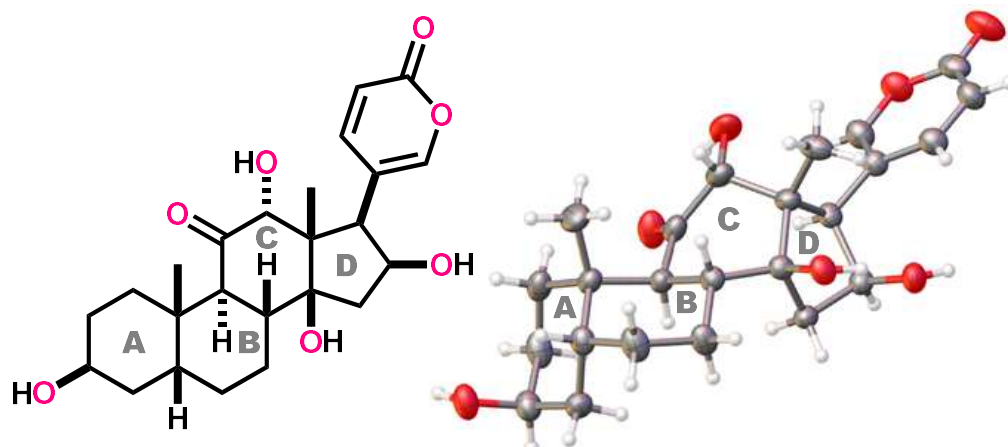


## ヒキガエル由来の抗がん活性ステロイドの 世界初の完全化学合成

—16β-ヒドロキシシュードブファレノジンの収束的全合成—

### 発表のポイント

- ◆ヒキガエルから単離され、強力な抗がん活性を有するステロイド天然物 16β-ヒドロキシシュードブファレノジンの世界初の全合成を達成しました。
- ◆遷移金属試薬を用いたカップリング反応とラジカル反応を鍵とするフラグメント連結と環構築を利用した独自の分子構築戦略により、16β-ヒドロキシシュードブファレノジンを 28 工程で全合成しました。
- ◆本研究で確立した合成戦略を応用することで、他の複雑ステロイド天然物の統一的全合成が可能となり、創薬研究の発展が期待されます。



16β-ヒドロキシシュードブファレノジン

16β-ヒドロキシシュードブファレノジンの化学構造

### 概要

東京大学大学院薬学系研究科の重松航 大学院生（研究当時）、松本耀 大学院生、萩原浩一 助教、井上将行 教授の研究グループは、3つの部分構造（フラグメント）を段階的に連結させる収束的合成戦略（注1）によって、ブファジエノリドに分類されるステロイド天然物 16β-ヒドロキシシュードブファレノジンの世界初の全合成（注2）を28の最長直線工程（注3）で達成しました。

ブファジエノリドはヒキガエルなどから単離されるステロイド天然物群です。本天然物群は6/6/6/5員環（ABCD環）が縮環（注4）したステロイド炭素骨格のD環上に、不飽和ラクトン（注5）である2-ピロンを有します。これらは強心作用のほか、がん細胞に対する強力な成長阻害活性を有することが知られています。16β-ヒドロキシシュードブファレノジンはCD環が最も酸素官能基化されたブファジエノリドです。高酸化度ブファジエノリドの化学合成は困難であり、16β-ヒドロキシシュードブファレノジンの全合成は報告されていませんでした。

今回本研究グループが達成した全合成は、高酸化度ブファジェノリド合成に対する、カップリング反応(注 6)とラジカル反応(注 7)を基盤としたフラグメント連結を経る独自の炭素骨構築戦略の有効性を実証しました。また、本研究グループが確立した 2-ピロンの立体選択的導入法が、高酸化度ブファジェノリドに適用可能であることを初めて示しました。本研究成果の応用により、高酸化度ステロイド天然物を基盤とした創薬研究の加速が期待できます。

