

Title	オキサゾール含有マクロライドleiodolide Aの合成研究
Author(s)	小松, 秀行
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60071
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	小松 秀行
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 25956 号
学位授与年月日	平成25年3月25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	オキサゾール含有マクロライド leiodolide A の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 藤岡 弘道 (副査) 教授 小林 資正 教授 宇野 公之 教授 小比賀 聡

論文内容の要旨

オキサゾール含有マクロライドは、海洋天然物に多く見られ、また癌細胞の増殖を阻害するものが多く、医薬品シードとして期待される化合物群である。これまでに disorazole A や rhizoxin D など異なる化学構造を有するものが数多く見出されている。その中の一つである leiodolide A は、2006年に海綿から単離、構造決定された19員環マクロライドであり、構造的特徴として共役オキサゾールと複数の不斉点を有している。C13位のメチル基の立体化学は決定されておらず、未だ全合成例もない。さらに、天然より採取される leiodolide 類は極微量であることから、leiodolide A の有する生物活性を精査し、医薬品シードとしての展開を図るために本天然物を大量に供給するルートの確立は重要である。そこで、これらの問題点の解決を目指して、著者は本天然物の合成研究に着手した。

Leiodolide A の合成に先立ち、まずオキサゾール環の新規実用的合成法を開発した。多くの天然物に含まれる複素環であるオキサゾール環の合成法を開発することは重要な課題である。特に天然では、セリンなどから生合成されるため、多くのオキサゾール含有天然物は4位に置換基を有する。そのため、4位置換体の合成は特に重要である。これまでに報告された4位置換オキサゾールの一般的合成法は、カルボン酸を原料に用いる方法が汎用されている。本法は多くの合成に幅広く用いられる有用な手法であるが、比較的高価な試薬を用いることや変換に3段階を必要とするといった問題点があった。

一方、著者の研究室ではこれまでに、アルデヒドとジアミンを原料に用いるイミダゾリンの合成法を報告している。すなわち、両者を縮合することで生じるアミナールをNBSにより酸化し、イミダゾリンへ変換する手法である。著者はイミダゾリン合成法の展開として、ジアミンに代えセリンメチルエステルを用いアルデヒドと反応させることで、オキサゾリンの合成が可能ではないかと考えた。本法を検討した結果、新規オキサゾリン合成法を見出した。すなわち、アルデヒドとセリンメチルエステルの縮合により *N,O*-アセタールを形成させ、NCSによるワンポット縮合-酸化反応により3-オキサゾリンへと変換し、続く酸化により4位にエステルが置換したオキサゾール環を合成するという手法である。本法は、アルデヒドから4位エステル置換オキサゾールを得る初めての一般的合成法である。

また、4位にエステルを持つ3-オキサゾリンの有機合成的変換反応はこれまで殆ど研究されていない。そこで著者は、イミンやエステル、*N,O*-アセタールといった複数の求電子的な官能基を持つ3-オキサゾリンの骨格に着目し、求核剤との反応を検討した。4位にエステルを持つ3-オキサゾリンと Grignard 試薬の反応において、複数の求電子的官能基を有する中、エステルを選択的にケトンへ変換できる本複素環独特の興味深い反応性を見出した。本変換の後、エステル体の酸化と同様に3-オキサゾリンの4位ケトン置換オキサゾールへの変換にも成功した。

次に、本法を利用した、オキサゾール含有の天然物である leiodolide A の合成研究を行った。これま

で、leiodolide A の全合成研究はなく、類縁体の leiodolide B に関してのみ2011年に Fürstner らによって報告されたが、彼らの合成では天然物の構造決定までは至らなかった。一方、著者らは、leiodolide A の合成から問題の解決に着手した。合成は、立体が決定されていないC13位のメチル基を確実に作り分けることが重要である。そこで、両エナンチオマーが市販されている citronellal を原料に用いることで、確実に両ジアステレオマーを合成した。まず、(+)-citronellal からの合成を示す。(+)-Citronellal を用い Corey-Fucks アルキン合成を適用し、パラホルムアルデヒドと反応させることでプロパルギルアルコールを得た。得られたアルキンをキノリン存在下 Pd/BaSO₄ を用いて接触還元し、*cis* 体のアリルアルコールへと誘導し、Sharpless の不斉エポキシ化反応を適用しエポキシ体を合成した。得られたエポキシドの位置選択的開環反応と水酸基の保護、オゾン酸化を行い、アルデヒドを得た。このアルデヒド体に対し、先ほど示したオキサゾール合成法を適用し、高収率でケトオキサゾール体へと変換した。

