

# 論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成 10 年進学

氏名 栗山 互

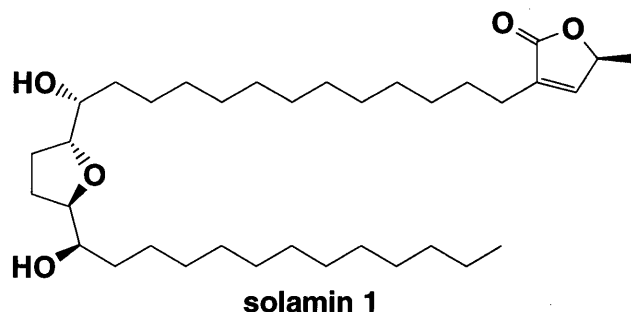
指導教官 北原 武

## 顕著な生理活性を有する複素環化合物の合成研究

天然から得られる物質には、さまざまな活性を持つものがあり、我々はその恩恵を受けて生活している。しかしながら活性そのものは極めて強力であっても発現の選択性に問題があれば化合物としての有用性はなくなってしまう。また、分子の形状による生体への吸収の問題、生合成経路からの供給量の問題など、実際に化合物を利用するまでには、多くの問題を乗り越えなければならない。

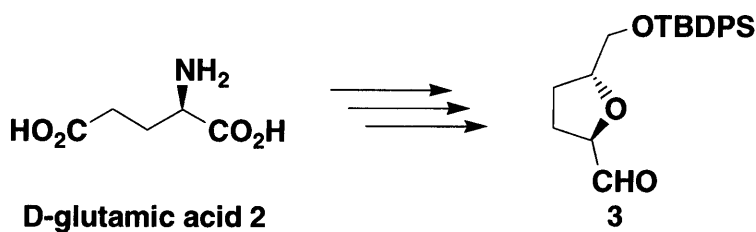
我々は、合成的な手法を用い、これらの問題点を解決できないかと考え、以下のような研究を行った。

- 1) バンレイシ科植物から単離されたアセトゲニンのひとつ、solamin の合成研究 <sup>1)</sup>

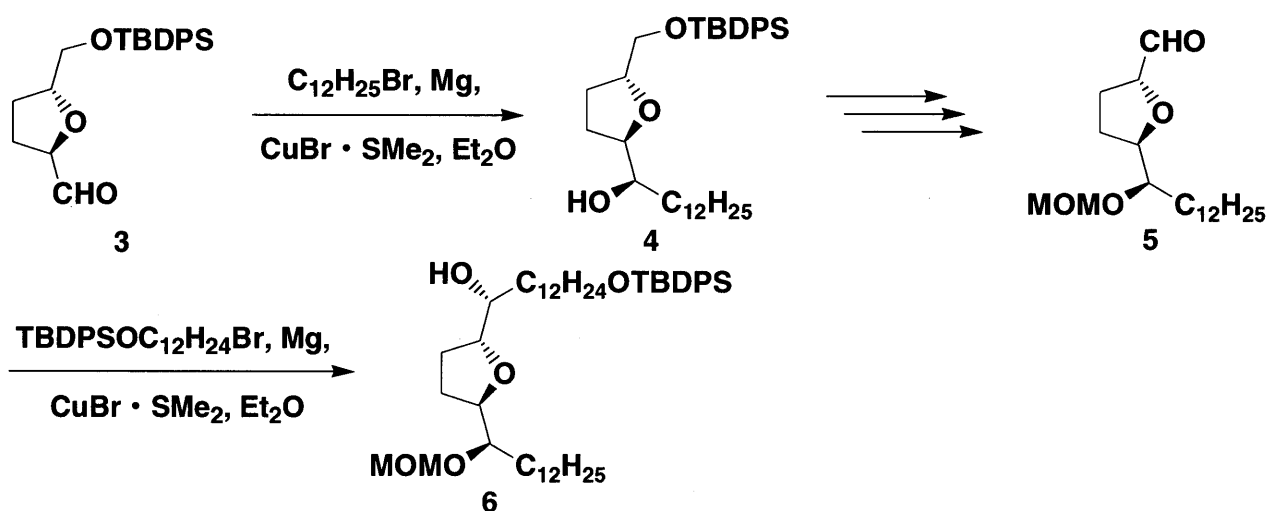


バンレイシ科植物からは現在までに数多くの solamin<sup>2)</sup>類似構造をもつアセトゲニンが単離されてきており、抗腫瘍をはじめとし、さまざまな領域に広がる活性を持つことが知られている。合成についても多くの報告があるが、筆者は不斉点の構築において、1つずつ順次導入し、さらに末端のラクトンユニットを直接導入するこ

