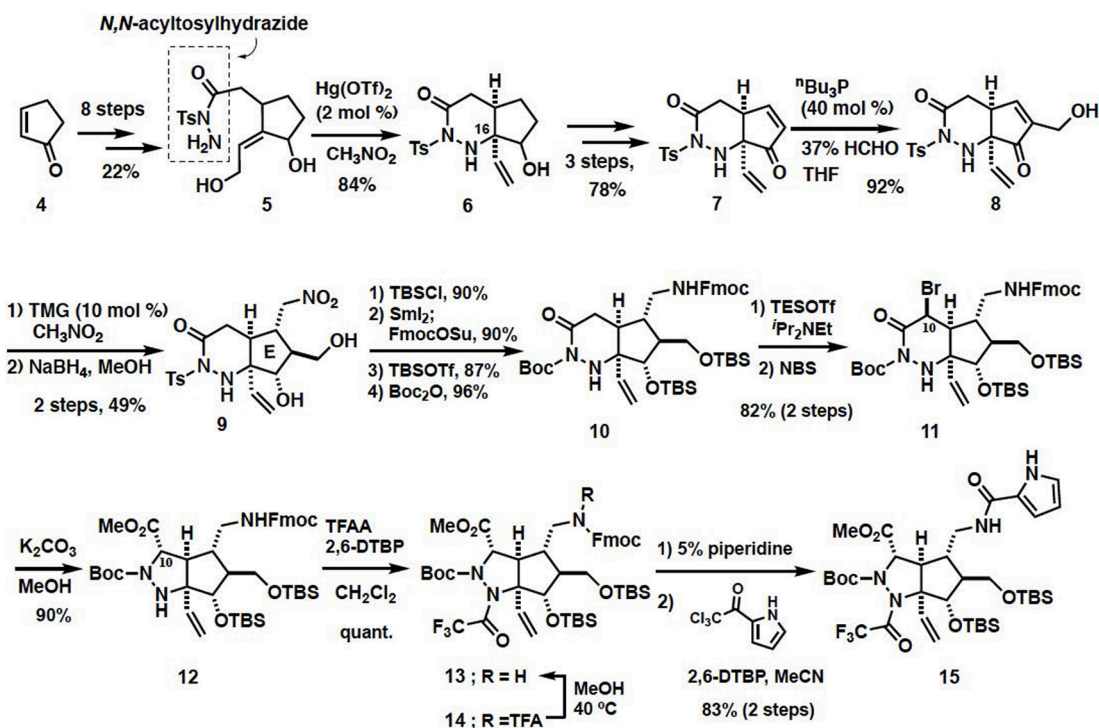


図 2. E 環中間体 **15** の合成

E 環中間体 **15**: 5,5-トランス環 (D/E 環) 構築の前駆体。

E 環中間体 **15** が得られたので、次に鍵反応となる ABDE 環の一段階構築を行った。**15** を 3 当量の強塩基で処理したところ、N-N 結合の開裂によるアシルイミン **16** の生成に続くアミドアニオンの付加 (**16**→**17**)、ピロールアニオンとの縮合反応 (**17**→**18**) が連続的に進行し、基本骨格となる ABDE 環を有する **18** が一段で得られた (図 3)。

