

Title	高度縮環骨格の新規構築法を基盤とする生物活性天然物の全合成
Author(s)	能島, 梢司
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59429
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	の 能 島 梢 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学位記番号	第 25164 号
学位授与年月日	平成24年3月22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	高度縮環骨格の新規構築法を基盤とする生物活性天然物の全合成
論文審査委員	(主査) 教授 田中 徹明 (副査) 教授 小比賀 聡 教授 小林 資正 教授 藤岡 弘道

論文内容の要旨

自然界には人智を超える化学構造と生物活性を有する多様な天然有機化合物が存在し、これらの物質が創薬のリードとして医薬品開発に重要な役割を果たしてきた。しかし、天然医薬リードの多くは入手が困難であり、創薬の基盤となる誘導体供給とその構造活性相関、さらには活性発現機構の解明といったメディシナルケミストリーの展開には目的物の人工的獲得をもたらす精密合成化学の発展が欠かせない。特に医薬品リードが複雑な構造を有する場合、個々の標的に応じた新しい合成戦略や方法論の開発が極めて重要となる。例えば、今日、近年の有機合成化学の進歩を背景に信頼性の高い化学反応が開発され、数多くの生物活性天然物の全合成が達成されているが、高度縮環骨格を有する化合物の合成は、その多くが構築困難な連続不斉中心を有することや密集した官能基ないしは炭素骨格によってもたらされる不測の化学反応性ゆえに困難を極めている。したがって、高度縮環構造の効率的な構築法の開発は、有機合成化学ひいては創薬における解決すべき課題のひとつとなっている。このような背景下、申請者は、創薬リードとして期待が寄せられる生物活性高度縮環型天然物 clavilactone D ならびに platencin を合成標的とし、それらの極めて特異な縮環型分子骨格を人工的に構築する新合成戦略の確立に向けた研究を展開した。

Clavilactone D は、2000 年に Merlini らによって MYGA (malt, yeast, glucose, agar) 培地で育成したホテイシメジ *Clitocybe clavipes* より単離され、多くの悪性腫瘍で過剰発現することが知られている上皮細胞増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) におけるチロシンキナーゼの特異的な阻害作用を有することから、新規抗がん剤の有力な候補として大変魅力的な合成標的となっている。しかしながら、本天然物は、有機合成化学の

歴史においてこれまで構築上の多くの課題を提起してきた中員環骨格を有し、かつその構成単位にはエポキシド、多置換オレフィン、さらにはブタノリドといった様々な高反応性官能基が含まれていることから、合成は必ずしも容易ではない。申請者は、このデリケートな官能基密集型中員環骨格を特徴とする clavilactone D の分子骨格を「渡環反応点制御」に基づく Friedel-Crafts 型環化反応を鍵として構築することに成功した。すなわち、鍵中間体アルコールのヨードエーテル化に続く連続的 Friedel-Crafts 環化と、生じたヨードエーテルの還元によるオレフィンの再構築により clavilactone D の 10 員環骨格を構築した。この戦略は、段階的に進行する環化によって酸化段階の高い中員環分子の離れた反応性末端を近傍に配置し、環化効率を向上させる新しいコンセプトに基づいている。本戦略は、clavilactone 類のみならず、他の中員環化合物の構築にも適応し得るものであり、これまで合成が困難であった中員環構築の新基軸となる。

