

## 論文の内容の要旨

論文題目           ピロネチン類の合成と活性に関する研究

氏 名           渡 辺 広 幸

ピロネチン **1** は 1993 年にストレプトミセス属の放線菌代謝産物として発見された化合物である (図-1)。後に単離されたデメチル体 **2** とともに植物の生長抑制活性を有する他、免疫抑制活性の報告もなされている。1998 年になると理研のグループが **1** 及び **2** の抗癌活性を報告した。この活性は微小管の重合阻害に基づくものである。従来知られている微小管重合阻害剤は複雑な骨格のテルペンやアルカロイド類で、天然物からの僅かな供給に頼っている現状である。従ってポリケチド由来のピロネチンは注目すべき骨格と生物活性を兼ね備えた新規リード化合物として期待できよう。所が比較的 low molecular weight であるにも関わらず、4 連続を含む 6 箇所の不斉中心を持つ骨格が起因して効率良い全合成経路は達成されていなかった。そこで著者はまず、ピロネチン類の効率的な全合成経路を開拓するとともに、それを基盤とする誘導体合成ならびに構造活性相関、更にはこれらの化学を応用した生理機能の解析を目的として以下の研究を展開した。

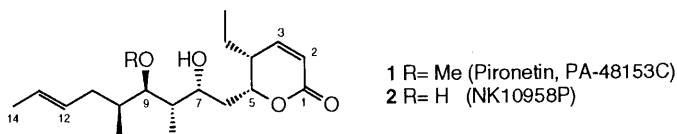


図-1 ピロネチンの構造

合成計画では C6-C7 位で切断してラクトン部の C1-C6 単位と側鎖部の C7-C14 単位に二分し、両者を連結する収斂的経路を選択した。C1-C6 単位は香月-Sharpless 反応により容易に得られる既知エポキシド **3** から調製した(図-2)。**3** を安息香酸エステル **4** とした後、ルイス酸存在下に保護プロパルギルアルコール **5** から導かれるアルキニルアラナートによりエポキシドを開環して **6** を得た。この反応は位置選択的であったが、更にアラナートが反応した副生物がかなり生ずるため収率は上がらなかった。しかし続く三重結合の還元とエポキシド形成は円滑に進行して、非常に短工程で必要とする C1-C6 単位 **7** を得た。

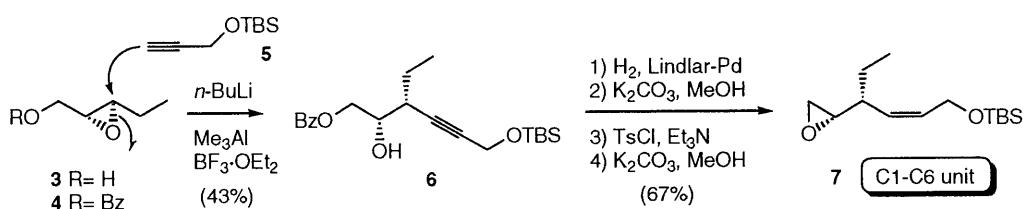


図-2 C1-C6 単位の調製 (6 段階、29%)

問題は 4 連続不斉中心を含む C7-C14 単位の合成であったが、立体化学の制御能力が高い環状化合物を利用することとした。ピロネチンの C8-C10 位に相当する立体を制御した後に開環すればラクトン環側鎖の連続不斉中心を効率良く導入できるという考えである。

出発原料にはビスシクロ化合物 **8** を用いた(図-3)。**8** は著者らの研究室で開発された高光学純度で調製容易な光学活性原料であり、他の天然物合成でその有用性が示されてきた化合物である。まず **8** の水酸基を保護してメチル化を行うと、期待通り一方的に  $\alpha$ -メチル体が得られた。ケトンの選択的還元は L-セレクトリドにより達成され、求める  $\alpha$  体を 13 : 1 の比率で得た。一方水素化ホウ素ナトリウムを還元剤に用いると選択性が逆転し、約 1 : 4 の比率で  $\beta$  体が優先した。メチルエーテルとして保護基を除去した所、これらの異性体の分離が可能となり、純粋な **9** を得ることができた。立体化学については 6 員環が異常な立体配座をとっているらしく、核磁気共鳴スペクトルでの決定が困難であったが、**9** に対応するジオール体の X 線結晶解析により **9** が正しい立体配置を持つことが判明した。

