

氏名（本籍）	渡辺 雅之	（栃木県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	甲第110号	
学位授与年月日	平成18年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者	
学位論文の題名	閉環メタセシス反応を用いた数種のラクトン系天然物およびシクロペンテン型天然物の合成研究	
論文審査委員	主査	教授 本多 利雄
	副査	教授 河合 賢一
	副査	教授 東山 公男

論文内容の要旨

自然界に存在する生物は、さまざまな構造と生理活性を有した化合物を合成し、優れた医薬品として期待される化合物を多く提供してきた。しかしながら、これらの天然化合物においては極微量しか得られないものも多く、また活性面でも必ずしも最良のものとは言い難い。したがって、天然物をリード化合物とする医薬品探索においては、より活性が強かつ低毒性の化合物を見出すため、さらには適切なスクリーニングを行うだけの十分な量を効率よく得ることを可能とする全合成方法の確立が必要となってくる。

また、天然化合物は環状構造を持つものが多く、これらの天然物の合成法を確立していく上で環形成反応もまた重要となってくる。環形成反応のひとつとして、遷移金属触媒の研究によりタングステン錯体 (W)、モリブデン錯体 (Mo)、ルテニウム錯体 (Ru) を用いた ring-closing metathesis (RCM) 反応が近年開発されている。本反応は、有機合成において最も基礎となる効率的な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、2005 年度のノーベル化学賞を受賞した反応である。また、有機合成化学において優れた方法論として、天然物合成においても広く利用されている。

そこで著者は本反応を天然物の合成に応用し、効率的なラクトン系天然物およびシクロペンテン型天然物合成法の確立を目的とした研究を進めることとした。その結果、エステル置換基の直接的な RCM 反応を用いた (+)-tanikolide (1) および (-)-malyngolide (2) (Figure 1) の合成、次いでジエン

インメタセシス反応による (+)-viroallosecurinine (3) (Figure 2) の合成、さらに (-)-untenone A (4) および plakevulin A (5) (Figure 3) の合成研究を行った。

まず著者は、(+)-tanikolide (1) および (-)-malyngolide (2) の合成に着手した (Scheme 1)。(+)Tanikolide (1) は 1999 年に Gerwick 等により海洋藍色細菌 *Lyngbia majuscula* の脂質抽出物から単離された δ -ラクトン系化合物である。本化合物は、カンジダ症の原因菌である *Candida albicans* に対し抗菌活性を有している。また、(-)-malyngolide (2) は 1979 年に Moore 等により青緑色藻類 *Lyngbia majuscula* の shallow-water 種の脂質抽出物から単離された δ -ラクトン系化合物である。本化合物は、非定形抗酸菌である *Mycobacterium smegmatis*、化膿レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、そして院内感染の原因菌である *Pseudomonas fluorescens* に対しては抗菌活性を有しているが、大腸菌、緑膿菌および *C. albicans* に対しては不活性である。

これらの化合物は、共に δ -ラクトン環系化合物であり、その 5 位に第 4 級不斉炭素が存在する共通の基本骨格を有している。また (-)-malyngolide (2) においては 2 位に R 配置のメチル基が存在しているが、これらの化合物は共通の方法論で合成が可能であると考えた。すなわち、両化合物は対掌の第 4 級不斉炭素を持つが、この第 4 級不斉炭素は、アリルアルコール体 6, 7 の Shapless asymmetric epoxidation (Shapless AE) を用いることにより両方の立体配置を作り分けることが可能であるため、容易に構築できると考えた。さらにそれらから数工程を経ることにより RCM 反応前駆体であるジエン体 8, 9 を合成し、鍵反応であるエステル置換基の直接的な RCM 反応を行うことで、(+)-tanikolide (1) および (-)-malyngolide (2) の合成を達成した (Scheme 1)。今回の結果から、エステル置換基の直接的な RCM 反応には Hoveyda-Grubbs 触媒 10 (Scheme 1) が最も有用であることが判明した。

次に著者は、(+)-viroallosecurinine (3) の合成に着手した (Scheme 2)。本化合物は 1964 年に台湾産のトウダイグサ科 (Euphorbiaceae) *Securinea virosa* Pax. et Hoffm. の葉の抽出物、そして西アフリカのトウダイグサ科 *Phyllanthus discoideus* (Baill.) Mull Arg. の葉、およびトウダイグサ科 *Breynia coronata* の葉の抽出物から単離された細胞毒性アルカロイドである。西アフリカでは *Phyllanthus discoideus* の木を民間薬として利用しており、この葉は強壮およびさまざまな感染症に、樹皮は主に下剤や解熱に使われている。また台湾では痛みや炎症に対して使われている。さらに *S. virosa* の葉からの抽出物は KB、A-549、HCT-8、P-388、そして L-1210 組織培養細胞に対して有意な細胞

