

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成 18 年度博士課程 進学

氏名 勝田 亮

指導教員 渡邊 秀典

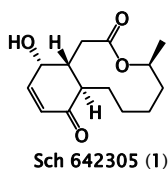
論文題目

生物活性を有する微生物二次代謝産物の合成研究

近年の医学の発展により、様々な疾病の分子機構が徐々に明らかになりつつある。現在、多くの科学者によって作用機構に基づいた医薬(mechanism-based drugs)の研究が進められている。これにより病気に特異的に作用し、効果的かつ副作用の少ない医薬を開発することが可能である。

本論文では微生物の二次代謝産物としてもたらされる天然有機化合物に焦点を当て、感染症の治療薬として期待される Sch 642305、および IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に選択的な抗腫瘍活性を有する Tyroscherin の合成、構造訂正ならびに生物活性について論じる。

1. バクテリアの DNA プライマーゼ阻害活性および HIV-1 Tat 転写抑制活性を有する Sch 642305 の合成



Sch 642305 (1)は 2003 年に Chu らにより *Penicillium verrucosum* の培養液から単離、構造決定された化合物でバクテリアの DNA プライマーゼに対する阻害活性を有している。DNA プライマーゼは DNA の複製に必要であるため、この酵素の阻害剤は感染症に対する治療薬となりうる。また 2005 年には Jayasuriya らが HIV-1 Tat の転写を抑制する化合物として *Septofusidium* の一種

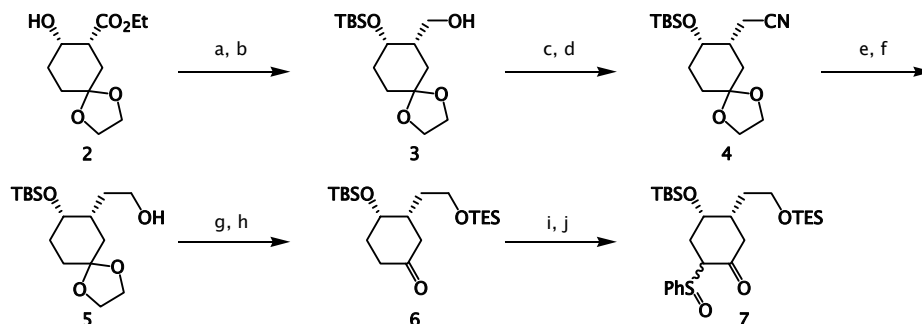
から単離し、そのほか数種の微生物からの単離例が報告されている。

Sch 642305 はシクロヘキセノン環とトランスに縮合した 10 員環ラクトンという特徴的な構造を有している。筆者はユニークな活性と構造に興味を持ち本化合物の全合成を行なうこととした。

この際、当研究室で開発されたパン酵母還元により得られるキラルビルディングブロック **2** を出発原料に用い、 β -ケトスルホキシド **7** の位置および立体選択的な二重結合導入とアルキル

化を鍵反応として効率的に **1** を合成しようと考えた。

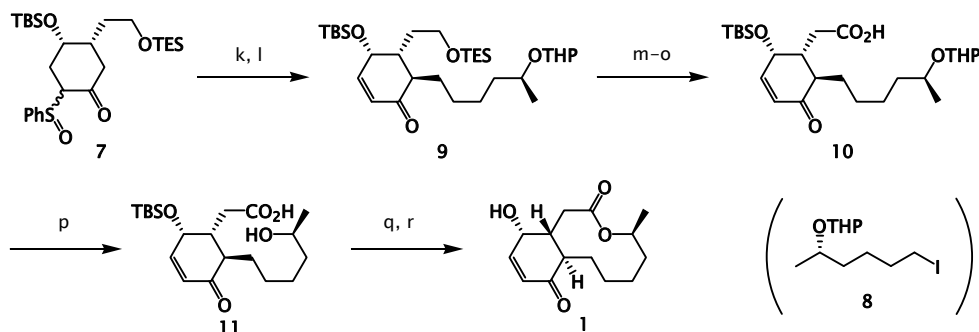
はじめにキラルビルディングブロック **2** の水酸基を保護し、エステル部分は 1 炭素増炭したアルコール **5** へと導いた。アセタールの除去によりケトンを再生し、フェニルスルファニル基の位置選択的導入と続く酸化により、 β -ケトスルホキシド **7** へと導いた。



Scheme 1. Reagents and conditions; (a) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , quant.; (b) DIBAL, CH_2Cl_2 , 94%; (c) TsCl, TEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 89%; (d) NaCN, DMSO, 93%; (e) DIBAL, CH_2Cl_2 , 93%; (f) NaBH_4 , EtOH, 99%; (g) *p*-TsOH, Me_2CO , quant.; (h) TESCl, TEA, CH_2Cl_2 , quant.; (i) LDA, PhSO_2SPh , THF, -78°C ; (j) MCPBA, CH_2Cl_2 , 60% in 2 steps.

