



顕著な生物活性を有する芳香族および含酸素環式天然有機化合物に関する合成化学的研究

東京大学大学院農学生命科学研究科 小倉 由資

はじめに

生物活性天然有機化合物を化学合成する目的や意義は、①構造の確定、②合成試料の供給、③新規合成手法の開発、など大きく三点に要約される。これまで数多く発見された天然物の中でも、特に有用な生物活性を示すものは勿論、特異な化学構造を有するものも、合成化学者にとって挑戦的な標的分子として好奇心の対象となる。それだけでなく、その特異骨格自体が未知の機構で生物活性を示す鍵となる、リードとしての可能性を秘めているという点で興味深い。筆者は特に顕著な生物活性を有する芳香族および含酸素環式天然有機化合物を対象に合成研究を行い、一部では作用機構の解明研究にも携わった。その中から代表的な研究を取り上げ、以下にその概要を述べる。

1. 生物活性芳香族天然有機化合物に関する合成化学的研究

1-1. 血管拡張作用を示し特異な新規アセタール骨格を有する lysidicin A の全合成

中国で民間薬に用いられる低木から単離された lysidicin A (**1**) は、ベンゾフラン環を内包した新規アセタール骨格を有し血管拡張作用を示す。この特異なアセタール骨格の効率的な構築法を確立することは、有機合成化学の見地から興味を持たれた。筆者はまず、出発物質であるイタコン酸ジメチルとフロログシノール誘導体から7工程の変換でトリアリルエーテル **2** を調製した。この **2** にルイス酸として Me_3Al を作用させると連続的に3つの Claisen 転位が円滑に進行することを見出し、高収率で転位体 **3** を得ることに成功した。その後2つの二重結合を酸化的に開裂して酸処理を施すと、望むアセタール骨格 **4** を構築できることを見出した。**4** に対して銀塩と酸塩化物を用い、超低温下で Friedel-Crafts のアシル化を施し、アシル基を一挙に3つ導入して lysidicin A (**1**) の全合成を達成した。

1-2. 癌細胞転移阻害活性を有する UTKO1 の光学活性体合成と作用機構に関する合成化学的研究

コウジカビの一種から単離された癌細胞転移阻害活性天然物

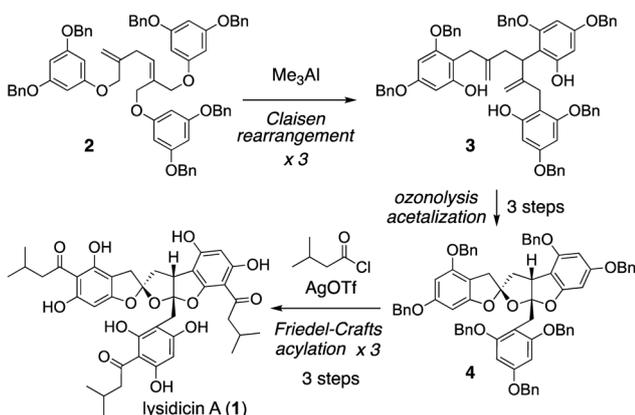


図1. lysidicin A の全合成

moverastin の構造活性相関研究を通し、渡邊・井本らによって立体異性体混合物として見いだされた UTKO1 は、興味深いことに moverastin とは異なる機構で癌細胞の転移を阻害することが示された。そこで筆者は UTKO1 の量的供給を行うとともに、その構造活性相関研究から、活性を保持したピオチン標識体 B-UTKO1ox を見出した。本標識体を用いた共同研究により、UTKO1 は 14-3-3ζ を標的として結合し、細胞の葉状仮足の形成に必須である Rac1 の活性化を妨げることにより、癌細胞の転移を阻害する新たな作用機構が明らかになった。また、立体異性体混合物であった UTKO1 の全立体異性体の光学的に純粋な合成により、各種立体異性体がいずれも同等の癌細胞転移阻害活性を示すことが明らかとなった。