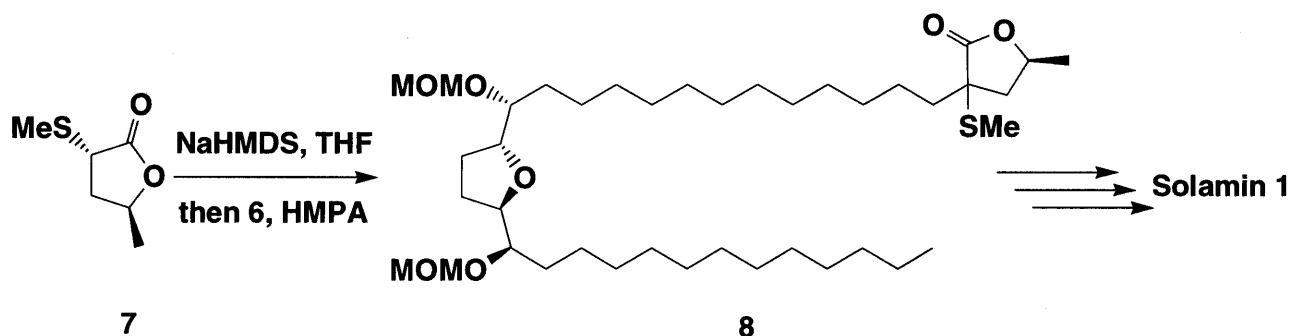
とで、さまざまな異性体や誘導体を合成できる可能性をもつルートを開発した。また、本合成ルートは他のアセトゲニンについても応用可能であると考えている。



D-グルタミン酸 **2** より導かれる既知のアルデヒド **3**<sup>3)</sup> を出発原料としこのものに対して、順次 2 度のキレート効果を利用したグリニャール反応を行うことで、ラクトン部位を除いたテトラヒドロフラン環部分のコアユニットを構築した。

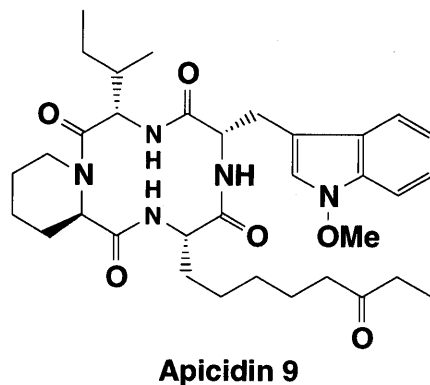


ラクトンユニットは、3-オキソブタン酸エステルをパン酵母によって不斉還元して得られる (*S*)-3-ヒドロキシブタン酸エステルより合成し、二重結合の等価体としてメチルチオ基を導入した。**6** は 3 工程を経てヨウ化物へと導き、これら 2 つのユニットを、ナトリウムヘキサメチルジシラジドを塩基として用いることで高収率でカップリングさせることに成功した。



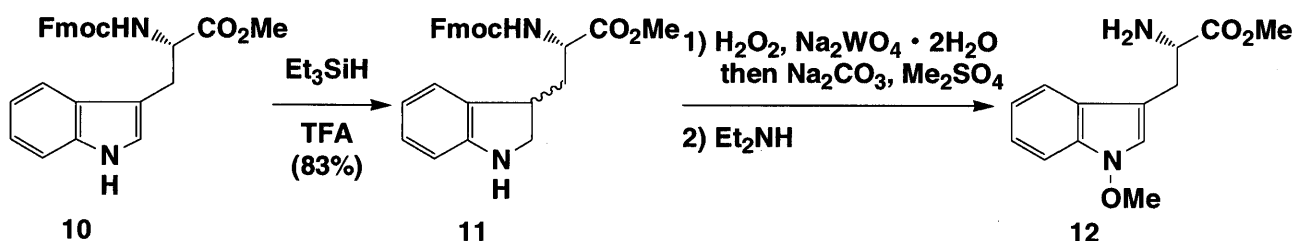
**8** から 3 工程を経て、solamin **1** へと導いた。今後本合成ルートの応用性を確認していく予定である。