β -ケトスルホキシド **7** のジアニオンとヨウ化物 **8** のカップリング反応は立体選択的に進行し、スルホキシドの脱離を経て、望む立体化学を有する **9** を選択的に得ることができた。

シクロヘキセノン **9** を環化前駆体である **11** へと変換し、山口法によるラクトン化を経て目的とする Sch 642305 を合成することに成功した。

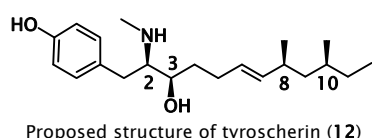


Scheme 2. Reagents and conditions; (k) LDA, **8**, THF, -78°C ; (l) CaCO_3 , toluene, reflux, 49% in 2 steps; (m) HF, CH_3CN , 98%; (n) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , 84%; (o) NaClO_2 , 2-methylbut-2-ene, NaH_2PO_4 , *tert*-BuOH, H_2O , 90%; (p) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ether, quant.; (q) 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, TEA, THF then DMAP, toluene, reflux, 73%; (r) TBAF, HOAc, THF, 87%.

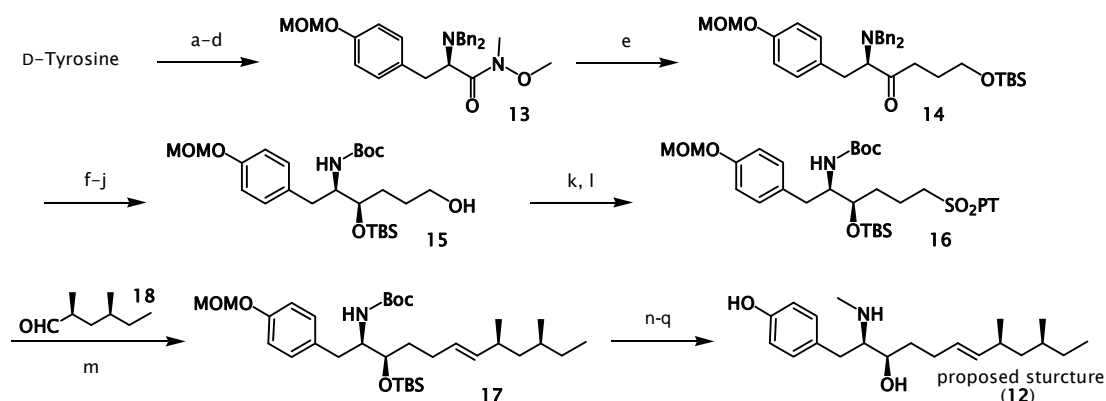
以上のように、DNA プライマーゼの阻害活性および HIV-1 Tat 転写抑制活性を有する Sch 642305 を β -ケトスルホキシドのジアニオンを用いた立体選択的アルキル化と二重結合導入、ならびに山口法によるマクロラクトン化を用いて合成することに成功した。総収率は 18 工程、11% であった。また本合成経路では、カップリング時に異なるアルキル化剤を用いることによりラクトン環部分を改変した類縁体の合成も可能であり、立体選択的かつ効率的な合成経路を確立できたと考えている¹⁾。

2. IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対し選択的な抗腫瘍活性を有する tyroscherin の合成、構造訂正および生物活性

Tyroscherin は 2004 年、早川らにより *Pseudallescheria* 属の一種から単離された化合物で IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対して選択的な増殖抑制活性を有している。IGF-1 レセプターを介したシグナル伝達はがん細胞の生存、増殖に重要な役割を果たしているため、この過程を選択的に阻害する化合物は IGF-1 依存性のがんに対する治療薬として期待できる。早川らによる構造解析の結果 tyroscherin には 2*R*,3*R*,8*S*,10*S* の立体化学を有する構造 **12** が提唱された。筆者は生物活性試験への試料提供と構造活性相関研究を目指し本化合物の合成研究に着手した。



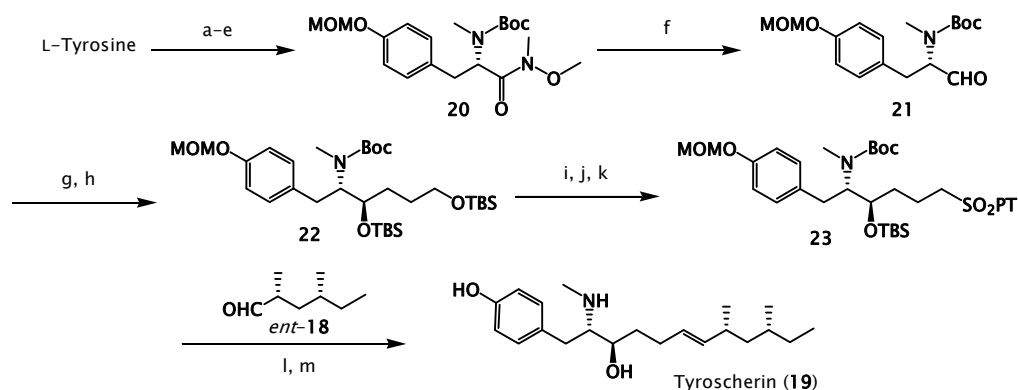
将来的な構造活性相関研究を見据えて左側アミノアルコール部分および右側アルキル部分は合成の終盤に二重結合形成反応により結合することが望ましい。そこで Scheme 3 に示すように、D-チロシンを出発原料に 3 炭素伸長したケトン **14** を調製し、立体選択的還元反応を用いて、*syn*-アミノアルコールとした。これをスルホン **16** へと変換し、one-pot Julia カップリングを用いて *E* 選択的に **17** を得た。窒素上のメチル基の導入と脱保護を経て tyroscherin の提唱された構造を有する化合物 **12** を合成した。