毒性を示すことが報告されており、(+)-viroallosecurinine (3) は *in vivo* で P-388 組織培養細胞に 0.9 $\mu\text{g/mL}$ の ED_{50} 値で有意な細胞毒性を示した。また本アルカロイド (3) は、緑膿菌や黄色ブドウ球菌に 0.48 $\mu\text{g/mL}$ の MIC を示し、MIC/MBC が 1 以下なのでより殺菌的であることも判明している。

今回の合成の目的は以前に当教室において合成が達成された (-)-securinine の合成方法をそのジアステレオマーである (+)-viroallosecurinine (3) に応用することである。両化合物は B 環部位、C 環部位、そして D 環部位の架橋に存在する第 4 級不斉炭素の立体化学を逆にして、同一の構造を有している。(-)-Securinine の合成において、第 4 級不斉炭素は Felkin-Anh 制御により構築されたが、今回はキレーション制御により選択性を発現させ、目的を達成しようと計画した。また得られたアルコール体より数工程を経て、RCM 反応前駆体であるジエンイン体 11 へ誘導し、RCM 反応を行うことで (+)-viroallosecurinine (3) の合成を達成した (Scheme 2)。今回の結果から、B 環部位、C 環部位、そして D 環部位の架橋に存在する第 4 級不斉炭素は、キレーション制御によるアルキンの付加により構築できた。また鍵反応である RCM 反応において、Grela 等によって開発された触媒 12 (Scheme 2) が最も有用であった。また、本合成方法論は、一般的な *Securinega* アルカロイドの合成方法論であり、他の *Securinega* アルカロイドの合成にも応用が可能であると考えられる。

続いて著者は、(-)-untenone A (4) および plakevulin A (5) の合成に着手した。Untenone A (4) は 1993 年に小林等により沖縄の運天港から採取された *Plakortis* 属の海綿からマイナー成分として単離された化合物であり、天然から単離された untenone A (4) はラセミ体である。本化合物はマウス白血病細胞 L1210 (IC_{50} 0.4 $\mu\text{g/mL}$) およびヒト上皮がん細胞 KB (IC_{50} 2.9 $\mu\text{g/mL}$) に対する細胞増殖抑制を示す。また、plakevulin A (5) は 2003 年に小林等により沖縄の瀬良垣ビーチで採取された *Plakortis* 属の海綿 (SS-973) から単離された化合物である。本化合物は哺乳類の DNA pol. α および β に対しての阻害活性を示す。

Plakevulin A (5) は (-)-untenone A (4) の 1 位のカルボニル基が水酸基へ還元された化合物であり、(-)-untenone A (4) の効率的なキラル合成方法を確立できれば plakevulin A (5) のキラル合成にも応用できると考えた (Scheme 3)。さらに両化合物の構造の特徴としては、長い側鎖および第 4 級不斉炭素中心を有していることが挙げられ、(+)-tanikolide (1) および (-)-malyngolide

(2) に類似している。そこでこれら化合物の合成に対して (+)-tanikolide (1) および (-)-malyngolide (2) の合成方法論を応用した (Scheme 1)。つまり、第 4 級不斉炭素は Sharpless asymmetric epoxidation (Sharpless AE) により構築した後、数工程を経ることにより RCM 反応前駆体であるジエン体 13 へと導き、鍵反応である RCM 反応を行うことで、(-)-untenone A (4) の合成を達成した。さらに、得られた (-)-untenone A (4) を還元することにより plakevulin A (5) の合成を達成した (Scheme 3)。今回の結果から、両化合物の光学活性体の合成は (+)-tanikolide (1) および (-)-malyngolide (2) の方法論を応用することで達成できた。また今回は L 体の酒石酸エステルを用いて (-)-untenone A (4) を合成したが、D 体の酒石酸を用いれば同一の方法論で (+)-untenone A も合成できる。さらに Sharpless AE により構築した不斉炭素を利用することで plakevulin A (5) の光学活性体の初めての合成にも成功した。今回の合成方法論は、多くの類似したシクロペンテン型天然物の合成にも応用できると考えられる。

以上のように、RCM 反応を天然物の合成に応用し、効率的合成法の確立に成功したが、本反応は効率的な環状化合物の合成に有用であり、さらにさまざまな天然物や医薬品の化合物への応用が出来ると考えている。また、医薬品を始めとする有用な生理活性化合物の合成においてはグリーンケミストリーが必須である。オレフィンメタセシス反応は、その面からも有用な反応と認識されており、今後もさらなる活用が期待される反応である。

論文審査の結果の要旨

自然界からは、さまざまな構造と生理活性を有した化合物が数多く単離・構造決定され、それらの中には優れた医薬品の候補化合物として期待される、いわゆるリード化合物ともなるべき存在のものが多く知られている。しかしながら、これらの天然化合物においては極微量しか得られないものも多く、また生理活性面でも必ずしも最良のものとは言い難いものが多々ある。したがって、有用な生理活性天然物を効率良く合成する方法論の確立は、より活性が強く、かつ毒性等の副作用を軽減した誘導体合成をも含めて新規医薬品開発においては極めて重要な課題である。

