

## 論文の内容の要旨

応用生命化学 専攻  
平成21年度博士課程 進学  
氏名 小倉 由資  
指導教員名 渡邊 秀典

### 論文題目

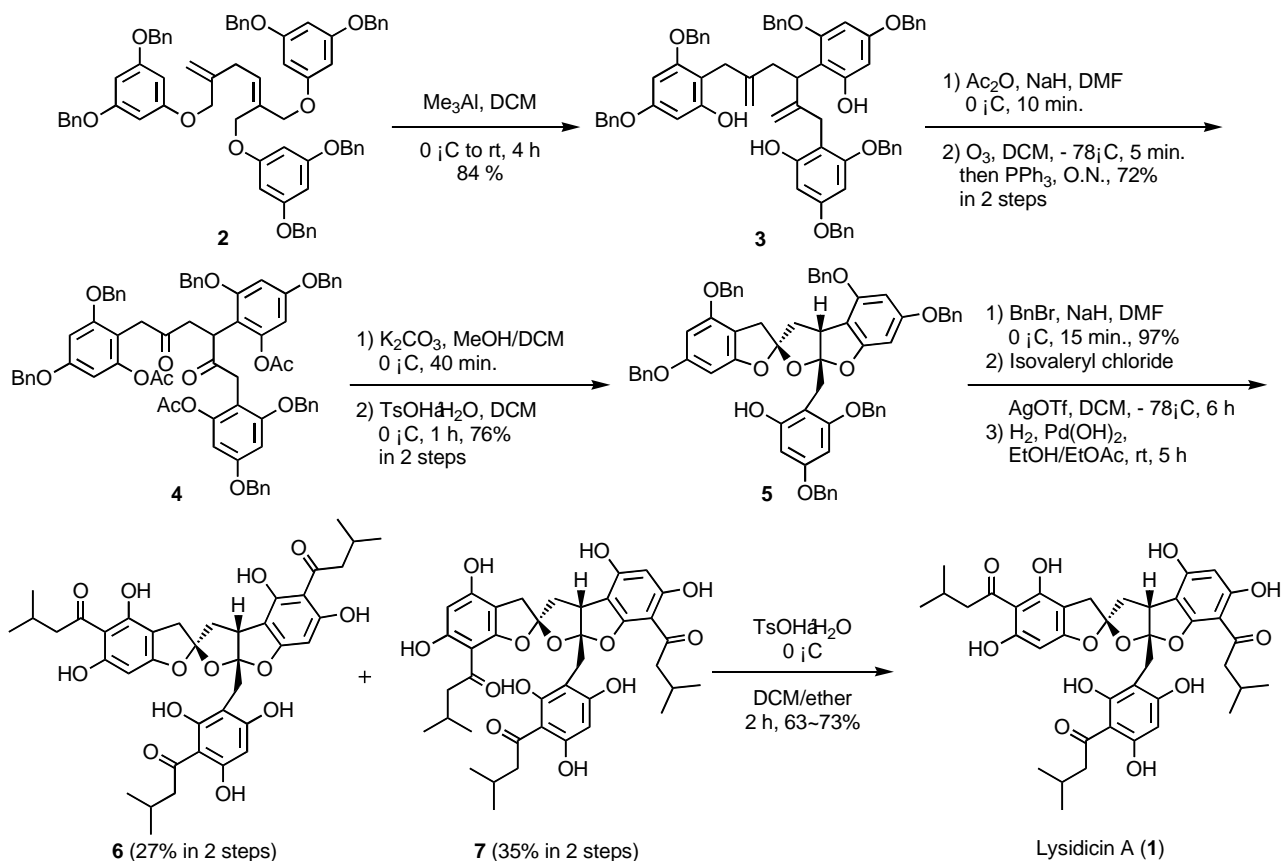
効率的な骨格構築に基づく生物活性有機化合物の合成研究

近代科学が発展を始めた当初から多くの有機化学者は、天然物の単離・構造決定や全合成研究によって生命現象をつかさどる化合物の正体を明らかにしてきた。そしてその研究成果は医薬や農薬、または香料の生産へと繋がり、我々の生活の質を向上させた。現在、この領域が更に発展したケミカルバイオロジーと呼ばれる研究においては、迅速にかつ充分量の試料供給と構造活性相関研究による生物活性物質の最適化が、我々有機合成化学者に求められている。そのためには効率的な合成をする必要があり、できるだけ短工程で全合成を達成することが第一に考えられるが、高度に立体化学を制御したり各反応の収率を向上させたりすることによって高い総収率で全合成を達成することも重要である。更に構造活性相関研究のことも踏まえて、化学修飾を施しやすい合成経路で全合成を達成することも忘れてはならない。筆者はこれらの要素を可能な限り包括して行う全合成が、いわゆる「効率的な全合成」であると考え。