次に、ケトオキサゾールに HWE 反応を適用し、不飽和エステルを合成し、DIBAL で還元、その後、二酸化マンガンによりアリルアルコールを酸化することでアルデヒドへと変換した。Leiodolide A の C4, 5 位に当たる不斉点の構築には、Evans の不斉アルドール反応を適用し、立体選択的にアルコール体を合成した。TBS 基で水酸基を保護し、LiBH₄ により Evans の不斉補助基を還元的に外しアルコールへ変換後、Dess-Martin 酸化によりアルデヒド体を合成した。このアルデヒド体に HWE 反応を行い、続いて、一級水酸基に結合した TBS 基の選択的な脱保護、Dess-Martin 酸化を行うことでオキサゾールを含むマクロ環フラグメントの合成を達成した。続いて、別途合成した側鎖フラグメントとマクロ環フラグメントに NHK 反応を適用し、カップリング体を得た。立体選択性は触媒の不斉反応条件に付すことで向上が見られた。続いて、Me₃SnOH を適用し、メチルエステルを選択的にカルボン酸へ変換し、得られたカルボン酸に対しマクロラクトン化反応を行った。マクロラクトン化反応はこれまでに数多く報告されているが、その一つに著者の研究室では ethoxy vinyl ester (EVE) を経由する手法を報告している。すなわち、ルテニウム触媒存在下、エトキシアセチレンをカルボン酸に付加させて、定量的に EVE へと誘導し、得られた EVE を酸触媒で処理することでマクロラクトン体を与える手法である。EVE を経由する本反応条件を今回のヒドロキシカルボン酸に適用したところ19員環化合物が高収率で得られた。マクロラクトン化反応の定法である山口法や椎名法も検討したが、本基質に対しては EVE 法が最も有効であることが分かった。次に HF-ピリジンを用い、TBS 基を脱保護し、最後に LiOH による末端エステルの脱保護を行い、leiodolide A (13Me α) の合成を達成した。

また、ほぼ同様のルートで C13 位メチル基の立体が β 体の leiodolide A (13Me β) も (-)-citronellal から合成した。

今回合成した leiodolide A の提唱構造体を単離された天然物のチャートと比較した。その結果、13 位のメチル基の立体化学が α 体である可能性と、合成した論文提唱構造と天然物のチャートのずれが大きい C2-6 の間の提唱構造に誤りがある可能性を示唆する結果を得た。

論文審査の結果の要旨

オキサゾール含有マクロライドは、海洋天然物に多く見られる骨格であり、また癌細胞の増殖を阻害するものが多く、医薬品シードとして期待される化合物群である。その中の一つである leiodolide A は、2006年に海綿から単離、構造決定された19員環マクロライドである。構造的特徴として共役オキサゾールと複数の不斉点を有しており、その中の一つであるC13位のメチル基の立体化学は決定されておらず、未だ全合成例もない。さらに、天然より採取される leiodolide 類は極微量であることから、leiodolide A の有する生物活性を精査し、医薬品シードとしての展開を図るために本天然物を大量に供給するルートの確立は重要である。そこで、これらの問題点の解決を目指して、leiodolide A の合成研究に着手した。

Leiodolide A の主要骨格の一つであるオキサゾール環は医薬品や生物活性化合物に多く含まれる複素環である。これまでに多くの合成法が見出されてきたが、一般的な合成法は原料にカルボン酸を用いている。一方、今回小松君はアルデヒドからオキサゾールを得る初の方法を見出した。すなわち、アルデヒドとセリンメチルエステルの縮合により生じる *N,O*-アセタールを酸化することで3-オキサゾリンを与える。このものをさらに酸化することでオキサゾールへと変換できる。

また、合成中間体の3-オキサゾリンはイミンやエステル、*N,O*-アセタールといった求電子的な官能基を複数有しており、求核種との反応に興味を持たれた。検討した結果、Grignard試薬を反応させることで、複数の求電子的官能基の中のエステルのみが選択的に反応し、ケトン体が高収率で得られることを見出した。このケトン置換オキサゾリンも酸化することで、ケトン置換オキサゾールへの変換にも成功した。

オキサゾール含有マクロライドleiodolide Aはこれまで2例の合成研究はあるが、いずれも構造の決定には至っていない。そこで、小松君は先のオキサゾール合成法やマクロラクトン化反応、NHK反応などを用い、本天然物の合成を行い、達成した。明らかにされていない、不斉点における2つの可能性のある化合物を作り分け、2つのジアステレオマーの合成を行ったが、天然物とは一致しなかった。そこで、今回合成した化合物のフィジカルデータから類推し、天然物の推定構造を示した。推定構造の化合物を合成することで天然物の構造が明らかとされる可能性があり、期待が持てる。

以上の結果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。