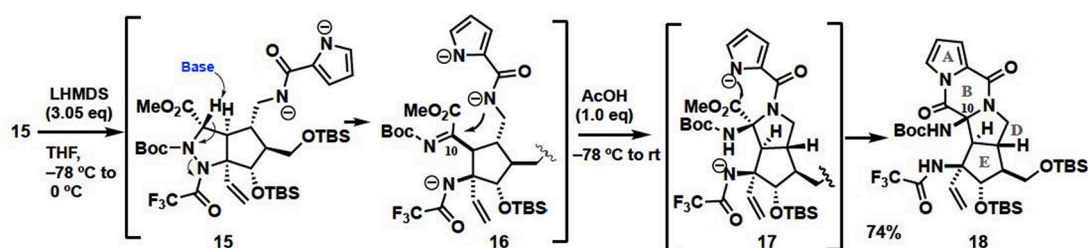


図 3. ABDE 環の一段階構築

化合物 **15** から一段階で基本骨格となる ABDE 環 **18** が構築できる。

基本骨格となる ABDE 環の構築に成功したことから、**18** からの全合成達成を検討した。**18** の Boc 基の除去、チオウレアへの誘導、ピロールアミド基の還元、イソチオウレアへの変換を経由し **19** を得た。**19** に強塩基性条件下で MsCl を作用させると、環状イソチオウレア **20** を与えた。続いて、**20** のトリフルオロアセチル基の除去と続くグアニジノ化により **21** を得た。**21** のオレフィン部の酸化の開裂は困難であったため、隣接する 2 級 TBS 基を先に除去することにした。2 つの TBS 基の除去、1 級水酸基の TIPS 保護によって **22** を得た。**22** のオスmium酸化は円滑に進行し目的のジオールを与え、過ヨウ素酸開裂により F 環の構築に成功した。続く 2 級水酸基の塩素化は F 環の隣接基関与により立体保持で進行し塩素体 **23** を与えた。次いで、スルホキドを経由する独自に見出した酸性条件でのグアニジノ化反

応にてC環を変換し **24** を得た。次に、脱離基にモノクラートを用いたアジド化を行ったところ、1級水酸基選択的に置換反応が進行し **25** を得ることに成功した。最後に、照射により **25** の *o*-ニトロベンジル基の除去、続く Cbz 基の除去とアジド基の還元を同時に行い palau'amine (**1**) の全合成を達成した (図4) [4](#))。

全合成によって得られた **1** および幾つかの合成中間体の免疫抑制活性を測定したところ、シクロスポリン A と同程度の強い免疫抑制活性を示すことが確認できた。その免疫抑制機能の解明研究にはパラウアミンと部分的に化学構造が異なる類縁体の供給が必要となる。本全合成は、パラウアミンと類縁体の双方を合成する新手法を提供するものであり、薬理学・医学研究への道を拓く重要な成果といえる。

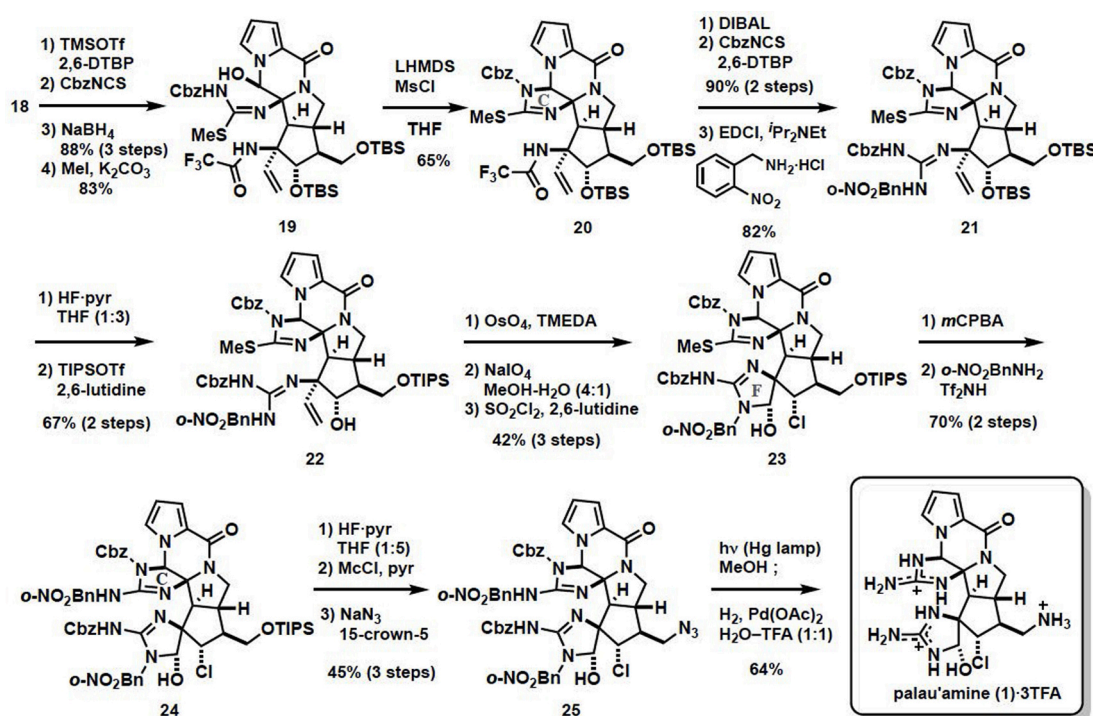


図4. Palau'amine の全合成

palau'amine は TFA 塩として単離した。

2) 第二世代全合成への展開

以上のように、基本骨格の構築を先に行う本全合成法の確立によって、palau'amine の類縁体やプローブ体の供給が可能となった。しかしながら、本全合成は45工程と多くの工程数を要するため、実際に palau'amine の類縁体やプローブ体を必要な量だけ供給するためには、更なる工程数の短縮化が求められた。そこで、今回の palau'amine の全合成経路を基に、大幅な工程数削減を目指した第二世代全合成研究に取り組むこととした。すなわち、合成に到達することのみを目的とするのではなく、合成の先にある生命科学研究とのタイアップを果たすべく、必要十分量の **1** やその類縁体を供給するための実践的な合成研究を目指した。