以上のような考えに基づき、筆者は以下の生物活性有機化合物に関して合成研究を行った。

### 第一章 (±)-Lysidicin A の合成研究

Lysidicin A (**1**)は、古代より中国にて骨折や打撲の痛みに対する漢方薬として用いられてきた低木である、*Lysidice rhodostegia* の根より単離、構造決定された化合物である。これまでに本植物から単離されたフロログルシノール誘導体には血管拡張作用を示すものが存在するが、本化合物の生物活性についての詳細な知見は得られていない。一方で Lysidicin A (**1**)は、2つのアセタールが spiro[furan-furofuran]骨格を形成しており、他の天然物には類を見ないユニークな構造を有している。筆者は本化合物の特徴的な構造に興味を持ち、効率的な骨格構築法の確立と生物活性試験への貢献を目的として、Lysidicin A (**1**)の合成研究を行った。

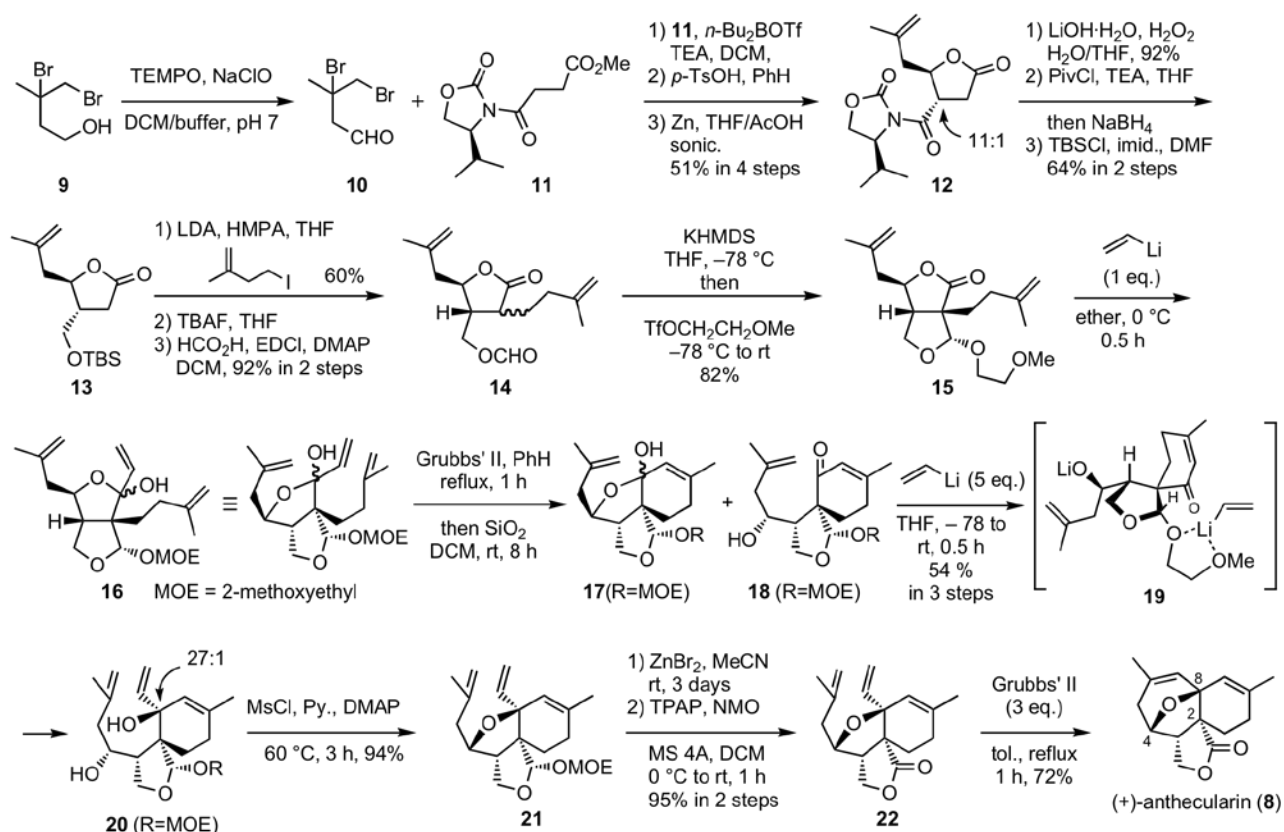


< Scheme 1 Synthesis of (±)-Lysidicin A (**1**) >

実際の合成を Scheme 1 に示す。トリエーテル **2** は、出発原料であるイタコン酸ジメチルから 7 工程で合成した。鍵反応であるトリエーテル **2** の連続的なクライゼン転位は、ルイス酸としてトリメチルアルミニウムを用いることにより高収率にて進行した。その後、オゾン酸化と分子内アセタール化を含む 4 工程にて Lysidicin A (**1**) の基本骨格を有する **5** を構築した。続いて残った水酸基を保護し、銀塩を用いたフリーデルクラフツのアシル化によりイソバレリル基を導入して保護基を除去したところ、Lysidicin A (**1**) の位置異性体 **6**、**7** が得られた。最後にそれぞれを酸で処理したところ、いずれの異性体からも Lysidicin A (**1**) が主生成物として得られた。以上総工程数 16、総収率 3.4%にて Lysidicin A (**1**) のラセミ体合成を達成した。

