

サイトトキシン UK-1, AJI9561 の全合成研究 II

—DDQ および Darco KB[®] による酸化的環化反応—

梅村 一之 (医療創生大学 大学院生命理工学研究科, umemura@isu.ac.jp)

青山 貴春 (医療創生大学 大学院生命理工学研究科, mr0201@isu.ac.jp)

竹内 小晴 (医療創生大学 大学院生命理工学研究科, r98048@isu.ac.jp)

高萩 大我 (医療創生大学 薬学部薬学科, y16053@isu.ac.jp)

岩坂 健志 (新潟食料農業大学 食料産業学部, takeshi-iwasaka@nafu.ac.jp)

Total synthesis of cytotoxin UK-1 and AJI9561 (II):

Oxidative cyclization reaction with DDQ and Darco KB[®]

Kazuyuki Umemura (Graduate School of Life Science and Technology, Iryo Sosei University, Japan)

Takaharu Aoyama (Graduate School of Life Science and Technology, Iryo Sosei University, Japan)

Kohare Takeuchi (Graduate School of Life Science and Technology, Iryo Sosei University, Japan)

Taiga Takahagi (Faculty of Pharmacy, Iryo Sosei University, Japan)

Takeshi Iwasaka (Faculty of Agro-Food Science, Niigata Agro-Food University, Japan)

要約

UK-1 および AJI9561 は *Streptomyces sp.* より単離されたサイトトキシンである。その構造は2つのベンゾオキサゾール骨格からなる特徴的なもので、マウス細胞株B16、マウス白血病細胞P388、さらにヒト子宮癌細胞HeLaなどのがん細胞に活性を示すことが報告されている。本論文では第1報のN-アシル誘導体を経由する合成に引き続き、新たにDDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone) および活性炭素 (Darco KB[®]) を用いたUK-1、AJI9561の効果的な全合成について検討したので報告する。N-アシル誘導体を経由する方法では、AJI9561合成に伴う三置換ベンゼン誘導体の縮合反応からのベンゾオキサゾール合成が23%と低収率となってしまったが、DDQまたはDarco KB[®]を用いることにより対応するベンゾオキサゾールの合成収率が60%以上と大幅に改善された。結果的に今回の改良合成法により、合成工程を短縮すると共に、AJI9561の全合成収率について、N-アシル化法で8工程：約11%だったものが、DDQまたはDarco KB[®]法により6工程：約30%と大幅に改善することができた。

Abstract

UK-1 and AJI9561 are cytotoxins isolated from *Streptomyces sp.* Its structure is characteristic of two benzoxazole skeletons, and has been reported to be active in cancer cells such as mouse cell line B16, mouse leukemia cell P388, and human uterine cancer cell HeLa. This paper describes the effective total synthesis of UK-1, AJI9561 using DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone) or active carbon (Darco KB[®]), following the first report of synthesis via N-acyl derivatives. In the method via the N-acyl derivative, the yield of benzoxazole synthesis from the condensation reaction of the trisubstituted benzene derivative accompanying the synthesis of AJI9561 was as low as about 23%. On the other hand, the synthetic yield of the corresponding benzoxazole was significantly improved to 60% or more by using DDQ or Darco KB[®]. As a result, with this improved method, the synthesis process was shortened, and total synthesis yield of AJI9561 from 8 steps 11% for the N-acylation method to 6 steps 30% for the DDQ or Darco KB[®] method.

キーワード

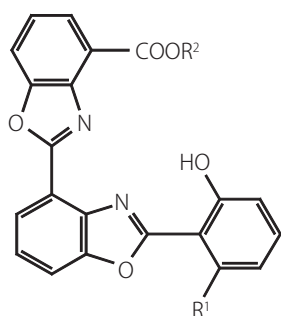
サイトトキシン, UK-1, AJI9561, DDQ, Darco KB[®]