2. 生物活性含酸素環式天然有機化合物の合成研究

2-1. 特異な含エーテル環縮環構造を有する抗マラリア活性セスキテルペン anthecularin の不斉全合成

ギリシャカミツレから単離された抗マラリア活性を示す anthecularin (**5**) は、エーテル環を含む前例のない四環性縮環構造を有する新規セスキテルペンラクトンである。まず始めに、筆者は一般的には不安定なジプロモアルデヒド **6** が、**7** との Evans 不斉アルドール反応の反応条件に耐えることを見出した。本反応を含む3工程で2つの不斉点を構築した **8** とした後に、続く6工程の変換によりギ酸エステル **9** へと導いた。次に分子内で Claisen-type の環化反応に付して五員環ラクトール構造へと変換し、ラクトールを保護した後にビニル基の付加反応および閉環メタセシスを行うと、スピロエノン **11** を与えた。

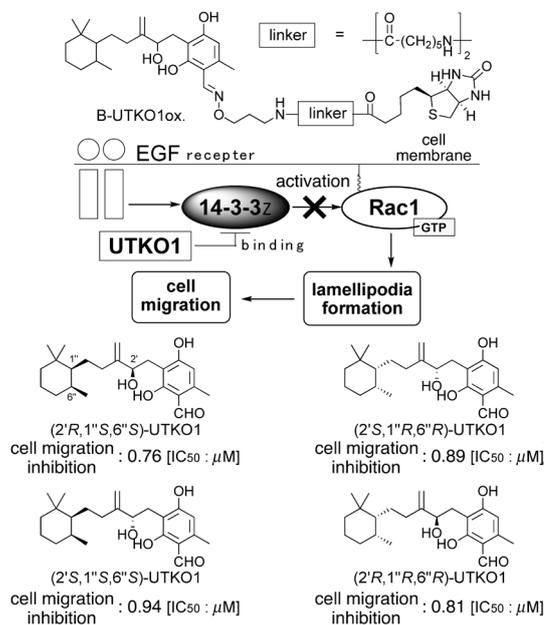


図2. UTKO1 の作用機構解明と光学活性体合成

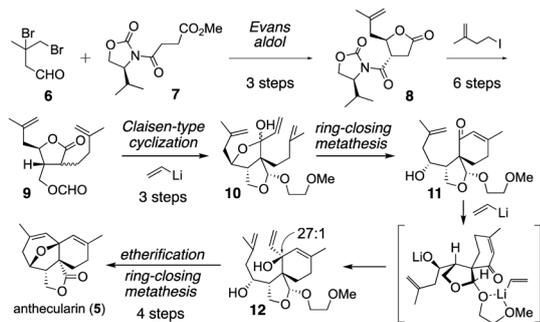


図3. anthecularin の不斉全合成

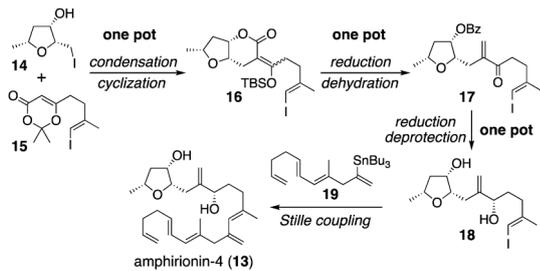


図4. amphirionin-4 の短工程不斉全合成

これに対しビニルリチウムを再度作用させると、保護基の酸素原子からリチウムへの配位効果により、高立体選択的にビニル基の付加反応が進行し、所望の立体化学を有するジオール **12** が立体選択的かつ良好な収率で得られた。最後に、エーテル環化と閉環メタセシスによって anthecularin (**5**) に特徴的な四環性縮環構造の構築に成功し、その不斉全合成を達成した。

2-2. ワンポット反応の利用による骨髄間質細胞増殖促進活性天然物 amphirionin-4 の短工程不斉全合成

骨芽細胞に分化可能な骨髄間質細胞を強力に増殖促進する渦鞭毛藻培養液由来の amphirionin-4 (**13**) は、全置換基が *cis* 配置の THF 環やスキップジエン構造といった特徴的な構造を有する。筆者は **13** が新たな骨粗鬆症薬の開発に繋がる可能性に期待して合成研究を開始した。始めに出発原料から 3 工程で調製した **14** を別途調製した **15** と縮合し、更に系内に順次塩基と TBSCl を加えることで、ワンポットで二環性ラクトン **16** を得た。次にラクトン **16** の還元と脱水を再度ワンポットで行いエノン **17** とし、もう一度ワンポットでケトンの不斉還元と Bz 基の脱保護を行って **18** とした。最後に別途調製した **19** との Stille カップリングを行い、最長直線経路 8 工程で amphirionin-4 (**13**) の不斉全合成を達成した。