## 第二章 抗マラリア活性を有する Anthecularin の不斉合成研究

Anthecularin (**8**)<sup>2)</sup> は 2007 年、Karioti らによってキク科ローマカミツレ属の *Anthemis auriculata* から単離・構造決定された、抗マラリア原虫活性を有するセスキテルペンである。本化合物は、マラリア原虫である *Plasmodium* 属の脂肪酸合成経路の酵素、*PfFabI* や *PfFabG* を阻害することによってその成育を妨げる。また、Anthecularin は、オキサビシクロ[3.2.1]オクテン環にシクロヘキセン環とブチロラクトン環が縮環して四連続不斉炭素を有するユニークな構造をしており、いかにこれらの不斉炭素を無駄なく制御しながら Anthecularin の骨格を構築するかに興味を持たれる。そこで筆者は Anthecularin の不斉合成研究を行うことにした。



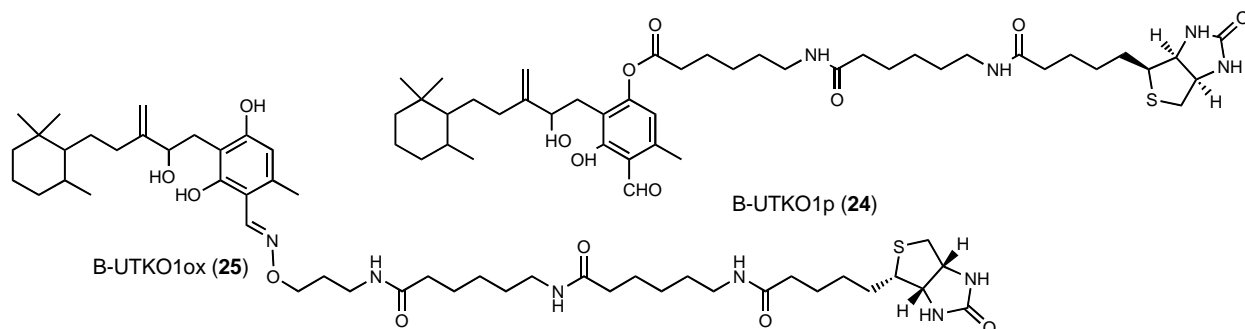
< Scheme 2. Synthesis of (+)-Anthecularin (8) >

実際の合成を Scheme 2 に示す。まずジブromoアルコール **9** を酸化してアルデヒド **10** とし、エステル **11** と Evans の不斉アルドール反応を行った後にラクトン **12** へと導いた。続いて不斉補助基の除去とカルボン酸の還元、水酸基の保護を行って **13** とした。次に **13** に対して側鎖を導入してからホルメート **14** へと変換した。ホルメート **14** の分子内 Claisen 縮合は円滑に進行し、生じたヘミアセタール性のアルコキンドをメトキシエチル化して **15** を得た。続いて **15** に対して 1 当量のビニルリチウムを作用させてケタール **16** とした後に、閉環メタセシスを行って **17** と **18** を平衡混合物として得た。この平衡混合物に対してビニルリチウムを作用させると、**19** に予想した通り、メトキシエトキシ基の配位効果によって高立体選択的にビニル基が導入されたジオール **20** が得られた。ジオール **20** のエーテル化を行って 4 連続不斉炭素の構築を完了し、その後ラクトン **22** へと導いた。最後に閉環メタセシスを行い、(+)-Anthecularin (**8**) の不斉合成を達成した。種々のスペクトルは天然物と良い一致を示し、合成品の比旋光度が天然物のそれと一致したことから、天然物の絶対立体配置は *2S,3S,4R,8S* であると決定した。

