

論文内容の要旨

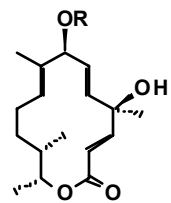
応用生命化学専攻
平成 13 年度 博士課程進学
氏名 高橋 竜久
指導教官名 北原 武

論文題目 生理活性マクロライド類の合成研究

天然より得られるマクロライド（大環状ラクトン）化合物の中には、顕著な生理活性を示す物質が数多く存在するが、一般に試料の供給がごくわずかであるため、有機合成による効率的な供給が必要である場合が多い。筆者は癌細胞のアポトーシス誘導活性を有するマクロライド化合物およびその類縁体の合成法を開発し、活性試験へサンプル提供することを目的として本研究を行った。

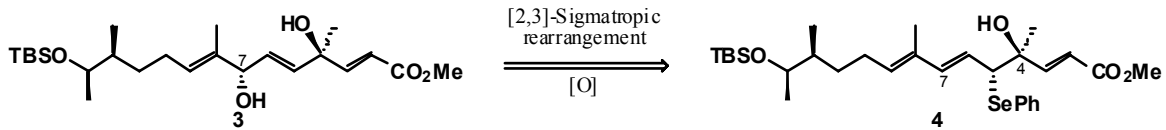
1. Cineromycin B の全合成研究

Cineromycin B (**1**)¹⁻³ および Albocycline (**2**)^{4,5} はそれぞれ異なる種々の *Streptomyces* 株から単離され、黄色ブドウ球菌および枯草菌などのグラム陽性菌に対する抗菌作用を持つことが、古くから知られていた化合物である^{1,4,6}。また、ヒトのプロリルエンドペプチダーゼ阻害作用も知られているが、**2** がそれぞれに比較的高活性を示すのに対して **1** の活性は弱く、他の顕著な活性も知られていなかった。ところが最近未報告ではあるが、堀之内、吉田らにより、**1** が癌細胞のアポトーシスを誘導するという興味深い活性が見出されている。このため、癌の治療薬およびそのリード化合物として期待されるが、**1** の合成例は未だ報告されていない。筆者はこの構造および活性に興味を持ち、類縁体を含めた全合成研究を行った。

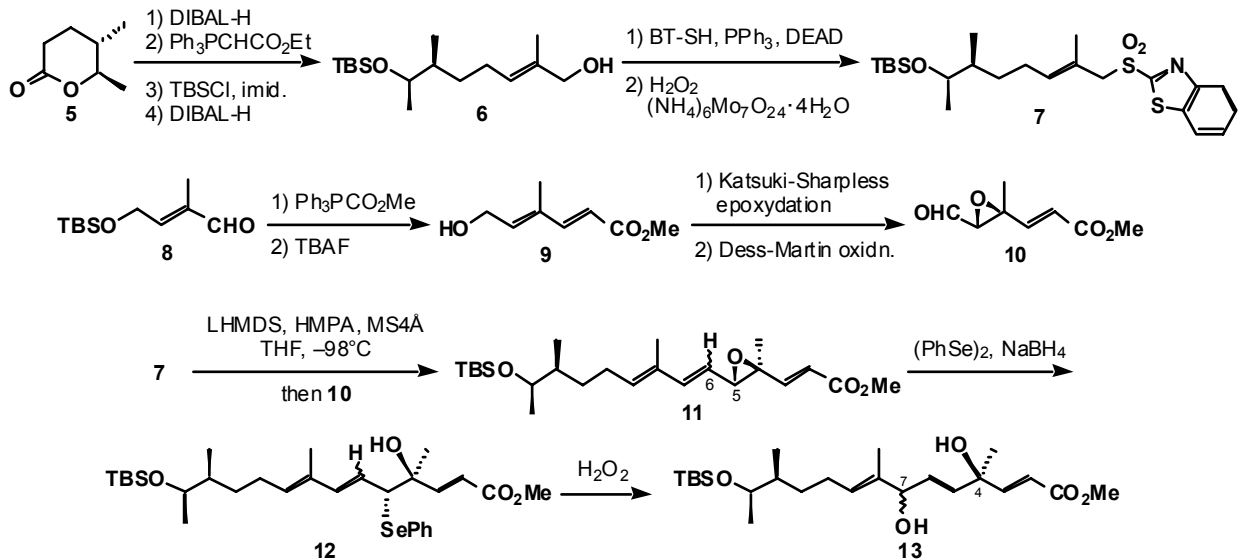


R = H: Cineromycin B (**1**)
R = Me: Albocycline (**2**)