2) ヒストンデアセチラーゼ阻害活性を持つ環状テトラペプチド Apicidin 及びその

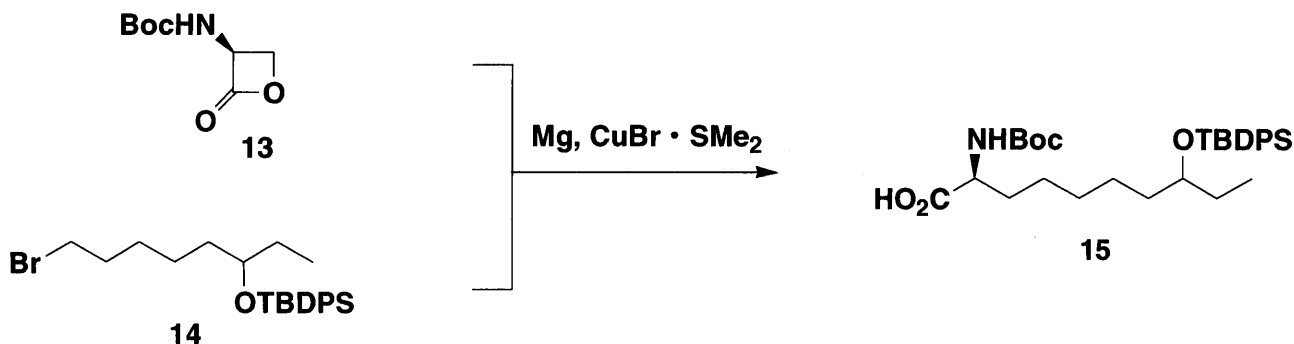


ヒストンデアセチラーゼ活性を持つ環状テトラペプチドはこれまでも知られているが、Apicidin 9<sup>5)</sup>にはそれらの持つケトデカン酸末端のエポキシドを欠くのが特徴である。通常活性はそのエポキシドの部分に酵素が不可逆的に結合することで発現すると考えられている。エポキシドを欠くことにより酵素との可逆的な結合が示唆される本化合物は薬剤としての可能性が考えられ、原虫類のヒストンデアセチラーゼ阻害活性が報告されている本化合物を化学的に修飾することで、哺乳動物との間で選択性を出せばマラリアなどの治療薬としての効果が期待できる。

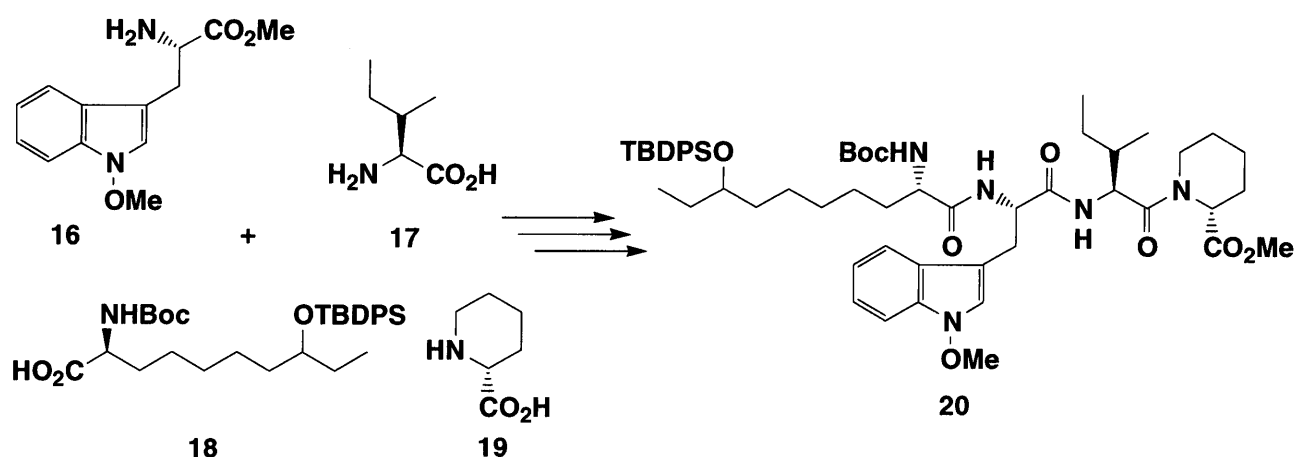
環状テトラペプチドの合成の際には、環化部位の選定によっては目的とするものがまったく得られないことがある。本合成では単離文献に記載された、アミド水素とカルボニル基との水素結合の状態を参考にし、ピペコリン酸と、アミノデカン酸誘導体との間で切断し、この部分で環化反応を行うこととした。インドール環の窒素上の水素がメトキシ基で置換されたトリプトファン誘導体は、ジヒドロトリプトファン誘導体を酸化することで得た。



