

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成13年度博士課程進学

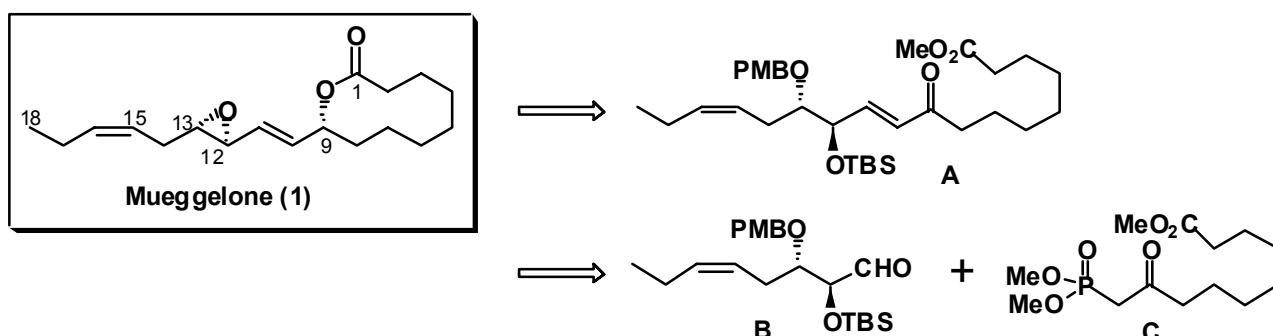
氏名 本吉 元

指導教官 北原 武

論文題目 生物活性を有する天然有機化合物の合成研究

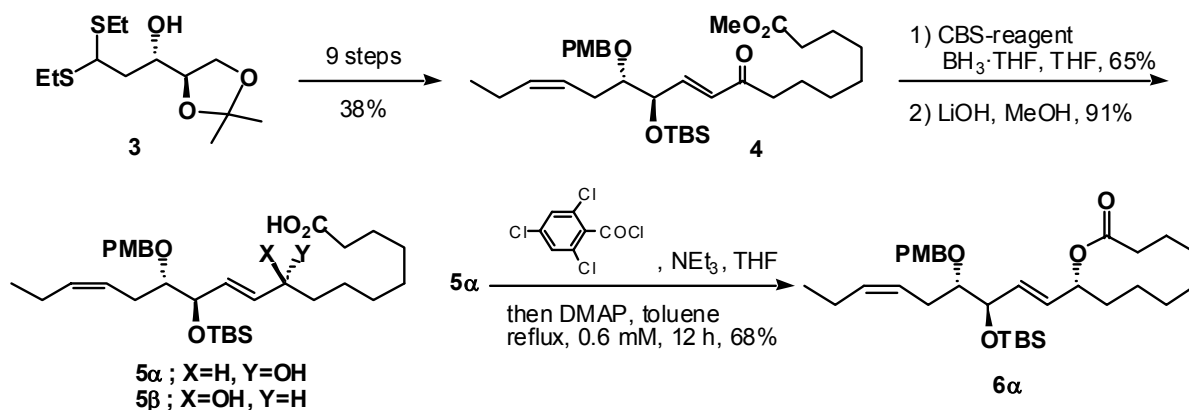
1. 魚卵の発生を阻害する Mueggelone の合成

Mueggelone (1) は1995年にシアノバクテリアの一種である *Aphanizomenon flos-aquae* から単離された十員環ラクトン誘導体である。Mueggelone が 10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度の水中で zebra fish の卵を養育すると、その45%が死滅し、生き残った幼生についても発育不全や浮腫・血栓などをもたらすことが知られている。Mueggelone が単離された時点では、エポキシドがトランスであること以外の相対・絶対立体配置は不明であったので、Mueggelone の絶対立体配置を決定するために、考えられる四つの立体異性体を合成することにした。