本研究におけるもうひとつの合成標的である platencin は、メルク社によって放線菌 *Streptomyces platensis* の 2 次代謝産物から見出され、細菌の生存・生育に必要な不可欠な脂肪酸合成酵素を阻害することによって幅広い抗菌作用を発揮する。そのため、本天然物は、現代の抗生物質医療の問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に対する効力を示す新たな抗生物質の有望な候補として極めて魅力的な合成標的となっている。Platencin は、三、四級隣接炭素中心を含む立体障害の大きな縮環炭素骨格を特徴とし、その人工的獲得には不斉制御を含めた歪みの大きい官能基密集型骨格の構築が課題となる。申請者は、極めて高い反応性ゆえに四級炭素構築に威力を発揮するラジカル反応を駆使する独自の経路によりこの課題の解決に取り組み、platencin の全合成に成功した。まず、エポキシドと低原子価チタンとの反応により生成する求核的炭素ラジカルのエノンに対する分子内付加を鍵として platencin の中間体となるデカリン誘導体の獲得に成功した。本アプローチにおいては、ラジカル反応の利点を活かした立体収束型合成、すなわち、出発物の立体化学の如何に関わらずエピ化を経て望む単一の三、四級立体化学をもつ高度縮環骨格を形成する新手法を確立した。また、platencin の特徴的なビシクロ[2.2.2]オクテン骨格は、ホモアリル位でのラジカル転位反応により効率的に構築した。さらにこの間、1,4-遠隔不斉誘起を利用した高ジアステレオ選択的アルキル化による新規四級炭素形成法の開発にも成功した。不斉四級炭素中心の構築は、今もなお合成化学上の課題のひとつとなっており、著者が新たに確立した手法は、従来の不斉補助基や不斉触媒を用いた四級炭素形成法に加わる新手法となる。

以上、著者は、本研究において高度縮環骨格の新規構築法を基盤とする有機合成化学の新戦略を開拓し、医薬品リードとなり得る生物活性天然物の人工的獲得に成功した。ここ

に確立した新しいアプローチは、創薬の基軸を成す有機合成化学の今後の発展に大いに寄与することが期待される。

論文審査の結果の要旨

有機合成化学が目覚しく発展した現代においても、高度縮環骨格を有する化合物の合成は、その多くが構築困難な連続不斉中心を有することや密集した官能基ないしは炭素骨格によってもたらされる不測の化学反応性ゆえに困難を極めている。このような背景下、申請者は、創薬シードとして期待が寄せられる生物活性高度縮環型天然物 clavilactone D ならびに platencin を合成標的とし、それらの極めて特異な縮環型分子骨格を人工的に構築する新合成戦略の確立に向けた研究を展開した。

その結果、2,3-エポキシ- γ -ラクトンとキノンが連結したユニークな 10 員環骨格を特徴とする clavilactone D の分子骨格を「渡環反応点制御」に基づく Friedel-Crafts 型環化反応を鍵として構築することに成功した。すなわち、鍵中間体アルコールのヨードエーテル化に続く連続的 Friedel-Crafts 環化と、生じたヨードエーテルの還元によるオレフィンの再構築により clavilactone D の 10 員環骨格を構築した。この戦略は、段階的に進行する環化によって酸化段階の高い中員環分子の離れた反応性末端を近傍に配置し、環化効率を向上させる新しいコンセプトに基づいている。本戦略は、clavilactone 類のみならず、他の中員環化合物の構築にも適応し得るものであり、これまで合成が困難であった中員環構築の新基軸となる。

また、新規抗生物質として世界規模での注目を集める platencin を標的とする全合成研究においては、三、四級隣接炭素中心を含む立体障害の大きい縮環炭素分子骨格をラジカル変換を基盤とする独自の経路により構築することに成功した。まず、エポキシドと低原子価チタンとの反応により生成する求核的炭素ラジカルのエノンに対する分子内付加を鍵として platencin の中間体となるデカリン誘導体の獲得に成功した。本アプローチにおいては、ラジカル反応の利点を活かした立体収束型合成、すなわち、出発物の立体化学の如何に関わらずエビ化を経て望む単一の三、四級立体化学をもつ高度縮環骨格を形成する新手法を確立した。また、platencin の特徴的なピシクロ[2.2.2]オクテン骨格は、ホモアリル位でのラジカル転位反応により効率的に構築した。さらにこの間、1,4-遠隔不斉誘起を利用した高ジアステレオ選択的アルキル化による新規四級炭素形成法の開発にも成功した。不斉四級炭素中心の構築は、今もなお合成化学上の課題のひとつとなっており、申請者が新たに確立した手法は、従来の不斉補助基や不斉触媒を用いた四級炭素形成法に加わる新手法となる。

以上、申請者は、本研究において高度縮環骨格の新規構築法を基盤とする有機合成化学の新戦略を開拓し、医薬品シードとなり得る生物活性天然物の人工的獲得に成功した。ここに確立した新しいアプローチは、創薬の基軸を成す有機合成化学の今後の発展に大いに寄与することが期待される。

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。