

論文内容の要旨

論文題目 セスキテルペン置換オルセリニン酸型構造を有する微生物代謝産物の合成研究

氏 名 辻森久元

天然物有機化学の分野において有機合成は、活性物質の推定構造の立証、構造活性相関研究での類縁体の供給等、生物学的研究の分野においても重要な役割を担っている。

1998年、Rollらは発酵肉汁に存在する真菌類の一種の代謝産物としてメチシリン抵抗性黄色ブドウ球菌(MRSA)とバンコマイシン抵抗性腸球菌(VRE)に抗菌活性を示したホンゴケルシンAとVREに弱い抗菌活性を示したホンゴケルシンBを単離している。また、1996年、鳥越らは*Actinoplanes* sp.の代謝産物でヒトのチオレドキシシン系阻害作用と癌細胞の生育阻害作用を示したBE-40644を単離している。

しかしながら、何れの化合物も HRFAB-MS、NMR 相関等の機器分析の解析結果から推定構造が提示されているが、絶対配置を含む構造確定には至っていない。(図-A)

著者は、微生物代謝産物として単離され、セスキテルペン置換オルセリニン型構造を有するこれら三種の天然有機化合物に着目し、構造確定という観点から合成研究を行った。

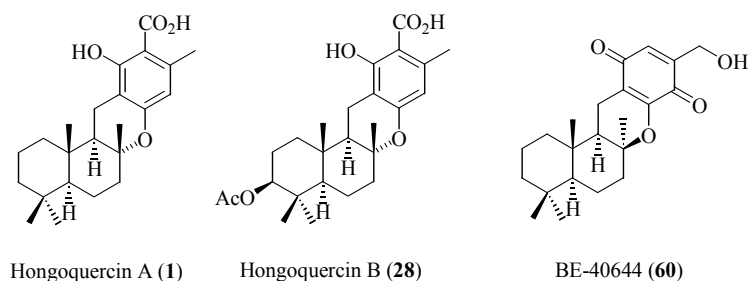
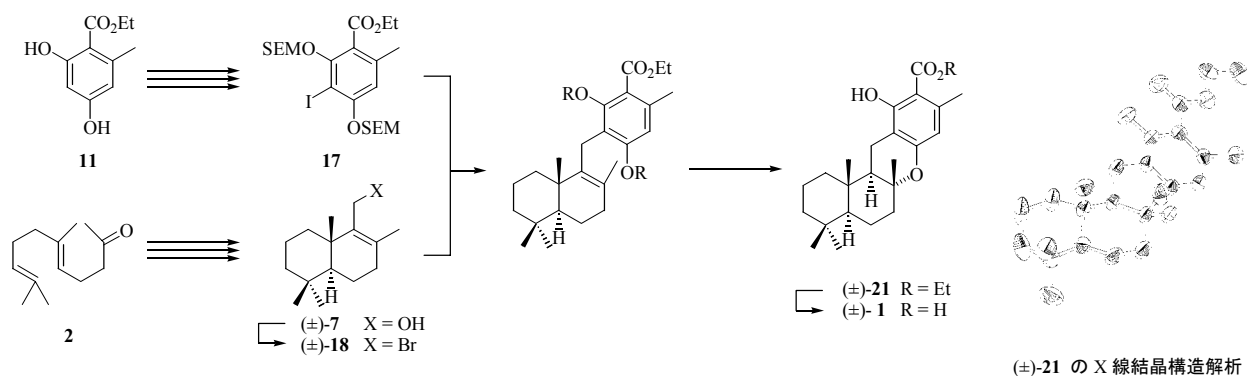


図-A 微生物代謝産物三種の提出構造

1. ホンゴケルシンAの合成

まず、ホンゴケルシンAについては提出構造のラセミ体を合成し、その相対配置を確認した。

オルセリニン酸エチル(11)を出発原料とする 17 の3位をリチオ化し、市販のゲラニルアセトン(2)から森らの方法に従い合成した文献既知化合物 (±)-18 と McMurry らの方法でカップリングした後、ルイス酸である三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体によりC環を構築し (±)-21 とした。閉環体 (±)-21 については X 線結晶構造解析を行い、提出構造と同じ相対配置であることを確定している。(図-B) (±)-21 のアルカリ加水分解で得た (±)-1 はカリウム塩とすることで、NMR スペクトルが文献記載値と一致し、ホンゴケルシンAの相対配置を確定することができた。

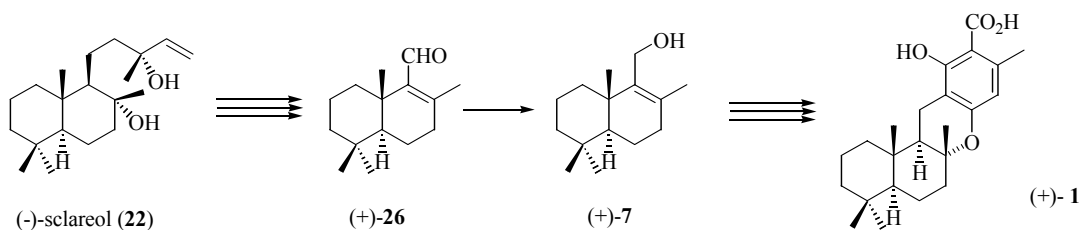


Total Yield = 6% (based on 2, 10 steps) ; 41% (based on (±)-18, 4 steps) ; 20% (based on 11, 6 steps)

図-B (±)-1 の合成および (±)-21 の X 線結晶構造解析

さらに、Barrero らによる報告に従い、(-)-スクラレオール(22)から合成した (+)-26 を (+)-7 に導いた後、ラセミ体合成と同様の手法で (+)-1 を合成した。(図-C) 提供して頂いたホンゴケルシンAの天然物と各種スペクトルデータが一致したことから、ホンゴケルシンAの絶対配置は成品と同じ 4*a*S, 6*a*R, 12*a*R, 12*b*S であることが確認できた。

なお、文献記載値は何らかの塩の可能性があると示唆された。

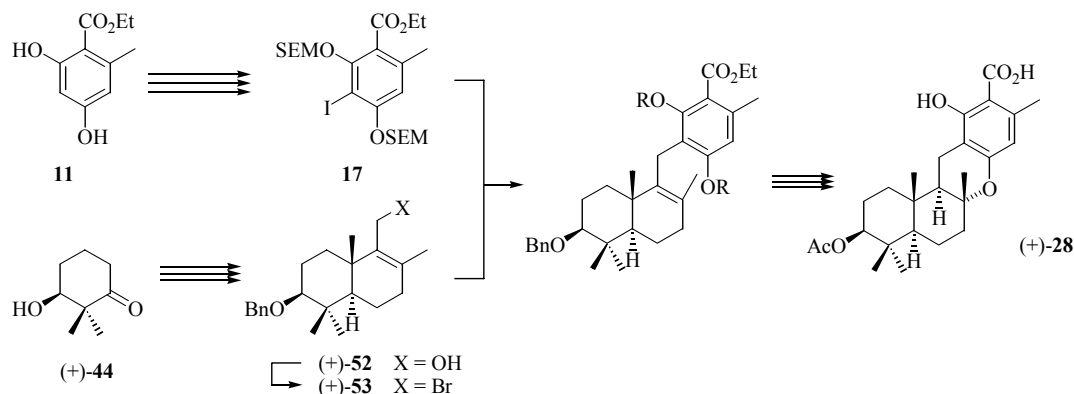


Total Yield = 6% (based on 22, 10 steps) ; 27% (based on (+)-26, 6 steps)

図-C (+)-1 の合成

2. (+)-ホンゴケルシンBの合成

単離文献において相対配置がホンゴケルシンAと同様であると報告されていたので絶対配置を確認する目的で合成を行った。森らの報告に従い、酵母還元で不斉構築した (+)-44 から 13 段階で合成した既知化合物 (+)-53 を出発原料とし、ホンゴケルシンAと同様の手法でホンゴケルシンBの提出構造の光学活性体 (+)-28 を合成した。結果、合成品 (+)-28 の各種スペクトルデータはホンゴケルシンBの文献記載値と一致した。(図-D)



Total Yield = 2% (based on (+)-44, 20 steps); 34% (based on (+)-53, 7 steps); 25% (based on 11, 7 steps)