1. はじめに

UK-1 および AJI9561 は2001年 *Streptomyces sp.* より単離された新規サイトトキシン物質で、その構造は2つのベンゾオキサゾール骨格からなる特徴的なものである (図1)。これらサイトトキシンは、DNA複製に関わるトポイソメラーゼII阻害作用を示し、種々の細胞に活性を示すことから抗がん剤などをはじめとした様々な医薬品開発のリード化合物として期待されている。UK-1 および AJI9561 は、マウス細胞株B16やマウス白血病細胞P388、さらにヒト白血病Tリンパ腫 (Jurkat cells)、ヒト子宮がん細胞HeLaなどのがん細胞に活性を示す

ことが報告され注目されている (Reynolds et al., 1999; Ueki et al., 1993; Sato et al., 2001)。

合成研究については2015年にPd (II) 触媒を用いたカップリング法による合成が報告されている (Sasmal et al., 2015) ほか、著者等も、選択的なN-アシル化反応および分子内環化-脱水反応を鍵とするベンゾオキサゾール環の構築反応によりUK-1 および AJI9561 の全合成を報告している (Umemura et al., 2020)。一方で、AJI9561 合成に伴う三置換ベンゼン誘導体の縮合反応におけるベンゾオキサゾール合成が15~20%程度と低収率となってしまったことが課題として残されていた。本論文では、UK-1 および AJI9561 のより簡便で効果的な合成法としてDDQおよび活性炭素 (Darco KB[®]) を用いたo-アミノフェノールとアリアルアルデヒドとの縮合から酸化的環



UK-1: R¹ = H, R² = CH₃
 AJI9561: R¹ = CH₃, R² = H

図1：サイトトキシンUK-1, AJI9561

化反応によるUK-1およびAJI9561の全合成について報告する (Chang et al., 2002; Nakamichi et al., 2003; Kawashita and Hayashi, 2009; Kawashita et al., 2009)。

2. 合成計画

サイトトキシンUK-1およびAJI9561の分子内には、基本骨格となるベンゾオキサゾール環が2つ含まれている。オキサゾール環の構築を合成の鍵とすると、*o*-アミノフェノール (A および A') 部位とサリチルアルデヒド誘導体 (B) の主要部位に分けることができる。本論文では、アルデヒド誘導体とアミノフェノールとをDDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone) および活性炭素 (Darko KB[®]) によりベンゾオキサゾール骨格へと変換する合成法を検討することとした (図2)。

3. アルデヒド誘導体の合成

DDQや活性炭素を使用する反応では、対応するベンズア

ルデヒド誘導体 (A', B) が必要となる。そこで、サリチル酸誘導体 (1a, 1b) のヒドロキシル基をベンジル保護 (2a, 2b) とした後、LiAlH₄ (Lithium Aluminum Hydride) によりエステル部位を還元しベンジルアルコール誘導体とし、次いでPCC (Pyridinium chlorochromate) による酸化を行ない対応するベンズアルデヒド誘導体 (3a, 3b) を合成した (図3)。

4. 主要部位の合成検討

4.1 DDQによるベンゾオキサゾール合成検討

DDQを用いたベンゾオキサゾール合成は、アルデヒド誘導体とアミノフェノール誘導体から生成するイミン中間体 (5) に対して電荷移動錯体 (CT錯体; Charge-transfer complex) を経由して進行しすることが知られ、同時にイミンの生成はLewis acid触媒により促進されることが報告されている (Srinivasan・Ganesan, 2003)。そこで、種々のLewis acid (10 % mol) を用いて、先に合成したアルデヒド誘導体 (3b) と別途合成したアミノフェノール (4) からのベンゾオキサゾール構造の合成を検討した (表1)。

反応は、アミノフェノール (4; 1.20 mmol) およびアルデヒド誘導体 (3b; 1.20 mmol) をdryベンゼン (5 ml) に溶解し、10% molのSc(OTf)₃を加え、ディーンスタークを装着し加熱還留条件下で12時間反応させ、TLC (Thin-layer chromatography) によりイミン中間体 (5) の生成を確認した後、室温で1.32 mmolのDDQを加え、さらに2時間反応させた。TLCにより目的生成物を確認後、不溶物を濾別、溶媒を留去し、最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しベンゾオキサゾール (6) が80%の収率で得られた。

Lewis acid触媒を用いない系 (Entry 1) や、Lewis acid触媒としてAlCl₃ (Aluminium chloride)、BF₃OEt₂ (Boron Trifluoride-