## 発表内容

### 〈研究の背景〉

ブファジェノリドはヒキガエルなどから単離されるステロイド天然物群であり、強心作用のほか強力ながん細胞成長阻害活性を示します。これらは 6/6/6/5 員環 (ABCD 環) が縮環した 4 環性ステロイド炭素骨格を有しています。その AB 環と CD 環がそれぞれシス縮環(注 8)しており、U 字型をとる特異な 3 次元構造を有しています。さらに、D 環上に不飽和ラクトンである 2-ピロンを有します。16 $\beta$ -ヒドロキシシュードブファレノジンは C 環に  $\alpha$ -ヒドロキシケトン(注 9)を有する高酸化度ブファジェノリドであり、その全合成には高酸化度ステロイド骨格の構築手法を新たに確立する必要があります。高酸化度ブファジェノリドの全合成は、有機合成化学上、極めて挑戦的な課題であるとともに、天然物化学や創薬化学などの多岐にわたる分野の進展に貢献できます。

### 〈研究の内容〉

本研究では、16 $\beta$ -ヒドロキシシュードブファレノジンの高度に酸素官能基化された化学構造を 3 つの部分構造に分割し、パラジウム試薬を用いたカップリング反応とラジカル反応を駆使した収束的な全合成を計画しました(図 1)。ラジカル化学種は、電気的に中性でありながら高い反応性を示します。そのためラジカル反応は、一般的には困難な、多数の酸素官能基を有する化合物に対して、その官能基を損なうことなく、立体的に混雑した位置での結合形成を実現できます。従って、ラジカル反応は、高酸化度ブファジェノリドのような複雑天然物の全合成への応用に適しています。

本研究グループは実際に、天然物の有する酸素官能基化された 4 環性ステロイド炭素骨格をパラジウム試薬と銀試薬を用いたカップリング反応とイリジウム試薬を用いたラジカルリレー型環化反応により構築しました。まず、カップリング反応を用いて AB 環フラグメントと D 環フラグメントを連結しました。一般的に、立体的に混雑した位置での炭素-炭素結合反応および多数の極性官能基を有するフラグメント同士の分子間での連結は困難です。我々は、パラジウム触媒と酸化銀を用いた鈴木宮浦カップリング反応(注 10)を利用し、立体的に混雑した第 4 級炭素(注 11)隣接位で、AB 環フラグメントと D 環フラグメントの分子間での連結を高収率で実現しました。続いて、イリジウム触媒と光を用いたラジカルリレー型環化反応を行うことで C 環部を構築し、4 環性ステロイド炭素骨格を構築しました。その後、本研究グループが確立した 2-ピロンの立体選択的導入法が、高酸化度ブファジェノリドの全合成に適用可能であることを初めて示しました。すなわち、2-ピロンをパラジウム触媒と銅試薬を用いたカップリング反応で連結しました。エポキシド(注 12)を導入した後、転位反応を行うことで 2-ピロンの立体化学を構築し、16 $\beta$ -ヒドロキシシュードブファレノジンの世界初の全合成を 28 の最長直線工程で達成しました。

