

# サイトトキシン UK-1, AJI9561 の全合成研究

## —*N*-アシル誘導体からの分子内環化反応—

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

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

竹内 小晴 (医療創生大学 大学院理工学研究科, r98048@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 syntheses of Cytotoxin UK-1 and AJI9561:

#### Intramolecular cyclization from *N*-acyl derivatives

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

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

Koharu Takeuchi (Graduate School of Science and Engineering, Iryo Sosei University, Japan)

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

#### 要約

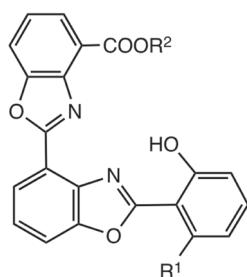
UK-1およびAJI9561は*Streptomyces sp.*より単離されたサイトトキシンである。その構造は2つのベンゾオキサゾール骨格からなる特徴的なもので、マウス細胞株B16、マウス白血病細胞P388、ヒト白血病Tリンパ腫、さらにヒト子宮癌細胞HeLaなどの癌細胞に活性を示すことが報告されている。本論文では*o*-アミノフェノール誘導体とサリチル酸誘導体との選択的な*N*-アシル化反応により対応するアミド誘導体とした後、分子内環化-脱水反応によるベンゾオキサゾール骨格の構築法を用いたUK-1およびAJI9561の全合成について報告する。

#### キーワード

サイトトキシン, UK-1, AJI9561, 抗がん剤, ベンゾオキサゾール

#### 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)。



UK-1: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
AJI9561: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H

図1: サイトトキシンUK-1, AJI9561

これらサイトトキシンは、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おり、事実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などの様々な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; Sommer et al., 200)。

合成研究については2015年にPd (II) 触媒を用いたベンゾ

オキサゾール2-位のC-H部位活性化(カップリング法)による合成が報告されている(Sasmal et al., 2015)。

今回著者等は、新たにより簡便な選択的な*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の合成に成功したので報告する

#### 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')部位とサリチル酸誘導体(B)の主要部位に分けることができる。本論文では、主要部位を必要に応じて別途合成し、選択的な*N*-アシル化反応により対応するアミド誘導体とした後、酸触媒(PPTS: Pyridinium *p*-Toluenesulfonate)を用いた分子内環化-脱水反応によるベンゾオキサゾール骨格の構築を検討することとした(図2)。

#### 3. 主要部位の合成

##### 3.1 主要部位 A, A' の合成

*o*-アミノフェノール(2; 主要部位A, A')の合成は、市販の3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸(1)を出発物質とし、カルボキシル基をメチルエステル化後、亜鉛-塩化カルシウム(Zn-CaCl<sub>2</sub>)条件下でニトロ基の還元を行い*o*-アミノフェノール誘導体(2)とした(Anet and Muchowski, 1960)(図3)。

##### 3.2 主要部位 B の合成

サリチル酸誘導体(4; 主要部位B)の合成は、UK-1では*o*-メトキシ安息香酸(3)へ塩化チオニル(SOCl<sub>2</sub>)を作用させ合成した(図4)。