Scheme 3. Reagents and conditions; (a) SOCl_2 , MeOH, reflux, quant.; (b) BnBr, DIPEA, DMF, 0 °C, 97%; (c) MOMCl, K_2CO_3 , CH_3CN , 95%; (d) MeNHOMe, *i*-PrMgBr, THF, -20 °C to rt, 93%; (e) $\text{TBS}(\text{CH}_3)_2\text{I}$, *tert*-BuLi, ether, -78 °C to rt, 86%; (f) NaBH_4 , MeOH, EtOH, -20 °C, 99%; (g) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 78%; (h) H_2 , Pd-C, EtOH, EtOAc, 92%; (i) $(\text{Boc})_2\text{O}$, THF, 94%; (j) Dowex-50, MeOH, 71%; (k) PTSH, DEAD, PPh_3 , THF, 99%; (l) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$, H_2O_2 , EtOH, 85%; (m) KHMDS, **18**, THF, -78 °C to rt, 76%, *E*:*Z* = 7:1; (n) Dowex-50, MeOH, 96%; (o) EVE, PPTS, CH_2Cl_2 , quant.; (p) NaH, MeI, THF, reflux, quant.; (q) HCl, MeOH, 99%.

しかしながら、天然物と合成した **12** の間で $^1\text{H NMR}$ スペクトルなどが一致せず、構造決定に誤りがある可能性が指摘された。各種スペクトルの比較の結果、天然物の 2,3-位の相対立体配置を *anti* と推定し、4 種の 2,3-*anti*-体、およびその混合物の合成を行なった。

以下に(2*S*,3*R*,8*R*,10*R*)-体 (**19**) の合成経路を示す。L-チロシンから誘導したアルデヒド **21** に対し *anti*-選択的アルキル化を行ない、次いでスルホン **23** へと変換した。これを one-pot Julia カップリングにより (*E*)-オレフィンとし、続く脱保護を経て効率よく **19** を合成することに成功した。



Scheme 4. Reagents and conditions: (a) SOCl_2 , MeOH; (b) NaOH, H_2O ; then $(\text{Boc})_2\text{O}$, THF; (c) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , 99% in 3 steps; (d) MeNHOMe, *i*-PrMgBr, THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 73%; (e) NaH, MeI, DMF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 95%; (f) LiAlH_4 , ether; (g) $\text{I}(\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$, *tert*-BuLi, THF; (h) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 59% in 3 steps, dr = 13 : 1; (i) Dowex-50, MeOH, H_2O , 82%; (j) PTSH, DEAD, PPh_3 , THF; (k) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$, H_2O_2 , EtOH, 62% in 2 steps; (l) KHMDS, *ent*-18, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 70%; (m) TFA, THF, MeOH, H_2O , $50\text{ }^\circ\text{C}$, 87%.

同様の手法を用いて他の立体異性体も合成したが、(2*S*,3*R*,8*R*,10*R*)-体 (**19**) がすべてのデータにおいて天然物と一致したことから、tyroscherin の真の絶対立体配置を 2*S*,3*R*,8*R*,10*R* へと訂正することが出来た²⁾。

Tyroscherin および立体異性体の合成に成功したため、これらの IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対する選択的増殖抑制活性を調べた。すべての類縁体のうちで **19** は最も高い選択性を示し、また 2*S*,3*R* の立体化学を有する類縁体は比較的高い選択的増殖抑制活性を示すこという結果が得られた。

以上のように IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対し選択的な増殖抑制活性を示す tyroscherin の立体化学を 2*S*,3*R*,8*R*,10*R* へと訂正し、世界初の全合成を達成した。また、活性試験により 2*S*,3*R* の立体化学が活性発現に重要であることが明らかとなった。

本論文では DNA プライマーゼ阻害活性を有する Sch 642305 の効率的合成、および IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対し選択的な増殖抑制活性を示す tyroscherin の合成、構造訂正、生物活性に関する研究について述べた。作用機構に基づいた医薬の開発における、有機化学的手法の有用性を示したと考えている。

参考文献

- 1) Ishigami, K.; Katsuta, R.; Watanabe, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2224-2230.
- 2) Katsuta, R.; Shibata, C.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7042-7045.