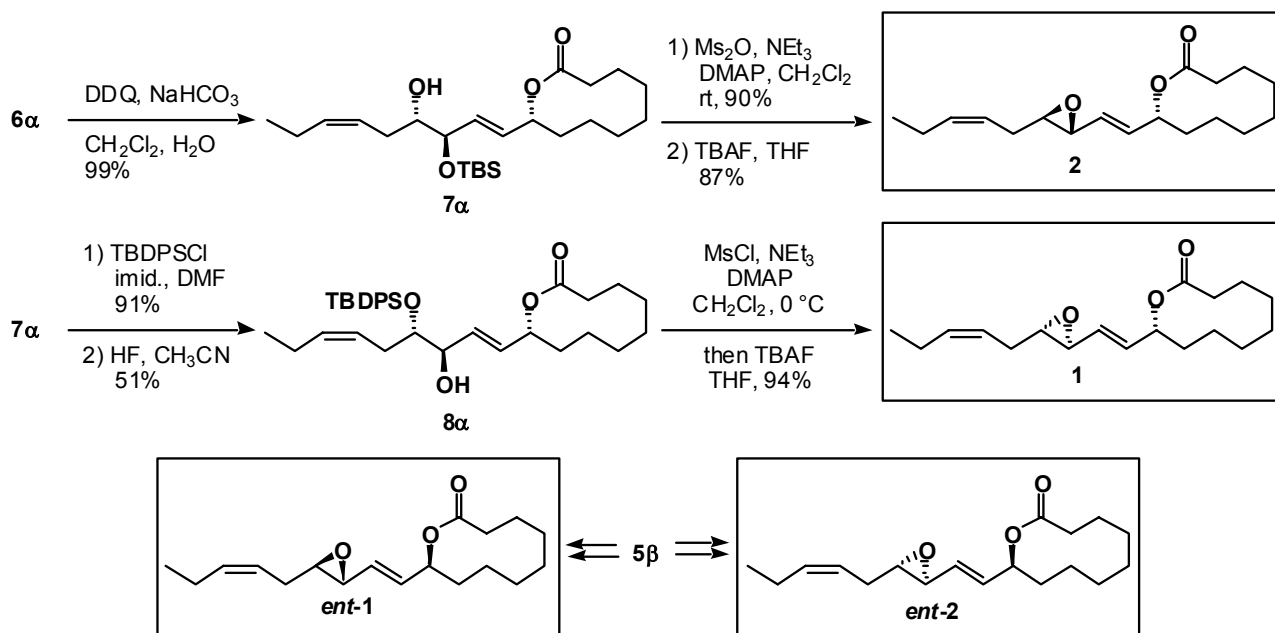


合成計画を上にしたが、四つの立体異性体を効率よく合成するために鍵中間体 A を利用することにした。この A はアルデヒド B とホスホナート C の Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応により合成できると考えた。アルデヒド B およびホスホナート C はそれぞれ市販の D-アラビノース、アゼライン酸ジメチルから誘導することにした。

実際の合成は、既知の方法に従って D-アラビノースより 4 工程で得られるアルコール **3** から開始した。これを Wittig 反応、HWE 反応等 9 工程を経てケトン **4** (=A) とした。ケトン **4** の不斉還元については CBS 試薬とボラン-THF 錯体を用いた条件が最もよい結果を与えた(dr = 9:1)。続いて末端のメチルエステルを加水分解し、山口法でラクトン化した。



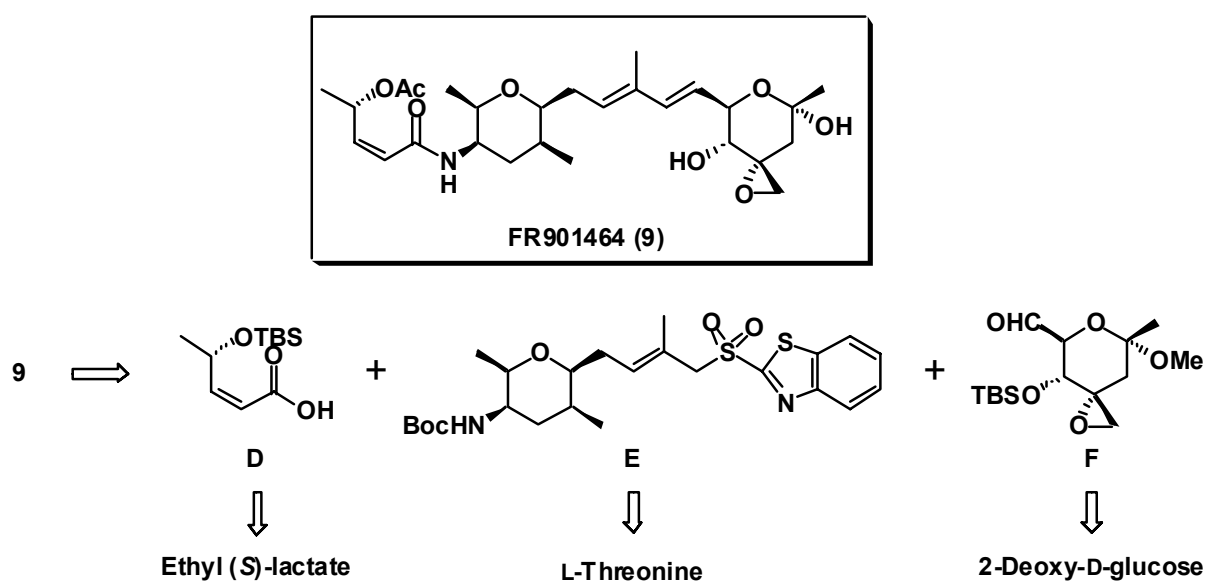
DDQ で PMB を脱保護した後、メシル化、TBAF 処理によって望む **2** を得た。また **7α** に対して TBDPS 化した後、TBS のみを選択的に除去し **8α** とした。これに対してメシル化、TBAF 処理を行って望む **1** を得た。同様に **5β** からは *ent-1*、*ent-2* を合成した。