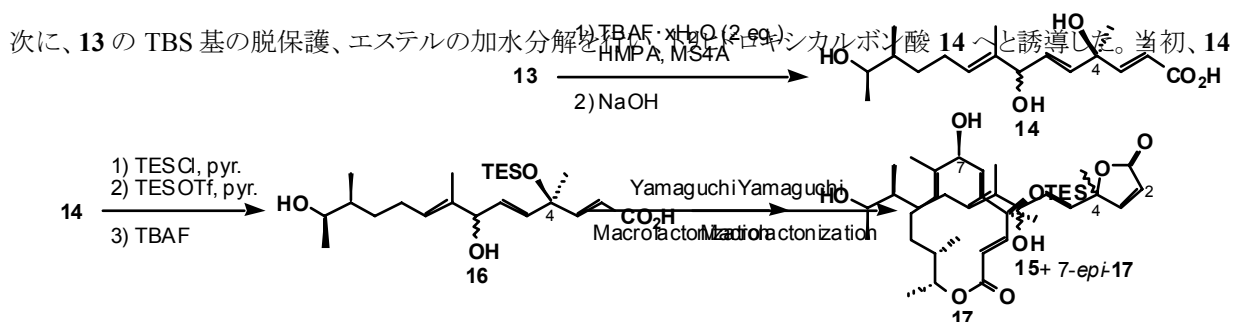
Cineromycin B (**1**) を合成するにあたっての最大の難関は、4、7 位の不斉ジアリルアルコールの構築である。これら水酸基は容易に脱離や異性化を起こすことが予想されることから、その合成には温和かつ、酸処理を含まない条件が必要となる。そこで筆者は本全合成の鍵反応として、セレニドの酸化的[2,3]-シグマトロピー転位を用いることにした。



実際の合成についてであるが、まず、出発原料である既知化合物 **5** を DIBAL-H 還元により対応するラクトールとし、Wittig 反応を行った後、水酸基の保護、エステルの還元を行ってアリルアルコール **6** を得た。**6** を光延条件でスルフィドとした後、モリブデン触媒存在下、過酸化水素で酸化してスルホン **7** を合成した。次に、既知のアルデヒド **8** の Wittig 反応を行い、TBS 基を除去して共役アリルアルコール **9** を得た。**9** の香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応を不斉収率 93%にて行った後、Dess-Martin 試薬で処理してエポキシアルデヒド **10** を合成した。**7** は **5** から 6 工程 74%、**10** は **8** から 4 工程 67%と、それぞれ優れた収率で合成することができた。

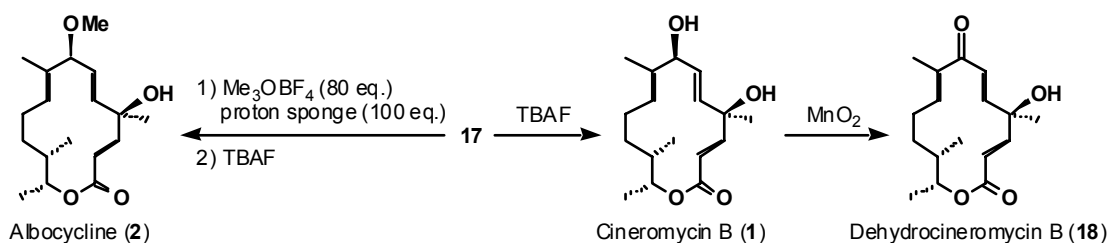


続いて **7** と **10** の Julia カップリングを行ったが、通常の方法は乏しい収率および *EZ* 選択性でしか **11** が得られなかった。しかし、反応温度、溶媒、添加剤について詳細な検討を行った結果、HMPA および MS4A 存在下、 -98°C で反応を行えば 6 位のオレフィンが *E/Z*=70:30 の選択性でカップリング体を合成できることが分かった。**11** とセレン試薬との反応は求核攻撃が 5 位で選択的に起こり、セレニド **12** を得た。**12** を過酸化水素で処理したところ、期待した通りに[2,3]-シグマトロピー転位が起こり、4 位と 7 位に選択的に水酸基を導入した化合物 **13** を合成することができた。収率は **7** から 3 工程で 52%であった。



の大環状ラクトン化反応を行うことにより、Cineromycin B (**1**) の合成を完了する予定であったが、得られたのは 2 位のオレフィンが異性化して γ -ラクトンを形成した化合物 **15** であった。この異性化には 4 位の 3 級水酸基が関与しているものと考え、これを保護してから再び環化反応を行った。保護基には TES を用い、3 段階で **16** を合成した。**16** の大環状ラクトン化反応は期待通り進行し、望みの環化体 **17** およびその 7 位のエピマーである 7-*epi*-**17** を得た。**17** と 7-*epi*-**17** の生成比は 66:34 であり、Julia カップリングにおける *EZ* 比を概ね反映した結果となった。

