



Title	One-pot Total Synthesis of Ageladine A inspired by Arginine Post-Translational Modification and its application to Bioactivity Remodeling into Neural Differentiation Modulator
Author(s)	岩田, 隆幸
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52277
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

	氏 名 (岩 田 隆 幸)
論文題名	One-pot Total Synthesis of Ageladine A inspired by Arginine Post-Translational Modification and its application to Bioactivity Remodeling into Neural Differentiation Modulator アルギニンの翻訳後修飾に学ぶageladine Aのワンポット全合成と 神経分化促進分子への活性リモデリング
論文内容の要旨 生理活性分子を得る方法としては従来、天然物の単離/活性評価、誘導体化による生物活性の向上、もしくは生合成経路の機能改変などがよく用いられてきた。しかし、近年、天然物を初期骨格として見なし、そこから新たな生理活性分子を見出す方法である“天然物のリモデリング”が用いられるようになってきた。申請者は海綿由来アルカロイドであるageladine A (1)の特徴的な構造とそのピリジン類縁体2が持つ神経分化に関わるキナーゼDyrk1Aに対する阻害活性に着目し、血管新生阻害活性を持つageladine Aのワンポット全合成を達成すると共に、その全合成を基盤として神経分化促進分子への“活性リモデリング”に成功した。 Ageladine Aはその抗がん剤への応用の可能性から、これまでに多くの合成研究が報告されている。しかし、いずれの合成法においても置換2-アミノイミダゾール構造の構築に課題が残されていた。そこで、申請者はより効率的に2-アミノイミダゾール構造を得るために、タンパク質のアルギニンが脂質代謝物である共役アルデヒドにより翻訳後修飾を受け、2-アミノイミダゾールを与えることに着目した。この翻訳後修飾は一般的には知られていないが、アルギニン側鎖グアニジンがβ-ケト-α,β-不飽和アルデヒドと反応することで、N1-置換2-アミノイミダゾール3を選択的に与えることが報告されている。そこで種々のグアニジンの共役アルデヒドとの反応性を調べたところ、アルギニンだけでなく、様々な置換基を持つN-アリールグアニジン4においても、高収率で生成物を与えることが分かった。 この反応を鍵反応として、次にageladine Aおよびその類縁体のワンポット合成を検討した。種々条件検討の結果、まずN-アリールグアニジン4を原料として、①共役ジアルデヒド5と反応させることにより、2-アミノイミダゾール3を合成した（翻訳後修飾模倣反応の実施）。次いで、これを単離せず反応液に直接、アンモニア塩とアルデヒド6と作用させることで、②アンモニアとイミンを形成させ、さらにエナミン7へと異性化させた後、③アルデヒド6とイミン形成させトリエン8へと導き、④加熱条件下、アザ電子環化反応を行った。生成したジヒドロピリジン9は速やかに⑤自然酸化されることが分かり、その結果、原料のアリール基に由来する様々な置換基を有するageladine A誘導体10を得ることに成功した。また、N1位アリール基についてはジニトロフェニル基11を用いれば、⑥チオリシスによって除去することが可能であることが分かり、天然物であるageladine A (1)を総収率5%、さらにDyrk1A阻害活性を持つピリジン類縁体2については22%という高収率で合成することにも成功した。 また、種々置換基を持つアニリン誘導体やアルデヒドを用いて合成した15種類のageladine A誘導体10について、その活性を詳細に検討したところ、神経幹細胞に対して顕著な神経分化の促進もしくは抑制活性を持つ誘導体を3種見出した。この活性は当初Dyrk1A阻害活性に由来すると考えていたが、これら新規誘導体はDyrk1A阻害活性を全く示さず、全く新たな活性発現機構を持つことが分かった。以上のように、血管新生阻害活性を持つageladine Aを初期骨格として、その生物活性を「ワンポット全合成」によって新たな神経分化促進活性へとリモデリングすることに成功した。	
	Post-translational modification-inspired reaction ageladine A (1) 5% (from 4) pyridine deriv. (2) 22% (from 4) auto-oxidation (5)

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (岩 田 隆 幸)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	深瀬 浩一
	副 査	教授	久保 孝史
	副 査	教授	加藤 修雄
	副 査	准主任研究員	田中 克典 (理化学研究所)

論文審査の結果の要旨

共役アルデヒドと各種イミンから得られる共役アルデヒドは、分子内に求核部位と求電子部位の両者を有しており、多種多様な反応性を示す。これら共役イミンは、生体内においてもリジンやアルギニンに代表されるアミン類と脂質代謝産物から生成し、様々な機能を担っていると考えられる。従って生体内での共役イミンの反応性を理解することは、アルカロイド天然物の新しい合成法開発のヒントになるとともに、生体機能を制御する分子の創製に繋がる可能性がある。本研究では、アルギニン残基に対する翻訳後修飾反応を鍵として、置換2-アミノイミダゾール合成法を開発した。

続いて、本法を用いて、顕著な血管新生阻害活性を持つ ageladine A のワンポット全合成に成功した。Ageladine A は海綿 *Agelas Nakamurai* よりマトリックスメタロプロテアーゼの阻害活性を指標に単離された天然物である。*N*-アリールグアニジンに対して共役アルデヒドを作用させることで、イミンの形成と続く、分子内環化反応が進行し、*N*1-置換 2-アミノイミダゾールを選択的に与え、さらに塩化アンモニウムを加えて、イミンの形成とエナミンへの異性化、さらに加えたアルデヒドとイミンの形成を経て、電子環状反応と続く自然酸化によって前駆体を得た。最後に *N*1 位のアリール基を除去することによって、ageladine A の全合成を達成した。さらに、本研究では、ageladine A の構造を基に、様々な類縁構造を合成することで、新たな生物活性を付与するという“活性リモデリング”を検討した。そこで、ageladine A のワンポット全合成を基盤として、様々な ageladine A 誘導体から成るライブラリー合成を行い、それらの中から強い神経分化促進活性を持つ分子を見出した。

他にもシアナミドと $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ を用いた水中でのグアニジノ化反応を開発した。

以上のように、新規な反応開発とそれに基盤を置く合成研究によって、新たな生物活性分子を創製した。よって本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。