第一世代の全合成では、5,5-トランス環構築前駆体 **15** の合成までに24工程を必要としていること、また ABDE 環構築後の C 環および F 環の構築にも多くの工程を要していることが工程数の多い要因であった。そこで、C 環および F 環のグアニジノ基を予め導入した基質を短工程で合成し、このものが先と同様の5,5-トランス環構築反応に適用できれば大幅な工程数の削減が可能と考えられた。グアニジノ基導入基質で5,5-トランス環構築反応が進行するかを調べるために、まずはモデル基質を用いた検討を行った。すなわち、シクロペンテノン **4** を出発原料とし、6工程でピラゾール環 **26** へと変換した。**26** のストレッカー反応によって C16 位含窒素4置換炭素を構築した後、トリフルオロアセチル基を導入し環化前駆体 **27** へと導いた。ついで、**27** に対し強塩基を作用させると、望みの反応が円滑に進行し、5,5-トランス環が構築された **28** を定量的に与えた。**28** はイソチオウレアに由来する回転異性体のために構造解

析が困難であったことから、グアニジノ基へと変換したところ C 環が構築された **29** を与えた。以上のようにして 5,5-トランス環を含む CDE 環をシクロペンテノン **4** からわずか 11 工程で構築することに成功した (図 5)。今後は、本モデル検討を全合成へと適用し、**1** の短段階合成と構造活性相関研究へと展開する予定である。

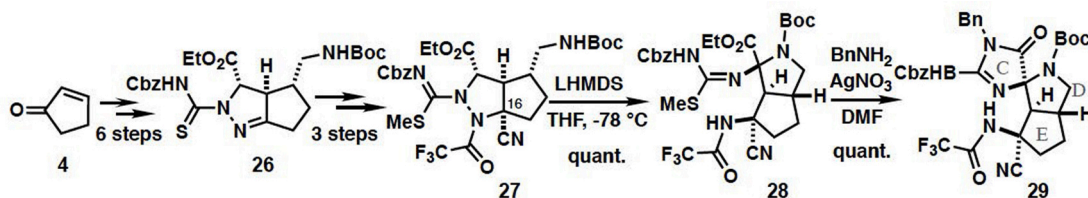


図 5. グアニジノ導入基質での 5,5-トランス環構築の検討

グアニジノ基導入基質での 5,5-トランス環構築によって、大幅な工程数の削減が期待できる。

複雑な微量生物活性天然物の詳細な機能解明や医薬・農薬としての実用化には困難な課題が山積しているが、全合成の達成はそういった数多くの問題を解決するための第一歩となると考えている。生命科学領域とのタイアップを果たすための実践的な合成研究を展開するためには、まずは合成に到達することが重要である。その上で、量的供給を指向した実践的な合成研究へと展開することにより、生命科学領域研究への貢献が果たせるものと考えている。

共同研究者

本研究の共同研究者は、北海道大学大学院理学研究院化学部門の谷野圭持である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Kinnel R B, Gehrken H-P, Scheuer P J, Palau'amine: a cytotoxic and immunosuppressive hexacyclic bisguanidine antibiotic from the sponge *Stylotella agminata*. *J Am Chem Soc.* 1993;115(8):3376-77 (1993). doi: 10.1021/ja00061a065
- 2) Seiple I B, Su S, Young I S, Lewis C A, Yamaguchi J, Baran P S, Total synthesis of palau' amine. *Angew Chem Int Ed.* 2010;49(6):1095-98. doi: 10.1002/anie.200907112
- 3) Namba K, Kaihara Y, Yamamoto H, Imagawa H, Tanino K, Williams R M, Nishizawa M. Toward palau' amine: Hg(OTf)₂-catalyzed synthesis of the cyclopentane core. *Chem Eur J* 2009;15(27): 6560-63. doi: 10.1002/chem.200900622
- 4) Namba K, Takeuchi K, Kaihara Y, Oda M, Nakayama A, Nakayama A, Yoshida M, Tanino K. Total synthesis of palau' amine. *Nat Commun.* 2015;6:8731. doi:10.1038/ncomms9731