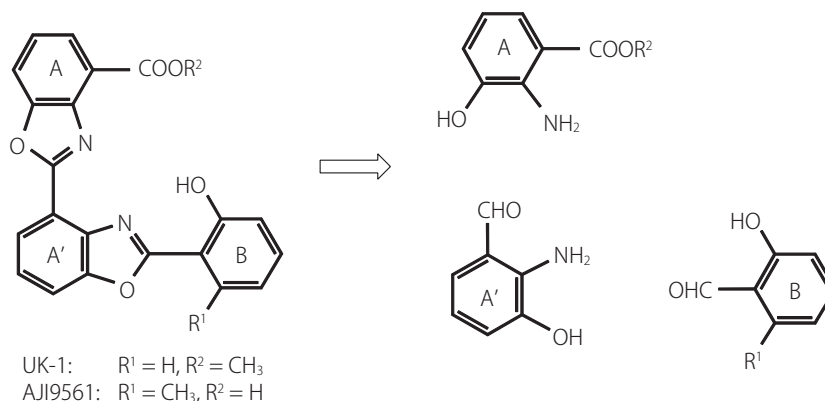


図2：逆合成ルート

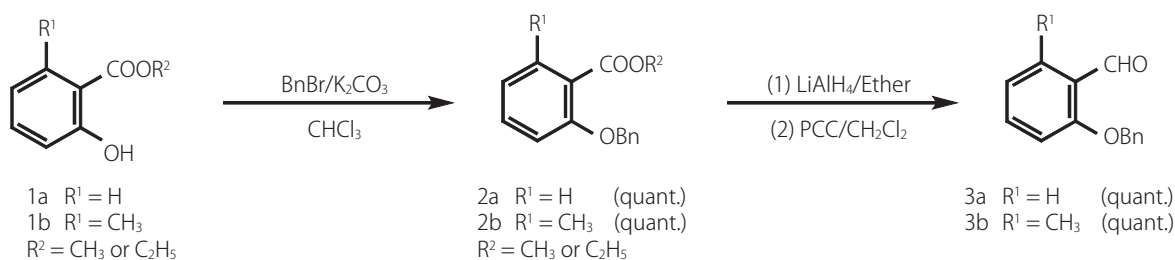
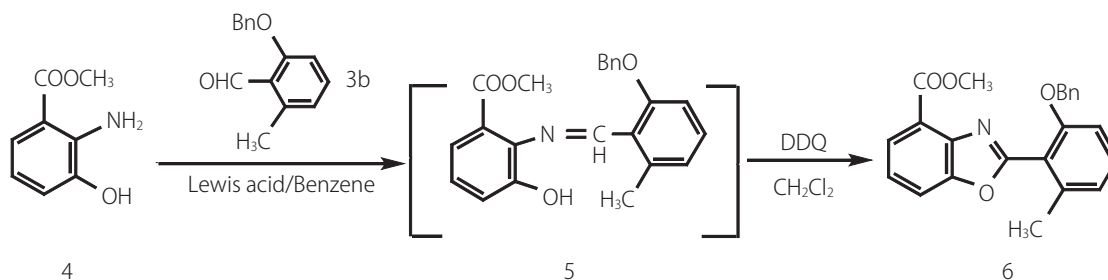


図3：アルデヒド誘導体の合成

表1：Lewis acid存在下におけるDDQによるベンゾオキサゾール合成検討



Entry	Lewis acid (10 % mol)	Yield 6 (%)
1	–	Non
2	AlCl ₃	Non
3	BF ₃ OEt ₂	Non
4	Yb(OTf) ₃	70 %
5	Sc(OTf) ₃	80 %

Diethyl Ether Complex) 存在下での反応 (Entries 2 and 3) では目的のベンゾオキサゾール誘導体 (6) の生成が確認できなかったが、Yb(OTf)₃ (Ytterbium(III) Trifluoromethanesulfonate)、Sc(OTf)₃ (Scandium(III) Trifluoromethanesulfonate) を用いた反応系では、70 %および80 %と比較的高い収率で目的のベンゾオキサゾール誘導体 (6) が得られた (Entries 4 and 5)。