### 第三章 癌細胞遊走阻害物質である UTKO1 に関する研究

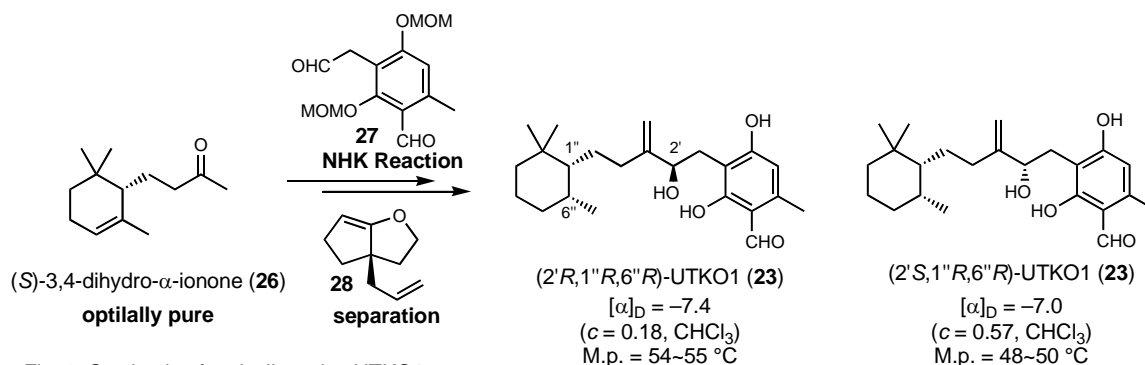
*Aspergillus* sp.F7720 株より癌細胞遊走阻害活性物質として単離、構造決定された Moverastin<sup>®</sup> の構造活性相関研究によって開発された UTKO1 (**23**) は、Moverastin よりも三倍程度強い活性を有している。しかしながら、UTKO1 は Moverastin の標的タンパク質である FTase を阻害しないことがわかり、その作用機構の解明に興味を持たれている。一方、この UTKO1 (**23**) は 3 つの不斉点を有しているが、左側シクロヘキサニユニットの側鎖がシスであり、かつ、二級級水酸基の *R, S* 混合物であることから、4 種のジアステレオマー混合物となっている。よって、本化合物の有する立体化学と癌細胞遊走阻害活

性との関わりを明らかにすることも興味深いことである。筆者は、UTKO1の標的タンパク質の同定を目的とした標識体の合成とUTKO1の各種異性体の合成を行い、それらを明らかにしようとした。



< Fig. 1. Biotinylated UTKO1s >

まず筆者はジアステレオマー混合物のUTKO1 (23)を合成し、それからビオチン誘導体B-UTKO1p (24)とB-UTKO1ox (25)を合成した。そしてUTKO1の標的タンパク質は14-3-3 $\zeta$ であることが共同研究者によって決定された。またUTKO1は14-3-3 $\zeta$ に直接結合することによりRac1の活性化を阻害し、癌細胞の遊走を抑制しているということが明らかにされた。



< Fig. 2. Synthesis of optically active UTKO1s >

次に光学的に純粋な(S)- $\alpha$ -Dihydroionone (26)を合成し、それを用いて光学的に純粋なUTKO1を合成した。すなわち、26のオレフィンを立体選択的に還元してシス体のテトラヒドロイオンンへと誘導した後、別途調製したアルデヒド27とNHK反応を行い、生じた二級水酸基を光学分割剤である28と反応させてジアステレオマーの分離を行い、光学的に純粋な二種類のUTKO1を合成した。また、(R)- $\alpha$ -Dihydroiononeからも二種類のUTKO1の異性体も合成した。そして合成した四種類のUTKO1の異性体は、それぞれ癌細胞遊走阻害活性を有することが明らかとなった。

## 総括

以上筆者はLysidicin A (1)、Anthecularin (8)、UTKO1 (23)の3つの生物活性有機化合物について「生物活性有機化合物を効率的に合成すること」を中心に研究を行った。本研究で開発された合成手法が他の天然物を始めとする生物活性有機化合物の合成研究に応用されたり、本研究で合成した化合物が生物学的に新たな事実を明らかにするために用いられたいることができれば幸いである。

## 参考文献

(1) Y. Liu, *et al. Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2269. (2) A. Karioti, *et al. J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8103. (3) M. Imoto, *et al. Chemistry and Biology*, **2005**, *12*, 1337.