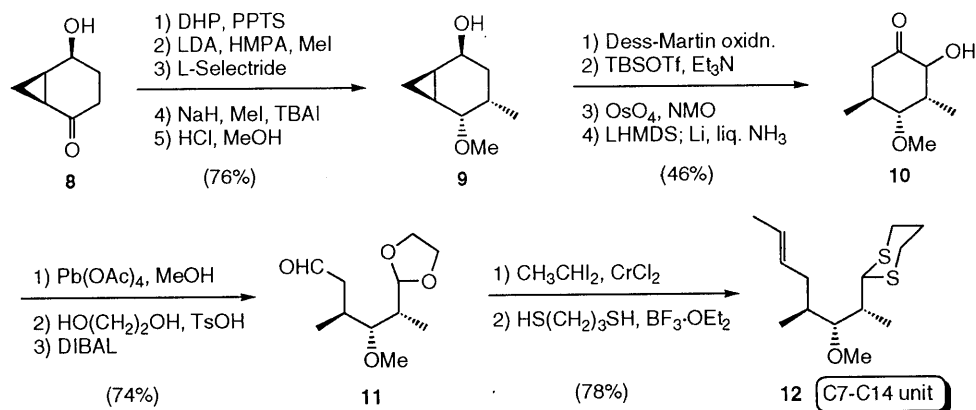


図-3 C7-C14 単位の調製 (14 段階、20%)

酸化後、シリルエノールエーテル経由で水酸基を導入し、塩基存在下に Birch 還元して環状ケトール **10** を得た。その後 2 段階でアセタールアルデヒド **11** へ導き、高井反応で選択的に (*E*)-オレフィンを導入、次いでチオアセタール交換により C7-C14 単位に相当するジチアン **12** を得た。

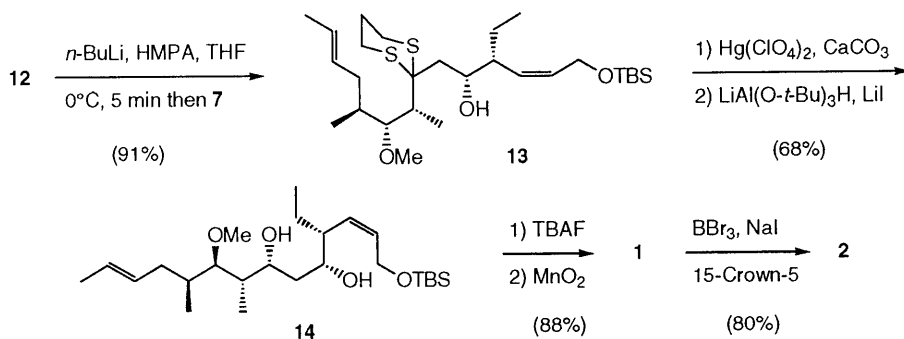


図-4 カップリング反応とピロネチン合成 (全 19 段階、13%)

鍵反応となる 2 つの単位の結合は当初全く進行しなかった(図-4)。関連類縁体を別途調製するなどしてこのタイプのジチアンとエポキシドのカップリング反応を詳細に検討した結果、ジチアンのアニオンの発生には高温が必要であり、かつその温度ではアニオンは短命であるという特殊な性質を明らかにした。即ち、塩基として *n*-BuLi を **12** に対して 0°C、5 分という条件で作用させてアニオンを形成後、直ちに **7** を加える方法により効率良く **13** を得ることに成功し

た。チオアセタールの加水分解後、得られたカルボニル基をヨウ化リチウムのキレート効果を利用する手法で望む立体に還元して **14** を得た。最後に脱保護後二酸化マンガンにより一挙に  $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン環の形成を達成して **1** の光学活性体の全合成に成功した。更にこれまで合成の報告がなかった **2** への変換を脱メチル化により達成した。この収斂的な全合成法は、ほぼ同時期に報告されたいくつかの合成法よりも短工程で総収率も非常に高いものである。

効率良い合成経路が確立されて大量供給が可能となったため、次に各種誘導体合成と構造活性相関の研究を行った。またピロネチンの新規微小管重合阻害剤としての可能性に期待し、プローブ合成を通じて機能解析に貢献したいと考えた。なお活性試験は理研のグループによりなされた。

検討の結果、ピロネチンは活性発現のための最小構造であることが明らかとなった。即ち、ラクトン環、水酸基の立体、側鎖の構造などに関する誘導体は全て天然型に対して低活性となった。より有用な誘導体を見出すには至らなかったが、ラクトン環二重結合及び7位水酸基の立体化学が特に活性に重要であることを明らかにした。

次に結合部位の決定で最近しばしば用いられているビオチン化プローブの合成を行った。この合成では先に行った構造活性相関の知見を基に C7-アシル誘導体としてビオチン化プローブ **15** を調製した(図-5)。活性試験の結果、ピロネチンは微小管タンパク質に直接特異的に結合して活性を発現していることを明らかにした。

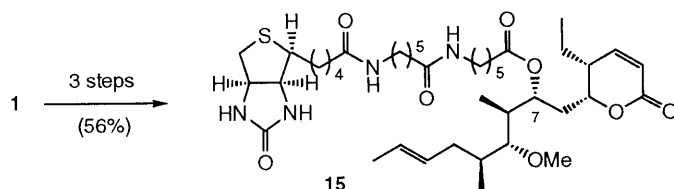


図-5 ピロネチン-ビオチンプローブの合成

以上のように本研究により興味ある天然物、ピロネチンの効率的全合成経路が確立された。更に各種関連誘導体の合成やプローブ合成を通じて活性中心と思われる部位を特定し、その機能解析の研究に貢献することができた。