四つの異性体が合成できたので、¹H NMR、¹³C NMR、および比旋光度のデータを天然物のものと比較した。その結果、天然物のデータと一致するのは **1** であったので、天然体 Mueggelone の絶対立体配置は **1** に示すように 9*R*,12*S*,13*S* であると決定することができた。

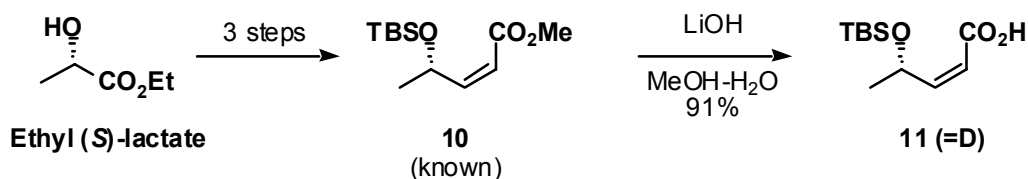
2. 細胞周期阻害活性を有する FR901464 および各種誘導体の合成

FR901464 (**9**) は 1996 年に中島らにより *Pseudomonas* 属の土壌菌の培養液から単離・構造決定された化合物である。この化合物は細胞転写調節、細胞周期 G1 期および G2/M 期停止作用、クロマチン機能調節などの様々な活性を有し、この活性に由来すると考えられる強力な抗腫瘍活性を発揮する。また、構造的には、高度に官能基化された二つのテトラヒドロピラン環がジエン側鎖によって結ばれた骨格を有している。以上のことから、**9** の顕著な生物活性とユニークな化学構造に興味を持たれ、本研究室内で合成研究が行われていたが、合成の最終工程であるメチルアセタール部分の加水分解の反応条件を見出せずにいた。そこで筆者は、このメチルアセタール部分の加水分解条件の検討を含めた各工程の最適化、および生物試験への提供を前提とした各種類縁体ならびに標識体の合成を目指し、本研究に着手した。

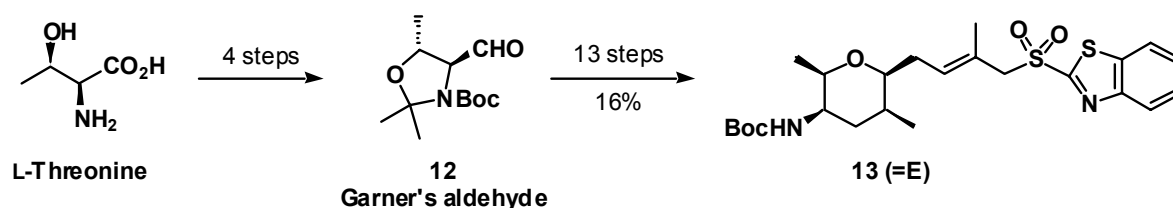


合成計画としては、**9** を **D**、**E**、**F** の三つのセグメントに分割して合成した後、各々をカップリングさせるという収束的な方法をとることとした。セグメント **D** と **E** は縮合剤を用いたアミド結合の形成により、セグメント **E** と **F** はベンゾチアゾール型のスルホンとアルデヒドの Julia カップリングにより連結できると予想した。また、セグメント **D** は (S)-乳酸エチルから、セグメント **E** は L-スレオニンから、セグメント **F** は 2-デオキシ-D-グルコースからそれぞれ誘導することとした。