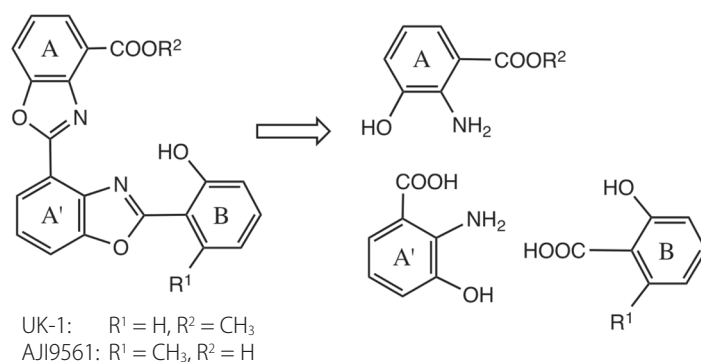


図2：逆合成ルート

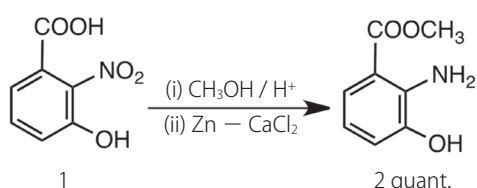


図3：主要部 A, A' の合成

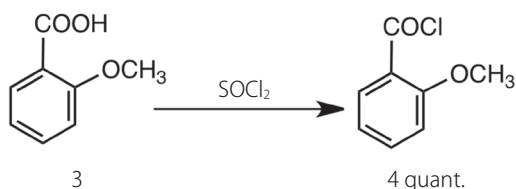


図4：主要部 B の合成

AJI9561 合成に要する三置換ベンゼン誘導体は、アセト酢酸エチル(5)とクロトンアルデヒド(6)から合成した。

図5に示したように、エタノール中ナトリウムエトキシド ( $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ ) 条件下、アセト酢酸エチル (5) とクロトンアルデヒド (6) を Robinson annulation により環状エノン誘導体 (7) とした。次いで酢酸中-臭素を作用させ、臭素化および脱臭素化水素反応 (Path 1) を試みたが、臭素付加体が主生成物となり目的の三置換ベンゼン誘導体 (8) は 10% と低収率であった。そこで臭素化剤として NBS (*N*-Bromosuccinimide) を使用し、クロロホルム中で反応 (Path 2) を行い、三置換ベンゼン (6-メ

チルサリチル酸エチル：(8)) を 86% の収率で合成した。

引き続き、6-メチルサリチル酸エチル (8) の水酸基をベンジル基で保護し (9) とした後、エステル部位の加水分解によりカルボン酸 (10)、さらに塩化チオニルにより酸クロライド (11) へと誘導した。

#### 4. UK-1、AJI9561 の全合成

##### 4.1 *N*-アシル化反応を経由する UK-1 の合成

UK-1 の合成は、先に合成した *o*-アミノフェノール誘導体 (2) へ、サリチル酸から誘導した酸クロライド (12) を塩化メチレン中ピリジン存在下で作用させ、選択的に *N*-アシル体 (13) とした後、トルエン溶媒中、酸触媒 (PPTS: Pyridinium *p*-Toluenesulfonate) 存在下、13 の分子内環化-脱水反応によりベンゾオキサゾール誘導体 (14) とした。次いで、14 のメチルエステル部位を塩基 (LiOH) 存在下加水分解しカルボン酸 (15) へと変換した後、クロロ酢酸エチル ( $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ ) を縮合剤とした *o*-アミノフェノール誘導体 (2) との反応により *N*-アシル体 (16) とした。最後に再度 PPTS 触媒による 16 の分子内環化-脱水反応を行い、化合物 1 から全 8 工程で *O*-Methyl UK-1 を合成した (図 6)。

