

Title	ポリTHF環骨格の系統的構築法に基づくバンレイシ科アセトゲニン類の不斉全合成
Author(s)	富永, 博章
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47251
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	富永博章
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第21093号
学位授与年月日	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	ポリ THF 環骨格の系統的構築法に基づくバンレイシ科アセトゲニン類の不斉全合成
論文審査委員	(主査) 教授 田中 徹明 (副査) 教授 北 泰行 教授 今西 武 教授 小林 資正

論文内容の要旨

バンレイシ科アセトゲニン類は、これまでに 400 種類以上の化合物が単離、構造決定されており、それらの多くは、両側を水酸基で挟まれた 1 から 3 個の THF 環骨格を含む脂肪鎖の末端に γ -ラクトン環を有するポリケチドである。アセトゲニン類は、抗腫瘍活性や抗菌活性などの幅広い生物活性を有し、さらにはアドリアマイシン耐性の癌細胞に対しても有効なものも存在することから近年注目を集めており、これまでに多くの研究グループによって様々なアセトゲニン類の全合成が報告されている。アセトゲニン類の活性発現の機構としては、細胞内のミトコンドリアに存在する複合体 I 中の NADH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)・ユビキノン酸化還元酵素や癌細胞膜に存在する NADH 酸化酵素の働きを阻害することにより ATP (アデノシン三リン酸) の産生を抑制し、これにより細胞内の ATP レベルが低下し、細胞をアポトーシスへと導くと考えられている。また、アセトゲニン類は THF 環部分の立体化学の違いによって活性の強さや有効な癌細胞の種類に差が生じることが知られている。それゆえ、アセトゲニン類の合成において THF 環骨格の立体選択的な構築は鍵となる部分であり、また天然物とは異なる立体化学を有する類縁体の合成は構造活性相関研究の観点からも興味深いものである。そこで、申請者が所属する研究室ではアセトゲニン類の THF 環骨格の系統的な不斉合成法の開発に着手し、次のような経路を考案した。まず、 α -オキシアルデヒドに対して、キラルリガンド存在下、不斉アルキニル化反応により、キラルな C₄-unit を導入する。次に、生成した水酸基を求核体として用いる環化と、脱離基として用いる環化により、立体分岐型に THF 環ユニットを構築できると考えた。また、合成した THF 環ユニットの水酸基をアルデヒドに酸化し、再び C₄-unit の導入を行い、同様の反応を繰り返すことで poly-THF ユニットの合成が可能となり、アセトゲニン類のような繰り返し構造を有する化合物群に有効な合成経路となると考えた。以上の合成戦略の下、これまでに 8 種類の立体化学の異なる両側を水酸基で挟まれた mono-THF 環骨格の立体選択的合成に成功している。そこで、著者は本手法を bis-THF 環骨格の立体選択的な構築へと展開すべく研究に着手し、以下の成果を得た。

- (1) α 位に THF 環を有する 2 種類の立体化学の異なるアルデヒドに対して Carreira らが開発した *N*-methylephedrine を不斉配位子として用いる不斉アルキニル化を用いることによりキラルな C₄-unit である 3-butyn-1,2-diol 誘導体を立体選択的に導入し、4 種類の立体化学の異なる付加体を高立体選択的に合成できることを見出した。

- (2) 得られたそれぞれの付加体に対して立体分岐型での THF 環の構築を行うことにより、8種類の立体化学の異なる隣接 bis-THF 環骨格を立体選択的に構築することに成功した。

次に著者は確立した本手法の mono-THF アセトゲニン類合成への適用として、両側を水酸基で挟まれた *threo/trans/threo* 型の mono-THF 環骨格を有する murisolin、*threo/cis/threo* 型の mono-THF 環骨格を有する 16,19-*cis*-murisolin、また構造活性相関活性上の興味から THF 環部分の立体化学が鏡像関係にある 15,16,19,20-*epi*-16,19-*cis*-murisolin の合成に着手し、以下の成果を得た。

- (1) α 位に *trans/threo* 型の mono-THF 環構造を有するアルデヒドに対して Carreira らの不斉アルキニル化反応を用いることによる 1,6-heptadiyne の立体選択的な導入を行い、murisolin の THF 環骨格を構築し、続いて γ -ラクトンフラグメントとのカップリングを経て、murisolin の不斉全合成を達成した。
- (2) 鏡像関係にある *threo/cis* 型の mono-THF 環構造を有するアルデヒドそれぞれに対して murisolin の合成の際と同様の手法を用いることにより、16,19-*cis*-murisolin および 15,16,19,20-*epi*-16,19-*cis*-murisolin の不斉全合成を達成した。
- (3) 合成した murisolin 類を用いた癌細胞に対する細胞毒性評価の結果、murisolin 類の THF 環部分の立体化学の違いによって活性の強さが異なること、またその作用機序が既存の抗癌剤とは異なる可能性が高いという知見を得ることができた。

次に著者は、系統的合成法の bis-THF アセトゲニン類合成への適用として、両側を水酸基で挟まれた *threo/trans/threo/trans/threo* 型の隣接 bis-THF 環骨格を有する longimicin D の合成に着手し、以下の成果を得た。

- (1) α 位に *trans/threo/trans/threo* 型の隣接 bis-THF 環構造を有するアルデヒドに対して、不斉アルキニル化により光学活性なアルキンを導入することにより longimicin D の bis-THF 環骨格を構築し、続いて γ -ラクトンとのカップリングを経て longimicin D の不斉全合成を達成した。
- (2) 合成した longimicin D の癌細胞に対する細胞毒性評価の結果、longimicin D が様々な種類の癌細胞に対して中程度以上の生育阻害活性を有し、その作用機序は既存の抗癌剤とは異なる可能性が高いという知見を得た。

論文審査の結果の要旨

バンレイシ科アセトゲニン類は脂肪鎖の中央部に THF 環、末端部に γ -ラクトン環を有する化合物群であり、抗腫瘍活性を代表とする幅広い生物活性を有し、アドリアマシンの耐性癌細胞に対しても有効なものも存在することから近年注目を集めている。アセトゲニン類は、THF 環の個数や THF 環部分の立体化学などの違いにより、活性の強さや有効な癌細胞の種類に違いが生じることが知られており、よって、多くの不斉点が集中する THF 環骨格の立体選択的構築は、アセトゲニン類合成において鍵となる部分である。

申請者は、当研究室ですでに確立していた mono-THF 環骨格の系統的な不斉合成法を bis-THF 環骨格構築へと展開することにより、種々の立体化学の異なる bis-THF 環化合物を立体選択的に合成することに成功した。

次に、確立した本手法のアセトゲニン類合成へと展開として mono-THF アセトゲニンである murisolin ならびに 16,19-*cis*-murisolin および 15,16,19,20-*epi*-16,19-*cis*-murisolin の不斉全合成を達成した。また、合成した murisolin 類の癌細胞に対する細胞毒性評価の結果、ヒト胃癌細胞や肺癌細胞に対して強い細胞毒性を有することや立体化学の違いにより活性の強さが異なること、既存の抗癌剤とは異なる作用機序を有する可能性が高いことなどの知見を得ることに成功した。

さらに、系統的合成法を用いた bis-THF アセトゲニン合成として、longimicin D の初の不斉全合成に成功した。合成した longimicin D の癌細胞に対する細胞毒性評価の結果、様々な癌細胞種に対して中程度以上の細胞毒性を有し、murisolin 類と同様に既存の抗癌剤とは異なる作用機序を有する可能性が高いという知見を得ることができた。

以上の成果は、博士(薬学)学位論文としてふさわしい内容であると認める。