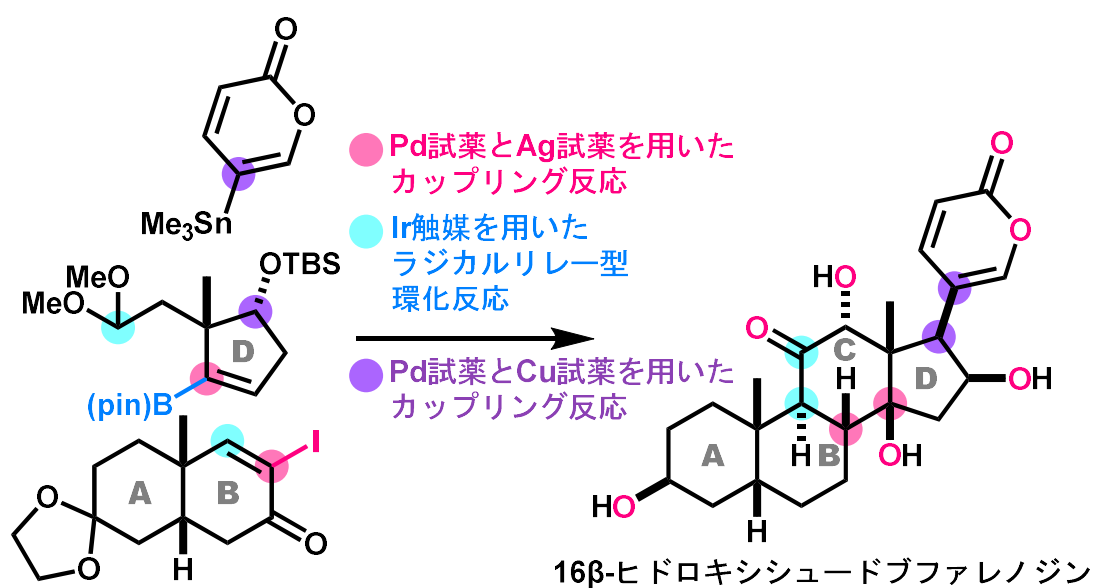


図 1: 16β-ヒドロキシシュードブファレノジンの全合成

#### 〈今後の展望〉

本研究では、3つのフラグメントを用いた収束的合成戦略により、16β-ヒドロキシシュードブファレノジンの世界初の全合成を達成しました。本全合成で活用したカップリング反応およびラジカル反応は、立体的に混雑した位置での炭素-炭素結合形成を実現できる強力な手法です。これらの反応によって高酸化度フラグメントの連結と環構築を実現した本合成は、他の複雑分子合成に適用できる高い一般性を有します。さらに、本研究で確立した酸素官能基導入法は、ステロイド天然物を中心とする多様な高酸化度化合物の合成に応用可能です。本戦略を様々な高酸化度複雑天然物の全合成へ展開することで、天然物合成化学や創薬化学を発展させることが期待されます。

このように、複雑天然物を標的とした全合成研究は、複雑分子の新規合成戦略を開発するだけでなく、希少天然物の未知機能の解明および天然物の構造を土台とした新規生物機能制御物質の創出および医薬品開発研究を大きく促進し、薬学の発展に貢献すると考えます。

#### 発表者・研究者等情報

東京大学大学院薬学系研究科

井上 将行 教授  
萩原 浩一 助教  
重松 航 博士課程 (研究当時)  
松本 耀 博士課程

#### 論文情報

雑誌名: Angewandte Chemie International Edition (オンライン版: 4月20日)

題名: Convergent Total Synthesis of 16β-Hydroxypseudobufarenol

著者名: Wataru Shigematsu, Yo Matsumoto, Koichi Hagiwara, and Masayuki Inoue\*

DOI: 10.1002/anie.5101280

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.5101280>

## 研究助成

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) [科学研究補助金 基盤研究 (S)、学術変革領域研究 (A) (22H04970, 24H01838 : 研究代表者 井上将行)、基盤研究 (C) (23K04749 : 研究代表者 萩原浩一)] および JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム (JPMJSP2108 : 採択者 重松航) の支援を受けて実施しました。

## 用語解説

- 注1) 収束的合成戦略 : 標的天然物の炭素骨格を複数のフラグメントに分割し、合成したフラグメント同士の連結により天然物を合成する連略です。炭素骨格を一つ一つ構築する方法と比較して短工程化、効率化が可能です。
- 注2) 全合成 : 単純な構造を有する化合物から、多段階の化学変換を組み合わせることで標的となる天然物を完全化学合成することです。
- 注3) 最長直線工程 : 最も工程数の長いフラグメントの原料から天然物までの総工程数です。
- 注4) 縮環 : 2つの環が2つの原子を共有して結合した構造のことを指します。
- 注5) 不飽和ラクトン : 炭素炭素二重結合を含む環状エステルのことを指します。
- 注6) カップリング反応 : 2つの部分構造同士で結合を形成する反応の総称です。
- 注7) ラジカル反応 : 通常は電子が2個1組で軌道上に存在しますが、ラジカルは電子が軌道上に1つしかありません。このラジカルを用いた反応のことを指します。
- 注8) シス縮環 : 縮環構造のうち、縮環した炭素骨格を同一平面に書いた際、縮環部の2つの炭素原子の残る1つの置換基同士が同じ立体化学を有している構造です。
- 注9)  $\alpha$ -ヒドロキシケトン :  $R-C(=O)-C-OH$  という部分構造です (R は炭素官能基を表します)。
- 注10) 鈴木宮浦カップリング反応 : 遷移金属試薬存在下、有機ハロゲン種と有機ホウ素種とを連結する反応です。
- 注11) 第4級炭素 : 4つの炭素原子が結合した炭素原子のことを指します。
- 注12) エポキシド : 1つの酸素原子を含む3つの原子からなる環状構造のことです。

## 問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院薬学系研究科

教授 井上 将行 (いのうえ まさゆき)

Tel : 03-5841-1354 E-mail : inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈機関窓口〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp