

論文の内容の要旨

論文題目 有用生理活性物質の構造と合成に関する研究

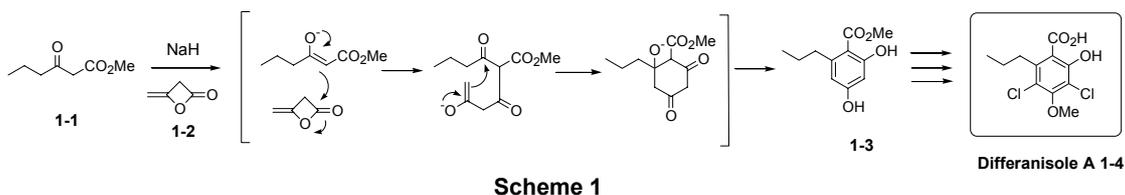
氏名 鎌田 厚

有機合成化学は、科学研究の対象として、あるいは科学研究のツールとして発展してきたが、特に生理活性物質に関する研究において多大な成果を収めている。筆者は、有用な生理活性物質の構造と合成に関しての研究を行い、以下に示すような結果を得ることができた。

1. 分化誘導活性物質ディフェラニソール A の合成

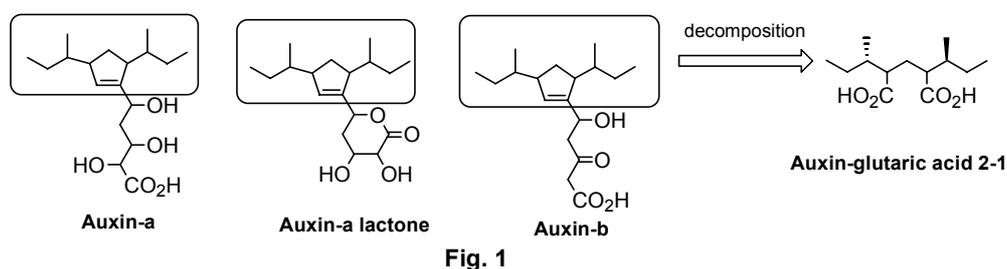
ディフェラニソール A (Differanisole A) **1-4** は、旭らにより土壌細菌 *Chaetomium* RB-001 の培養液から単離構造決定された 6 置換含塩素芳香族化合物である。**1-4** は分化誘導物質のスクリーニング系として用いられる Friend 白血病細胞に作用し、分化誘導活性の指標であるヘモグロビン産生を惹起することが明らかになっている。また、**1-4** はマウス神経芽腫細胞 C-1300 の増殖を、10mg/kg/day の投与で部分的に阻害することも明らかにされている。**1-4** は以上に述べたような生理活性を有するとともに、芳香環がすべて官能基で置換されているという点で合成的にも興味深い化合物である。本研究では、4 置換レゾルシン型芳香族化合物の構築反応を応用した **1-4** の合成を行った。

合成は β -ケトエステル **1-1** 由来のアニオンとジケテン **1-2** との反応による重要中間体 **1-3** の形成を鍵段階として行い、目的とする **1-4** を市販原料からわずか 5 工程で得ることができた (Scheme 1)。得られた **1-4** のスペクトルデータならびに物性値は、天然品のそれと良い一致を示したため、合成品 **1-4** は天然品と同一構造を有することが確認された。



2. オーキシングルタル酸の合成

植物の子葉鞘の光屈曲現象を誘導する物質として、1930年代に Kögl らはオーキシン-a とそのラクトン体であるオーキシン-a ラクトンならびにオーキシン-b を単離したと報告した(Fig.1)。

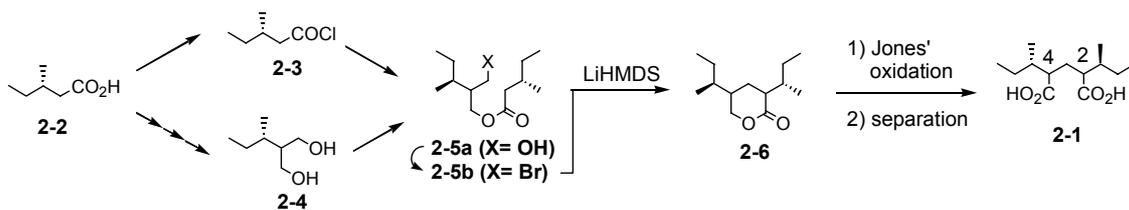


ところが、他のグループによるオーキシン単離の追試では再現性が認められず、またオーキシンと同じ原料から得られたインドール酢酸が、オーキシン様の活性を余すことなく示したことより、Kögl のオーキシン類はその存在自体が疑われるようになった。更に、Kögl の死後に残されたサンプル類の再分析では、それらがオーキシン類とは全く異なる構造の化合物であることが明らかにされた。加えて、松井らにより合成されたオーキシン-b ラクトンの立体異性体混合物は、オーキシン様活性を全く示さなかった。

