

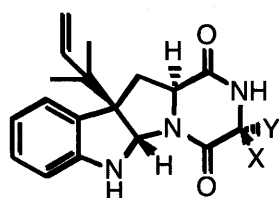
論文の要旨

応用生命化学専攻
平成12年度博士課程進学
氏名 松村 宏治
指導教官名 北原 武

論文題目 分化・誘導に関わる生物活性天然物の合成研究

天然より得られる化合物の中には、極微量で効果が発現するものが多いが、単離される量もまた微量であることが多い。時には環境の変化などにより生産しなくなることもある。そのような生物活性天然物の構造決定や、活性試験には有機化学的手法を用いた全合成が有効であることが多い。筆者は分化・誘導に関わる天然物に関し、有機化学的手法を用いて、全合成による構造の確認や誘導体の合成による活性試験へのサンプル供給などを行ったので以下に述べる。

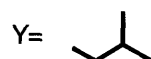
1. 植物生長調節作用を有する brevicompanine の合成研究¹⁾



1 (brevicompanine A) X= H



2 (brevicompanine B) X= H



3 X=



Y= H

4 X=



Y= H

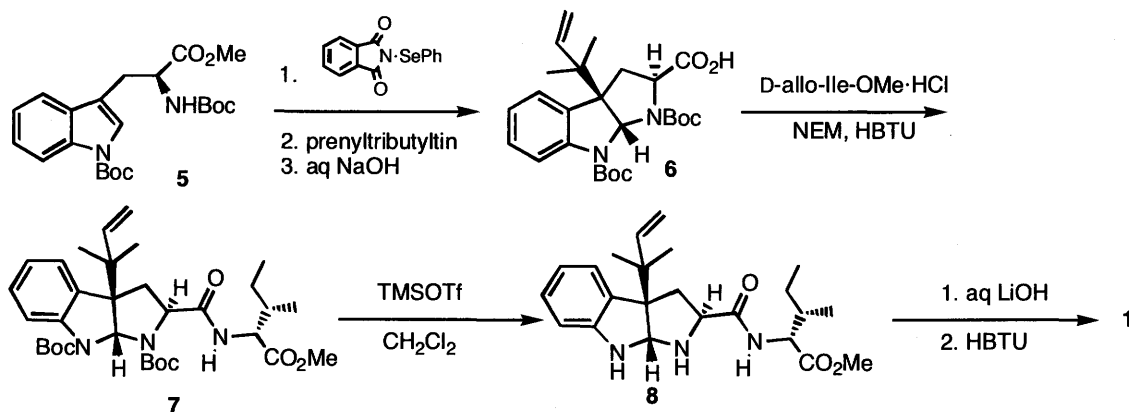
brevicompanine A (**1**)及び B (**2**)²⁾ は1998年鳥取大学の木村らにより *Penicillium brevicompactum* の培養液から単離構造決定されたアルカロイドである。構造上の特徴としてトリプトファン由来のピロロ[2,3-*b*]インドール骨格及び、D-アミノ酸由来のジケトピペラジン環を含むことが挙げられる。

これらは植物生長調節作用を有し、レタス芽生えの胚軸伸長抑制と共に根の伸長作用が確認されたが、イネについては全く活性が確認できなかった。

以上の点を踏まえ、D-アミノ酸を含む構造とレタスとイネに見られる活性の違いの相関を調べるため、またピロロ[2,3-*b*]インドール骨格形成についても合成のターゲットとしてふさわしいと考え Brevicompanine A **1**、B **2** 及びその類縁体 **3**、**4** の合成に着手した。

Brevicompanine 類の共通合成中間体である L-トリプトファン誘導体 **6** は文献³⁾に従い、下に示すように合成した。

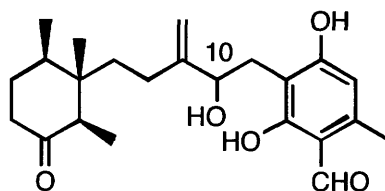
このカルボン酸 **6** と別途調製した D-アロ-イソロイシンメチルエステル塩酸塩との縮合、脱保護、環化を経て Brevicompanine A **1** を合成することに成功した。同様に **2**、**3**、**4** を合成した。