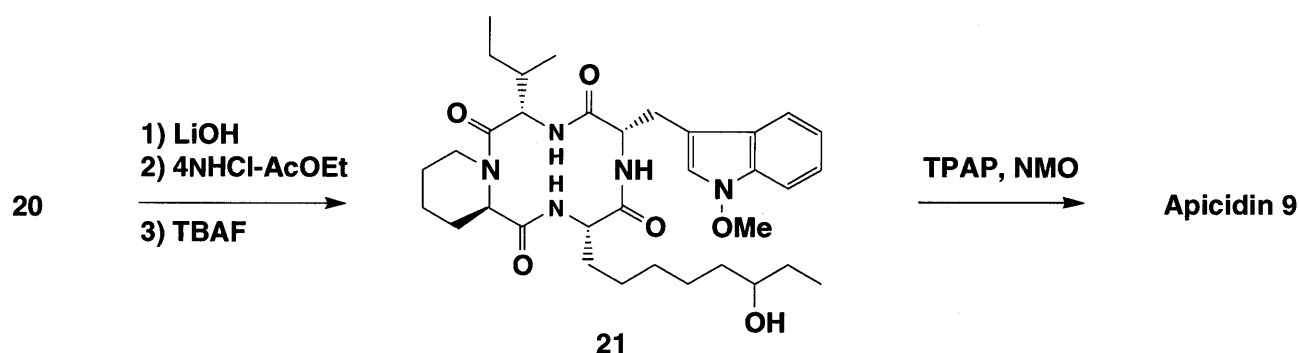
アミノデカン酸誘導体については、セリンのキラリティーを利用することとし、セリンから誘導されるβ-ラクトンと、対応する臭化物との Grignard 反応により合成した。



得られた上記アミノ酸及び、イソロイシン、ピペコリン酸をカップリングさせることにより、環化前駆体となる鎖状テトラペプチドを得た。



得られた **20** のメチルエステル部分を加水分解し、*tert*-ブチルオキシカルボニル基を酸処理により除去した後、高希釈条件下、ペンタフルオロフェニルジフェニルホスフィネートを縮合剤として用いることで、環化体を得た。さらにシリル保護基を脱保護することでアルコール体 **21** を得た。



得られた **21** を TPAP を用いて酸化することにより、天然体の apicidin **9** を得ることができた。

現在、アミノデカン酸ユニットを化学的に修飾した apicidin 誘導体についても合成研究を行っている。

## References

- 1) Kuriyama, W.; Ishigami, K.; Kitahara, T. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 981.
- 2) Mynt, S. H.; Cortes, D.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Lebceuf, M.; Cave, A.; Cotte, J.; Quero, A.-M. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3335.
- 3) Koert, U.; Stein, M.; Wanger, H. *Liebigs Ann.*, **1995**, 1415.
- 4) Kuriyama, W.; Kitahara, T. *Heterocycles*, **2001**, *51*, in press.
- 5) Singh, S. B.; Zink, D. L.; Polishook, J. D.; Dombrowski, A. W.; Darkin-Rattray, S. J.; Schmatz, D. M.; Goetz, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8077.