図-D (+)-28 の合成

(+)-28 の立体配置については合成中間体において X 線結晶解析で構造を確認した (±)-21 と同様の NOESY 相関スペクトルが確認できたこと、原料として用いた (+)-44 の絶対配置が既知であったこと、および中間体の CD スペクトルがホンゴケルシンA 合成品 (+)-1 と類似していたことより確認でき、天然物ホンゴケルシンBの絶対配置は 3*S*, 4*aR*, 6*aR*, 12*aR*, 12*bS* であることが確認できた。

3. *p*-ベンゾキノン構造を有する BE-40644 型化合物の合成

BE-40644 の提出構造は D 環に *p*-ベンゾキノン構造を有する。BE-40644 提出構造の合成を行う上で課題となる D 環の構築方法の確立を目的に C-6a 位異性体のラセミ体 (±)-61 をモデル化合物として合成研究を行った。(図-E)

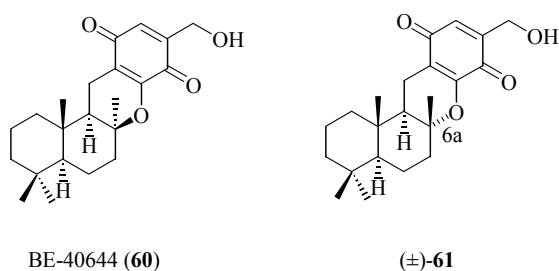


図-E BE-40644 とモデル化合物 (±)-61

(±)-61 の合成についてはホンゴケルシンAのラセミ体の合成研究で用いた (±)-18 と市販の2,4-ジヒドロキシ安息香酸(62)から合成した 65 をカップリング後、ルイス酸として塩化ジエチルアルミニウムを用いた閉環反応で B/C 環を構築し、最終段階で Fremy 塩を用いた酸化反応を行うことで目的を達した。(図-F)

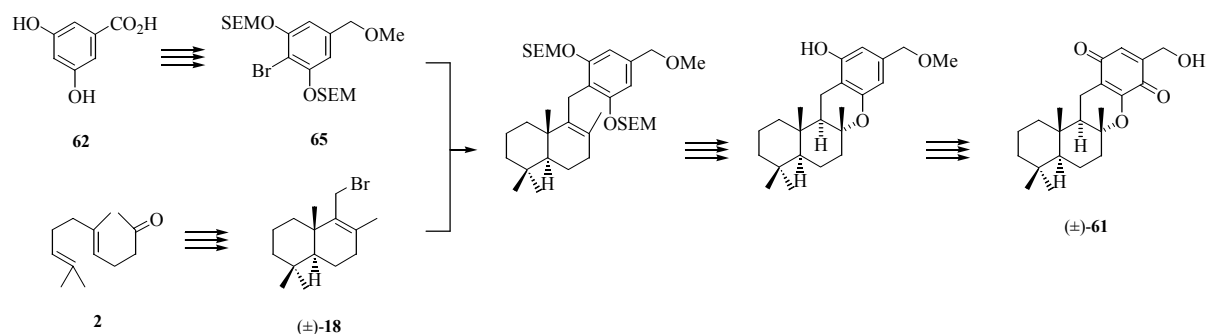


図-F (±)-61 の合成

なお、(±)-61 は各種スペクトルデータがその構造をよく支持しており、相対配置については中間体の NOESY 相関スペクトルから確定することができた。D 環官能基の構築方法が確定できたので、C 環の閉環をシスに縮合することができれば、BE-40644 の提出構造を合成できると考えられる。

4. 結論

以上、ホンゴケルシンAのラセミ体、光学活性体およびホンゴケルシンB提出構造の光学活性体を合成し、天然物の立体構造を確定した。また、モデル化合物の合成により BE-40644 の D 環官能基の構築方法を確立した。

ホンゴケルシン類については合成方法が確立できたので、置換基を変更した類縁体合成も可能である。また、(±)-61 はラセミ体ではあるが、BE-40644 の B/C 環の異性体である。構造活性相関という点でも興味を持たれるところであり、今後の生物活性に関するさらなる研究に期待したい。