以上のように、Kögl のオーキシン類の存在に関しては、否定的な報告が相次いでいた。特に、松井らの報告は、Kögl らの主張するオーキシンと同じ構造を有する合成品での生物活性を検証しているため決定的と思われたが、松井らの合成品は立体異性体混合物であったため、非天然型の立体異性体が活性を阻害している可能性を否定できなかった。

ところで Kögl らは、オーキシン類の構造決定を行う際に得られた分解物をオーキシングルタル酸 **2-1** と命名し、その全異性体の合成およびそれらの物性値を報告している(Fig.1)。**2-1** の構造は、Kögl のオーキシン類の共通骨格であるシクロペンテン環に対応している。従って、**2-1** を合成し、その物性値が Kögl らの報告値と異なることを証明できたならば、シクロペンテン部分の構造を否定できることになり、ひいては Kögl のオーキシン類そのものの存在を否定できることになる。そこで、筆者は **2-1** の全異性体の合成を行い、Kögl の報告値と比較し、その真偽を明らかにすることとした。

2-1 の合成は Scheme 2 に概要記載の方法にて行った。



Scheme 2

すなわち、光学活性カルボン酸 **2-2** から誘導される **2-3** と **2-4** より **2-5a** を合成した。**2-5a** の水酸基を脱離基に変換した後に、分子内閉環反応により **2-6** を得た。**2-6** を酸性条件下で酸化し、**2-1** のジアステレオマー混合物を得た。各々のジアステレオマーを分離し、物性値を測定したところ、Kögl らの報告値と明らかに異なっていた (Table 1, 2)。この結果は、Kögl のオーキシンの存在を否定する強力な証拠といえる。

The present work		m.p. (°C)	[α] _D (EtOH)
compound			
(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 1' <i>S</i>)		73-74	+12.7
(2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 1' <i>S</i>)		86-89	-16.1
(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 1' <i>S</i>)		88.5-89.5	+14.9

Kögl-Erxleben work		
	m.p. (°C)	[α] _D (EtOH)
α -acid	104.5	-4.9
β -acid	106-108	+9.35
γ -acid (natural)	129	-11.3

3. 選択的エストロゲン受容体修飾化合物(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)の探索合成研究

エストロゲン(Fig.2)は、女性ホルモンとして生殖機能を調節するのみならず、骨密度の維持あるいは心血管系健全性維持等の作用を有していることが明らかにされている。

こうした作用に着目して、閉経後女性の更年期障害に対してエストロゲン投与によるホルモン補充療法が臨床適用されており、骨粗鬆症や心血管系疾患への罹患率低下等に寄与している。その一方で、ホルモン補充療法の副作用として、エストロゲン受容体作動作用による乳ガンや子宮ガンの発症率増加が懸念されてきた。

近年、エストロゲン受容体に作用する薬物の探索研究の過程において、生殖器に対してエストロゲン拮抗作用を及ぼす一方で、生殖器以外の臓器においては、エストロゲン様作動活性を発揮する化合物群が発見され、それらは選択的エストロゲン受容体修飾化合物(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM, Fig.2)と称されている。SERM は生殖器に対する副作用の少ないエストロゲン受容体作動薬としてホルモン補充療法を代替しうる治療薬であり、その有用性が臨

床的に証明されている。しかしながら、既存の **SERM** は、組織選択性や生体内利用率等に問題があり、より優れた **SERM** の出現が待たれている。そこで、筆者は、既存の **SERM** と比較して有用な新規な **SERM** を開発すべく研究に着手した。

まず、既知の **SERM** 化合物の構造活性相関を調査し、エストロゲン受容体結合能発現に必須と思われる構造上の特徴を抽出し、仮想の薬物構造(**Fig.2-(A)**)を定義した。それを基に、仮想薬物構造と位相的に同等でかつ新規性がある合成標的化合物(**Fig.2-(B)**)を考案した。そして、合成標的化合物をプロトタイプとしてその周辺化合物への合成展開を行い、構造活性相関を探りつつ構造の最適化を行った。合成展開の指標として、エストロゲン受容体結合能は³H-エストラジオールとの競合活性を測定した。また生殖器に対する影響については、ヒト乳癌由来 **MCF-7** 細胞に対する増殖促進作用およびヒト子宮内膜癌由来 **Ishikawa cell** のエストロゲン受容体依存性アルカリフォスファターゼ(**ALP**)産生促進作用を測定し、それらをエストロゲンによる作用と相对比较することにより評価した。

エストロゲン受容体結合能と構造との相関について、以下の知見が得られた。

- 1) A 環部分と B 環部分との間のスペーサーがメチレン 2 個分の長さの化合物がエストロゲン受容体結合能に優れる
- 2) スペーサー部分へのアルキル基の導入より結合能が向上する

上記の構造活性相関を反映する化合物として、エストロゲン受容体に良好な結合能を示す化合物 **3-3** と **3-4** を得ることができた(**Fig.2**)。一方で、これらの化合物の生殖細胞に及ぼす作動性作用は、エストラジオールの 1/100 以下であることが判明した。以上のように、**SERM** としての資質を有する新規化合物を創出することができた。