##### 4.2 *N*-アシル体を用いた AJI9561 の合成

UK-1 の合成に成功したことから、同様のルートでの AJI9561 の合成を検討した。

初めに *o*-アミノフェノール誘導体 (2) へ、別途合成した酸クロライド (11) を作用させ、*N*-アシル化体 (17) の合成を試

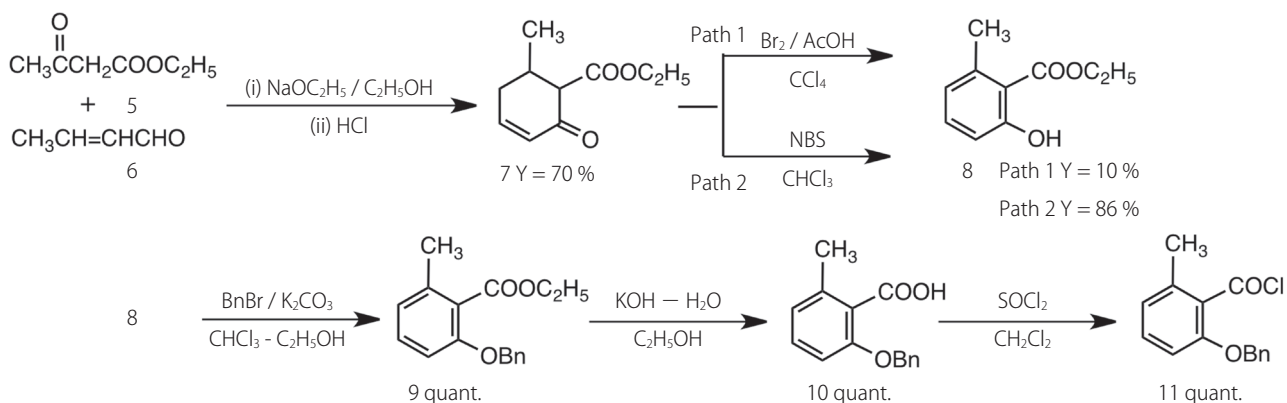


図5：三置換ベンゼン誘導体の合成

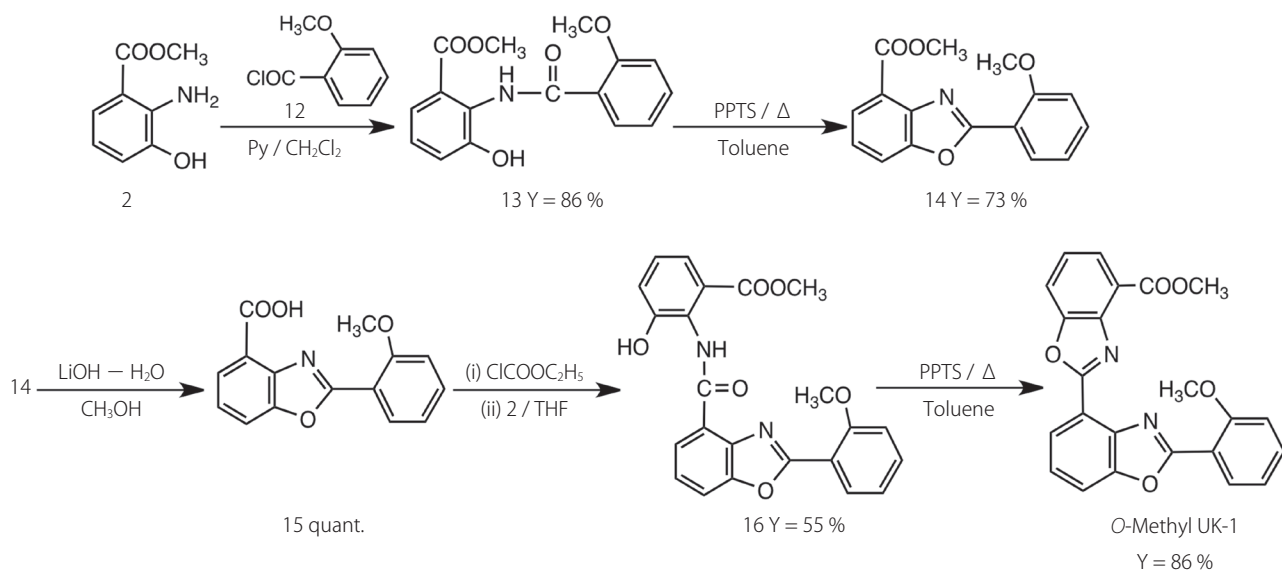


図6：UK-1の合成

みたが、目的の17は38%であった。収率の改善を目的として反応条件を検討しつつ、クロロギ酸エチル (ClCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) や DCC (Dicyclohexyl carbodiimide)、CDI (Carbonyldiimidazole) などの各種縮合剤を用いるカルボン酸 (10) との縮合反応によるアミド17の合成を試みたが、どれも低収率であった。

そこで、先に得られたアミド誘導体 (17) を PPTS 触媒による分子内環化-脱水反応によりベンゾオキサゾール (18) とし、エステル部位を加水分解しカルボン酸 (19) へ、クロロギ酸エチル (ClCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) を用いた2とのN-アシル化反応により (20) とし、再度 PPTS 触媒による分子内環化-脱水反応を行い

AJI9561 保護体 (21) へと誘導した。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-H<sub>2</sub>Oによる加水分解により脱保護し、目的のAJI9561を合成した。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(図7)。

## 5. まとめ

本研究では、選択的なN-アシル化反応により対応するアミド誘導体とした後、酸触媒 (PPTS) による分子内環化-脱水反応によりベンゾオキサゾール環を構築するルートでUK-1および