4.2 Darco KB[®] によるベンゾオキサゾール合成検討

Darco KB[®] を用いたベンゾオキサゾール合成は、アルデヒド誘導体 (3b ; 1.20 mmol) とアミノフェノール誘導体 (4 ; 1.20 mmol) をキシレン (5 ml) に溶解し、基質と同重量の Darco

KB[®] を加え、酸素雰囲気下で3~4時間加熱還流した後、セライト濾過により Darco KB[®] を除去し、溶媒を留去することで効率よく目的ベンゾオキサゾール (6) が得られることを確認した。

5. UK-1 および AJ19561 の合成

5.1 UK-1 の合成

UK-1の合成は、Lewis acid触媒として10 % mol Sc(OTf)₃ 存在下、アルデヒド誘導体 (3a) とアミノフェノール (4) からイミン合成を行い、DDQにより酸化的環化反応によりベンゾオキサゾール (7) とした後、エステル部位をLiAlH₄還元、次いでPCC酸化しアルデヒド (8) とした。その後、アミノフェ

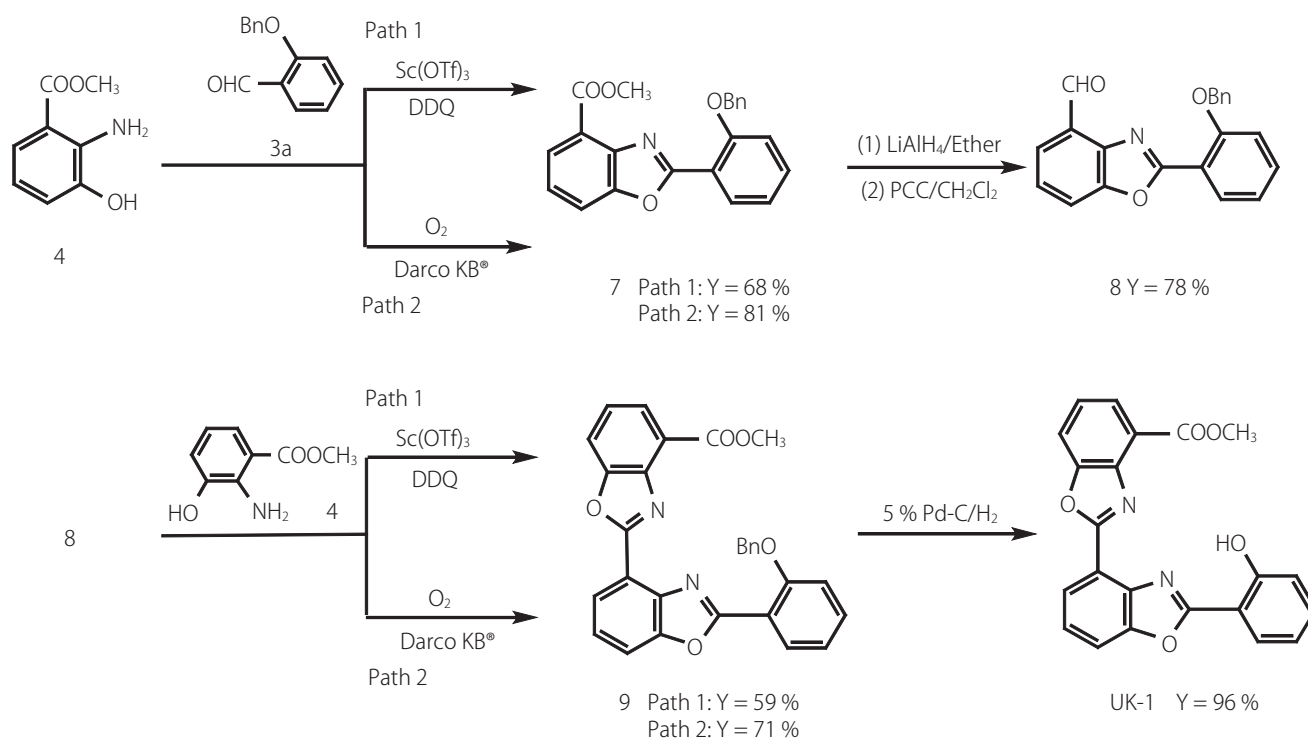


図4：UK-1の合成

ノール (4) を同条件で作用させ、2つのベンゾオキサゾール骨格からなる UK-1 前駆体 (9) を構築し、最後に 5% Pd-C を用いた接触還元条件で脱ベンジル化反応により UK-1 とした。同様に Darco KB[®] による酸化的環化反応により UK-1 とした (図4 : Path 1, Path 2)。