2. 癌細胞転移抑制物質の合成研究

癌の最も恐ろしい性質は転移である。悪性度の高い癌細胞は原発巣から遊走により離脱し、隣接器官やリンパ節、血管へと浸潤し遠隔地にて転移巣を形成する。このいずれの段階においても癌細胞の遊走は癌転移に重要な役割を果たしていると考えられている。それゆえ、癌細胞の遊走を阻害する物質は、新しい転移抑制剤の開発に有用であると考えられる。このような考えのもと慶応大学の井本らにより、ヒト食道癌 EC17 細胞を用いた傷つけアッセイを指標に単離された化合物の中から moverastin 及び migrastatin の 2 つの化合物について合成研究を行ったので以下に述べる。

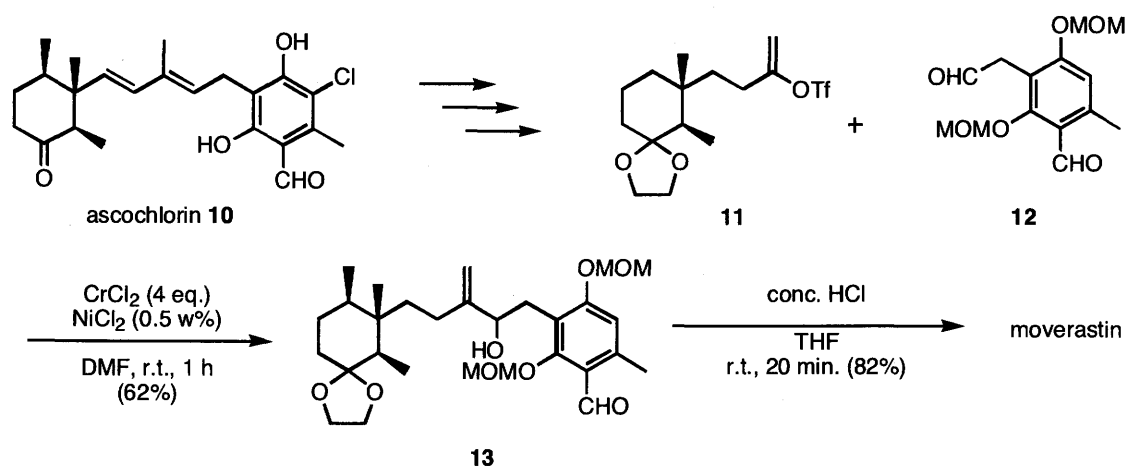
2-1. moverastin の合成による構造の決定



moverastin **9**

moverastin は *Aspergillus* sp. F7720 株の培養液より単離された遊走阻害物質である。その平面構造は NMR などの各種分光学的手法を用いて上記のように決定された。しかし立体構造に関してはおもに $^1\text{H-NMR}$ から C-10 位の水酸基に関する 2 つの立体異性体の混合物である可能性が示唆されたが両異性体の分離は不可能であった。この立体化学の確認と、両異性体の分離及び活性評価を行うべく合成研究を行った。

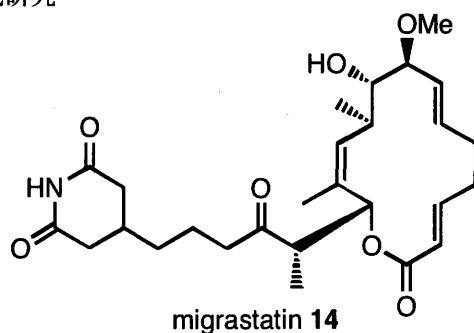
左側の不斉を有するシクロヘキサノン部分は、同様の骨格をもつ ascochlorin を出発原料として合成することとした。位置選択的なオゾン分解を経て得られるエノールトリフラート **11** とジアルデヒド **12** を野崎-檜山-岸反応により連結し、脱保護を行うことで目的物である moverastin を得ることに成功した。



また中間体 **13** を MTPA エステル化することで、10 位の両ジアステレオマーが HPLC にて分離可能となり、分取後 MTPA エステル及び保護基を除去することで、10 位の立体が単一の moverastin をそれぞれ合成し、天然物がジアステレオマーの混合物であることを証明できた。また楠見らによる改良 Mosher 法により両ジアステレオマーの立体配置を決定することができた。