2-3. 効率的な Dihydro- β -agarofuran 骨格の構築を基盤とした isocolorbicol および celafolin B 類の不斉全合成

現在までにジヒドロ- β -アガロフラン (DH β AF) 骨格を有する天然物は 500 種以上存在し、その骨格上の水酸基に様々なカルボン酸が縮合したエステル体は、多種多様な有用生物活性を示すことが知られている。筆者は DH β AF 骨格の効率的な構築法の確立を目指し、まず isocolorbicol (**20**) の合成に取り組むこととし、さらに生物活性を有するそのエステル誘導体である celafolin B1-3 (**21-23**) の合成にも挑戦した。始めに (*R*)-carvone から 2 工程で調製したエポキシアルコール **24** にルイス酸を作用させると、セミピナコール転位が円滑に進行して四級不斉炭素が構築され、続く水酸基の反転により **25** へと導いた。次に **26** の求核付加で生じたアルコキシドを **27** で捕捉し、更に

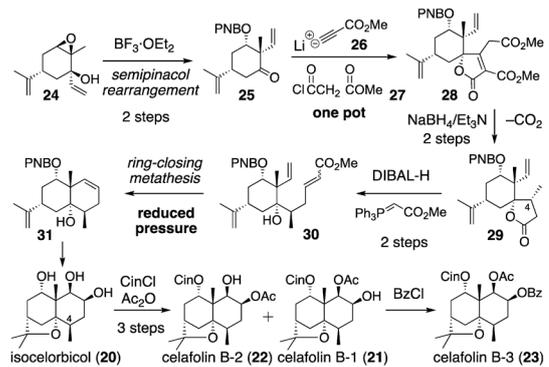


図5. isocolorbicol および celafolin B 類の不斉全合成

環化反応までをワンポットで進行させて **28** を得た。その後、**28** のスピロ環が持つ立体配座に起因した面選択的な共役還元によって C4 位の Me 基を立体選択的に構築し、さらに脱炭酸を経て **29** とした。続いてラクトンを還元し、生じたラクトールを Wittig 反応で増炭して **30** を得た。**30** の閉環メタセシスは減圧下で進行する事を見出し、**31** へと導いた。最後にエーテル環化とジオール化に付すことで isocolorbicol (**20**) の高立体選択的全合成を達成した。その後 **20** の 3 つの水酸基を種々のエステルへと変換し、celafolin B1-3 (**21-23**) の全合成も達成した。

おわりに

これまで筆者は、顕著な生物活性や特異な化学構造を有する天然有機化合物の合成を中心に研究を行ってきた。合成手法を立案する際には、各天然物の化学構造に応じて、独創的かつ合理的であり、他の合成化学的用途への応用も期待できるものを目指して来たつもりである。生物活性天然物の合成の達成を発端として明らかにされる新たな知見は広範であり、これは天然物化学における有機合成化学の有効性と重要性、およびその波及効果を示していると言えよう。今後も筆者は有機合成化学的手法を用いた天然物化学領域の研究に邁進し、生物学等関連諸分野における研究の進展や、将来的な応用研究への発展が期待されるような、さらなる新規知見の獲得を目指す所存である。

謝辞 本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科有機化学研究室ならびに東北大学大学院農学研究科生物有機化学分野で行われたものです。学生時代から手厚いご指導を賜りました。恩師渡邊秀典先生(東京大学名誉教授)に心より感謝申し上げます。東北大学で本研究を行うにあたり熱心なご指導を賜りました。桑原重文先生(東北大学教授)に深く感謝申し上げます。また現職での研究で懇切丁寧なご指導を賜りました。滝川浩郷先生(東京大学教授)に深く感謝申し上げます。学生時代にご指導・ご助言を賜りました石神健先生(現東京農業大学教授)、また共同研究者としてご指導を賜りました井本正哉先生(現順天堂大学特任教授)、仲川清隆先生(東北大学教授)に深く御礼申し上げます。本研究成果は東京大学有機化学研究室、東北大学生物有機化学分野の修了生・在学生を中心とした、多くの若い共同研究者の方々によって積み上げられた弛まぬ努力の結晶です。心より御礼を申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長・小林達彦先生に厚く御礼申し上げます。