5.2 AJI9561 の合成

UK-1 と同様に、Lewis acid 触媒として 10% mol の Sc(OTf)₃ 存在下 DDQ を作用させベンゾオキサゾール (10)、さらにビスベンゾオキサゾール (12) を合成し、最後に 5% Pd-C を用いた接触還元条件で脱ベンジル化反応、次いで LiOH-H₂O によるエステルの加水分解により脱保護し、目的の AJI9561 を合成した (図5 : Path 1, Path 2)。合成した AJI9561 は NMR および MASS スペクトルが天然物と完全に一致した。今回の改良合成法により、三置換ベンゼンからベンゾオキサゾール合成が大幅に改善され、N-アシル化法で 8 工程 : 約 11% であったが AJI9561 の全合成収率が、DDQ または Darco KB[®] 法により 6 工程 ; 約 30% と大きく改善された。

6. まとめ

以上、本論文では、第 1 報に続き UK-1 および AJI9561 のより簡便で効果的な合成法として DDQ および活性炭素 (Darco KB[®]) を用いた改良合成法について報告した。第 1 報の N-アシル誘導体を経由する方法では、AJI9561 合成に伴う三置換ベンゼン誘導体の縮合反応からのベンゾオキサゾール合成が約 23% 程度と低収率となってしまったが、DDQ または Darco KB[®] を用いることにより対応するベンゾオキサゾールの合成収率が 60% 以上と大幅に改善された。結果的に今回の改良法により、合成工程を短縮すると共に、AJI9561 の全合成収率

については、N-アシル化法で 8 工程 : 約 11% であったものが、DDQ または Darco KB[®] 法により 6 工程 ; 約 30% と大幅に改善することができた。

最後に、本研究が新たな抗がん剤をはじめベンゾオキサゾール構造を有する様々な医薬品の研究開発や高機能性化合物の合成研究の一助となることを期待する。

引用文献

- Chang, J., Zhao, K., and Pan, S. (2002). Synthesis of 2-arylbenzoxazoles via DDQ promoted oxidative cyclization of phenolic Schiff bases—a solution-phase strategy for library synthesis. *Tetrahedron Letters*, Vol. 43, 951-954.
- Kawashita, Y. and Hayashi, M. (2009). Synthesis of heteroaromatic compounds by oxidative aromatization using an activated carbon/molecular oxygen system. *Molecules*, Vol. 14, No. 8, 3073-3093.
- Kawashita, Y., Yanagi, J., Fujii, T., and Hayashi, M. (2009). Mechanistic study of oxidative aromatization using activated carbon-molecular oxygen system in the synthesis of 2-arylbenzoxazoles: Focus on the role of activated carbon. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Vol. 82, No. 4, 482-488.
- Nakamichi, N., Kawabata, H., and Hayashi M. (2003). Oxidative aromatization of 9,10-dihydroanthracenes using molecular oxygen promoted by activated carbon. *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 68, 8272-8273.
- Reynolds, B., DeLuca, M., and Lerwin, S. (1999). The novel bis(benzoxazole)cytotoxic natural product UK-1 is a magnesium ion-dependent DNA binding agent and inhibitor of human topoisomerase II. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,