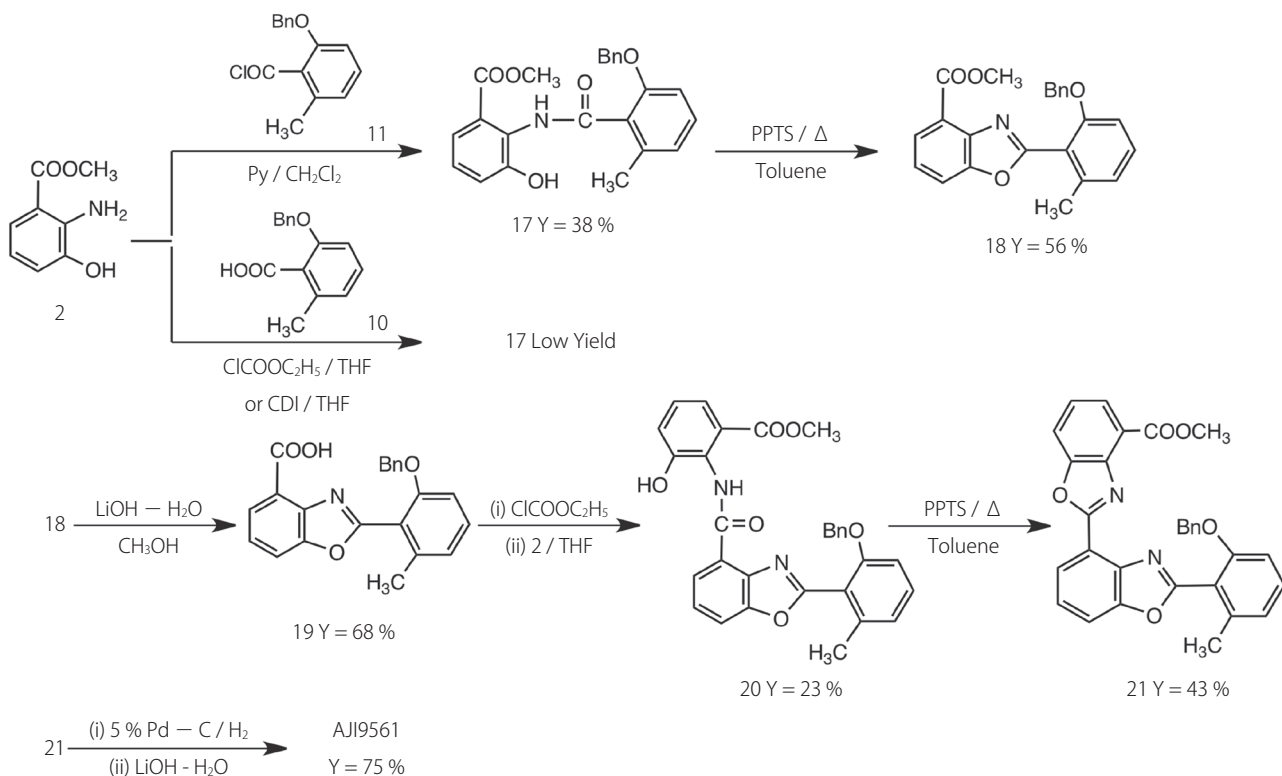


図7：AJI9561の合成

---

びAJI9561の合成について報告した。UK-1については、*N*-アシル化反応によるアミド合成により比較的高い収率で目的物を合成した。一方、AJI9561については、立体的な影響が大きい三置換ベンゼン誘導体どうしの*N*-アシル化反応となり、結果的に大きく収率を下げることになってしまい、今後の検討課題である。

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生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

- Anet, F. and Muchowski, J. (1960). Lithium aluminum hydride reduction of sterically hindered aromatic nitro compounds. *Canadian Journal of Chemistry*, Vol. 38, No. 12, 2526-2528.
- 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*, Vol. 27, 326-337.
- Sasmal, S., Sen, I., Hall, R., and Pal, S. (2015). A first synthesis of bis (benzoxazole) natural products: Nataxazole and AJI9561 via benzoxazole C-H activation. *Synthesis*, Vol. 47, No. 23, 3711-3716.
- Sato, S., Kajiwar, T., Noguchi, M., Takehana, K., Kobayashi, T., and Tsuji, T. (2001). AJI9561, a new cytotoxic benzoxazole derivative produced by *Streptomyces sp.* *The Japanese Journal of Antibiotics*, Vol. 54, 102-104.
- Sommer, P., Almeida, R., Schneider, K., Beil, W., Süßmuth, R., and Fiedler, H. (2008). Nataxazole, a new benzoxazole derivative with antitumor activity produced by *Streptomyces sp.* Tü 6176. *The Journal of Antibiotics*, Vol. 61, No. 11, 683-686.
- 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.

(受稿：2020年3月4日 受理：2020年3月21日)