さらに分離した (10*S*)-moverastin 及び (10*R*)-moverastin を活性試験に供し、10*S* 体が 10*R* 体より強い活性をもつことがわかった。

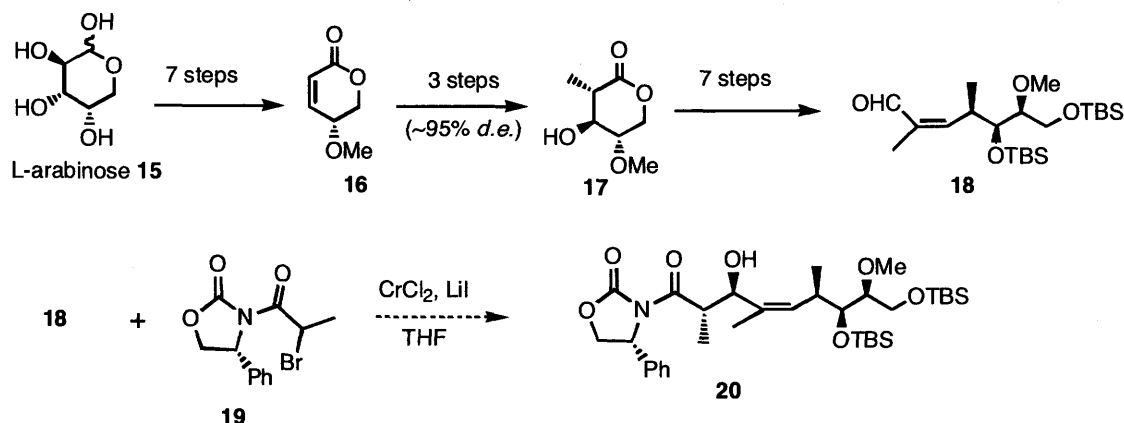
2-2. migrastatin の合成研究



migrastatin⁴⁾は、*Streptomyces* sp. MK929-43F1 より単離され X 線結晶構造解析により絶対立体配置を含めて構造決定された大環状ラクトン化合物である。癌細胞遊走阻害活性のほか、ビンブラスチンの細胞死を増強するなどの活性⁵⁾が報告されている。

このものは 14 員環のマクロラクトン環と末端にグルタルイミド環をもつ側鎖で構成されており、5 つの不斉点と 3 つの不飽和結合を有する。また、全ての不斉点が 3 置換 Z オレフィンを含んで連続して存在しその構築が鍵となる。

筆者は L-アラビノースより 6 工程で得られる不飽和ラクトン **16** に対し立体選択的にエポキシ化、還元、メチル化を行い、連続する 3 つの不斉中心の構築に成功し **17** を得た。現在 **17** より 7 工程で得られるアルデヒド **18** と **19** との Reformatsky 型反応の検討を行っているところであり、**20** が得られた際は左右にアルキル鎖を延長し、環化させることで目的物である **14** が得られると考えている。



3. まとめ

以上筆者は、分化・誘導に関する天然物を有機化学的手法を用い研究を行った結果、1 章では植物生長調節作用を有する brevicompanine 類の全合成を行い、提出構造に誤りのないことを証明した。2 章では癌細胞遊走阻害活性をもつ天然物について研究を行い、moverastin については、合成により本化合物がジアステレオマーの混合物であることを確認できた。また両ジアステレオマーを分離し活性試験を行うことで 10S 体が 10R 体より強い活性をもつことがわかった。また、migrastatin については、連続する 3 つの不斉中心の構築に成功し **18** を得た、全合成の達成に向けて研究を行う予定である。

reference

- 1) K. Matsumura and T. Kitahara, *Heterocycles*, **2001**, 54, 727
- 2) M. Kusano, G. Sotoma, H. Koshino, J. Uzawa, M. Chijimatsu, S. Fujioka, T. Kawano and Y. Kimura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2823.
- 3) S. P. Maraden, K. M. Depew and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11143 and cited therein, D. Crich, *ibid.*, **1999**, 121, 11953.
- 4) K. Nakae, Y. Yoshimoto, T. Sawa, Y. Homma, M. Hamada and M. Imoto, *J. Antibiot.*, **2000**, 53, 1130.
- 5) 竹本靖、井本正哉 日本農芸化学会関東支部 2002 年度支部大会講演要旨集 p.1