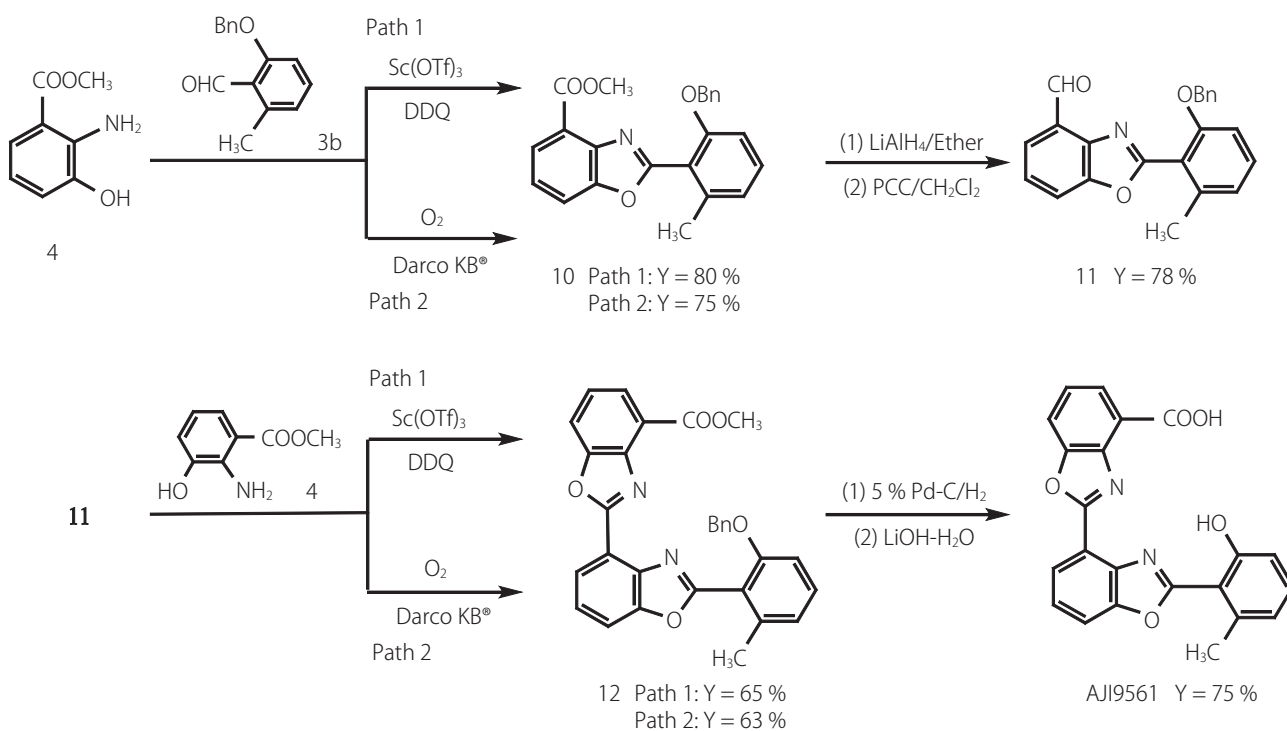


図5 : AJI9561 の合成

Vol. 27, 326-337.

Sato, S., Kajiwara, T., Noguchi, M., Takehana, K., Kobayashi, T., and Tsuji, T. (2001), AJ19561, a new cytotoxic benzoxazole derivative produced by *Streptomyces sp.* *The Japanese Journal of Antibiotics*, Vol. 54, 102-104.

Sasmal, S., Sen, I., Hall, R., and Pal, S. (2015). A first synthesis of bis(benzoxazole) natural products: Nataxazole and AJ19561 via benzoxazole C–H activation. *Synthesis*, Vol. 47, No. 23, 3711-3716.

Srinivasan, N. and Ganesan, A. (2003). Highly efficient lewis acid-catalysed pictet–spengler reactions discovered by parallel screening. *Chemical Communications*. 916-917.

Ueki, M., Ueno, K., Miyadoh, S., Abe, K., Shibata, K., Taniguchi, M., and Oi, S. (1993). UK-1, a novel cytotoxic metabolite from *Streptomyces sp.* 517-02. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. *The Japanese Journal of Antibiotics*, Vol. 46, 1089-1100.

Umemura, K., Aoyama, T., Takeuchi, K., and Iwasaka, T. (2020). Total syntheses of cytotoxin UK-1 and AJ19561. *Studies in Science and Technology*, Vol. 9, No. 1, 51-54.

(受稿：2022年1月20日 受理：2022年2月7日)