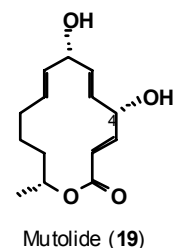
最後に、**17** の TES 基を TBAF で脱保護し、Cineromycin B (**1**) の全合成を達成した。**17** および **1** は天然物である類縁体への変換が可能であった。まず、大過剰の Me_3OBF_4 およびプロトンスポンジによる **17** の 7 位の水酸基のメチル化、続く脱保護により、Albocycline (**2**) を合成することができた。また、**1** を酸化マンガン (IV) で処理することにより、Dehydrocineromycin B (**18**) の合成にも成功した。



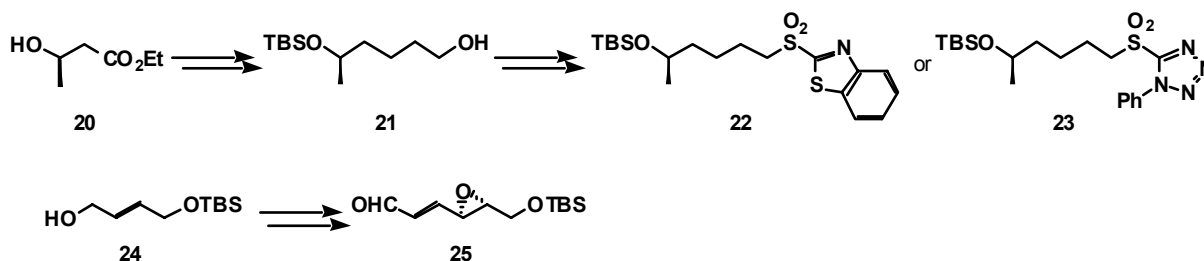
合成したこれら 3 種の化合物は、NMR などによる分析で天然物と良い一致を示した。さらに、7-*epi*-**1**、**17** および 7-*epi*-**17** と共に生理活性試験へ提出したところ、興味深い結果が得られた。

2. Mutolide の合成研究

Mutolide (**18**) は *Sphaeropsidales* sp. (strain F-24707) に UV を照射して生じた変異株から単離され、枯草菌、大腸菌への弱い抗菌作用を有す化合物である⁸。それ以外の生理活性は明らかとなっていないものの、Cineromycin B (**1**) と非常によく似た構造であることから、アポトーシス活性を見出せる可能性がある。また、**1** の合成で用いたものと同じ方法論によって合成できると考えられるため、酸化的[2,3]-シグマトロピー転位を活用したアプローチの応用性を調べる意味でも興味深い。そこで、筆者はこの化合物の合成研究に着手した。



19 は **1** と異なり 4 位の水酸基が 2 級であるため、エポキシドとセレン試薬との求核反応に選択性を発現させるべく、エポキシドの左側のみをアリル位とした **25** を合成中間体として選択した。**22** および **23** は **20** から 7 工程で、**25** は **24** から 3 工程で、それぞれ合成することができた。現在、これらの Julia カップリングから[2,3]-シグマトロピー転位の段階を検討中である。



3. まとめ

以上筆者は、生理活性マクロライド化合物の有機合成を軸として研究を行った。まず、Cineromycin B の全合成研究では、セレニドの[2,3]-シグマトロピー転位を鍵反応として、二つの不斉ジアリルアルコールを短工程かつ高立体選択的に構築し、本化合物の初の全合成を達成した。また、天然物を含めた類縁体についても同様に合成し、生理活性試験において興味深い結果を得た。Mutolide の合成については、カップリング前駆体の合成を完了しており、今後全合成の達成に向けて尽力する予定である。

References

1. Miyairi, N.; Takashima, M.; Shimizu, K.; Sakai, H. *J. Antibiot., Ser. A* **1966**, *19*, 56-62.
2. Burkhardt, K.; Fiedler, H.-P.; Grabley, S.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 432-437.
3. Schiewe, H.-J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 635-642.
4. Nagahama, N.; Suzuki, M.; Awataguchi, S.; Okuda, T. *J. Antibiot., Ser. A* **1967**, *20*, 261-266.
5. Furumai, T.; Nagahama, N.; Okuda, T. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 85-90.
6. Reusser, F. *J. Bacteriol.* **1969**, *100*, 11-13.
7. Christner, C.; Küllertz, G.; Fischer, G.; Zerlin, M.; Grabley, S.; Thiericke, R.; Taddei, A.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 368-371.
8. Bode, H. B.; Walker, M.; Zeeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1451-1456.