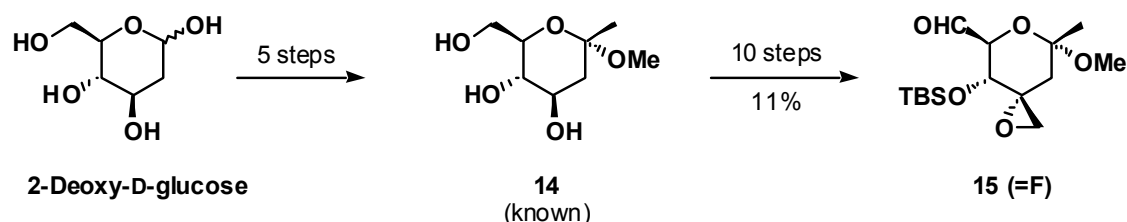
実際の合成に関してであるが、まずセグメント **D** は既知の方法に従って合成した **10** のメチルエステル部分を加水分解することにより容易に調製することが出来た。



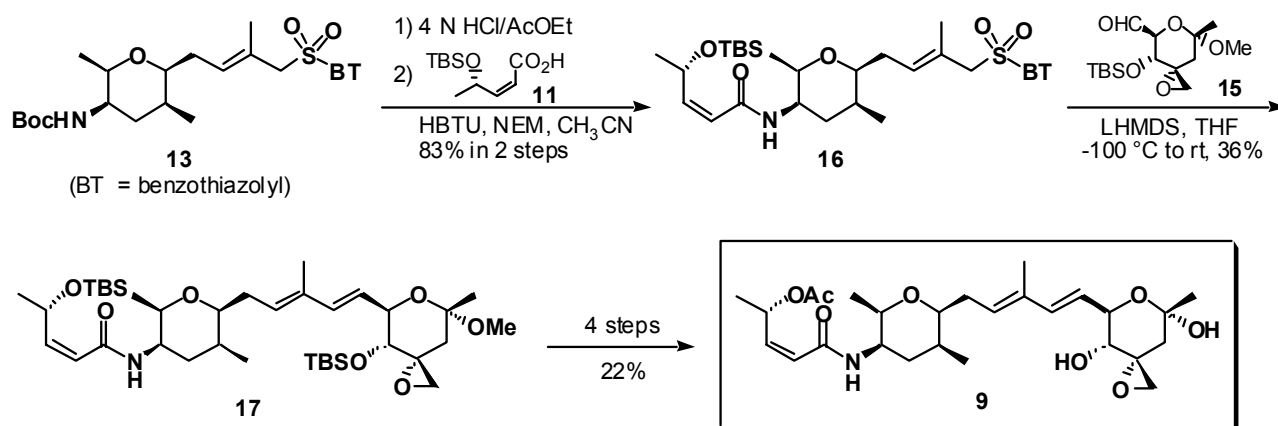
セグメント **E** は L-スレオニンより合成できる Garner アルデヒドから出発し、Wittig 反応、加圧条件での水素添加反応などを経て 13 工程で変換することが出来た。



セグメント **F** は 2-デオキシ-D-グルコースから誘導した既知物質 **14** を経由し、Tebbe 反応、TPAP 酸化などの 10 工程により得ることが出来た。



求める三つのセグメントが合成できたので、カップリング反応を行った。HBTU を縮合剤として用いた **13** 由来のアミンとカルボン酸 **11** の反応は良好な収率で進行して **16** を与えた。このスルホンとアルデヒド **15** による Julia カップリングは中程度の収率ながらも望む *trans,trans*-ジエン体 **17** をほぼ一方向的に与えた。この後、最終的な官能基変換を行い、最長部分で 20 工程、総収率 1%にて FR901464 の全合成に成功した。



また全合成研究とは別に、FR901464 のアナログ化合物、ビオチンプローブ誘導体および蛍光プローブ誘導体を合成した。これらは生物試験に提供され、興味深い知見が得られている。