一般に、天然化合物は多くのキラル中心を有し、かつ環状構造を持つものが多く、これらの天然物の合成法を確立していく上でキラル源の導入と環形成反応は重要な研究課題となっている。環形成反応のひとつとして、遷移金属触媒の研究によりタングステン錯体 (W)、モリブデン錯体 (Mo)、ルテニウム錯体 (Ru) を用いた閉環メタセシス反応 (ring-closing metathesis, RCM) が近年開発されている。本反応は、有機合成において最も基礎となる効率的な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、2005 年度のノーベル化学賞を受賞した反応である。

本論文においては、キラル中心の構築に Sharpless asymmetric epoxidation を用い、さらに環形成反応として閉環メタセシス反応を天然物の合成に応用し、 δ -ラクトン系化合物である (+)-tanikolide および (-)-malyngolide、インドリチジン環骨格および γ -ラクトン環骨格を有する (+)-viroallosecurinine、さらにシクロペンテン環骨格を有する (-)-untenone A および plakevulin A の効率的キラル合成を達成している。

上述した如く、本論文は閉環メタセシス反応を天然物の合成に応用し、効率的なラクトン系天然物およびシクロペンテン型天然物合成法の確立を目的とした記述であり、本研究によって得られた結果は以下のものである。

1) (+)-Tanikolide および (-)-malyngolide の合成

両化合物は対掌の第4級不斉炭素を有する δ -ラクトン系天然物であり、興味ある抗菌活性を示すことが知られている。まず、重要な不斉導入においては、これら第4級不斉炭素の構築を、対応するアリルアルコール体の Sharpless asymmetric epoxidation (Sharpless AE) を用い、効率的に両対掌体の作り分けに成功している。さらに短工程で RCM 反応前駆体であるジエン体を合成し、Hoveyda-Grubbs 触媒を用いたエステル置換基の直接的な RCM 反応を行い、(+)-tanikolide

および (-)-malyngolide の簡易合成法の確立を達成している。

2) (+)-Viroallosecurinine の合成

Viroallosecurinineはロシアで小児麻痺の治療薬として用いられている securinine のジアステレオマーであり、抗腫瘍活性および抗菌活性を有することが知られている。本化合物の B 環部位、C 環部位、そして D 環部位の架橋に存在する第 4 級不斉炭素構築を、光学活性なピペコリン酸誘導体にキレーション制御によるアルキンの立体選択的付加を応用することにより達成している。また鍵反応である RCM 反応において、ジエンイン化合物を原料とし Grela 等によって開発された触媒を利用することにより C 環部位、D 環部位を一工程で構築することに成功し、(+)-viroallosecurinine の効率的合成を達成している。最終段階である B 環部構築においては、中間に生成するアリルブロミドの立体化学に関しても考察を加え、その反応機構をも推察している。

3) (-)-Untenone A および plakevulin A の合成

Plakevulin A は DNA ポリメラーゼ阻害活性を有することより、抗腫瘍剤としての展開が期待されている化合物である。Untenone A および plakevulin A の構造の特徴としては、長い炭素側鎖および第 4 級不斉炭素中心を有していることが挙げられ、不斉中心に関しては (+)-tanikolide および (-)-malyngolide に類似している。そこでこれら化合物の合成に対して (+)-tanikolide および (-)-malyngolide の合成方法論を応用した。すなわち、第 4 級不斉炭素は Sharpless asymmetric epoxidation により構築し、その後、数工程を経て合成したジエンに対する RCM 反応には Grubbs 第 2 世代触媒を用いて目的とするシクロペンテンの構築に成功している。さらにその後の化学修飾により (-)-untenone A および plakevulin A の合成を達成しているが、多官能基を有する化合物合成にも RCM 反応が極めて有効であることを証明している。

以上のように本論文は不斉第 4 級中心を有する生理活性天然物の合成に関する記述であるが、不斉中心の構築には両対象体の合成が可能な Sharpless asymmetric epoxidation を効率的に応用し、さらに環形成反応として閉環メタセシス反応を利用して有用生理活性化合物の効率的合成法の確立に成功している。これらの研究結果より、閉環メタセシス反応複雑な骨格および多官能基を有する環状化合物の効率的合成に極めて有用であることを示すと共に、さらに種々の天然物や医薬品合成応用への可能性をも示唆している。合成計画は極めて緻密に組み立てられ、また実験も論理的考察に基づいて遂行されている。その結果として、興味ある重要な新規知見を多々提供するに至っており、博士(薬学)論文として十分に価値のあるものと判断する。