



呼吸鎖電子伝達系を阻害するバンレイシ科アセトゲニンの有機化学的研究

信州大学大学院農学研究科機能性食料開発学専攻 助教授 真壁 秀文

膜結合型酵素などを阻害する顕著な生理活性を示す生体機能分子は生命現象の解明のために重要である。生体機能分子の中でも強い抗腫瘍作用を示すバンレイシ科アセトゲニンの全合成

と構造活性相関、有機金属錯体を用いた天然生理活性物質の効率的な合成研究を行った。

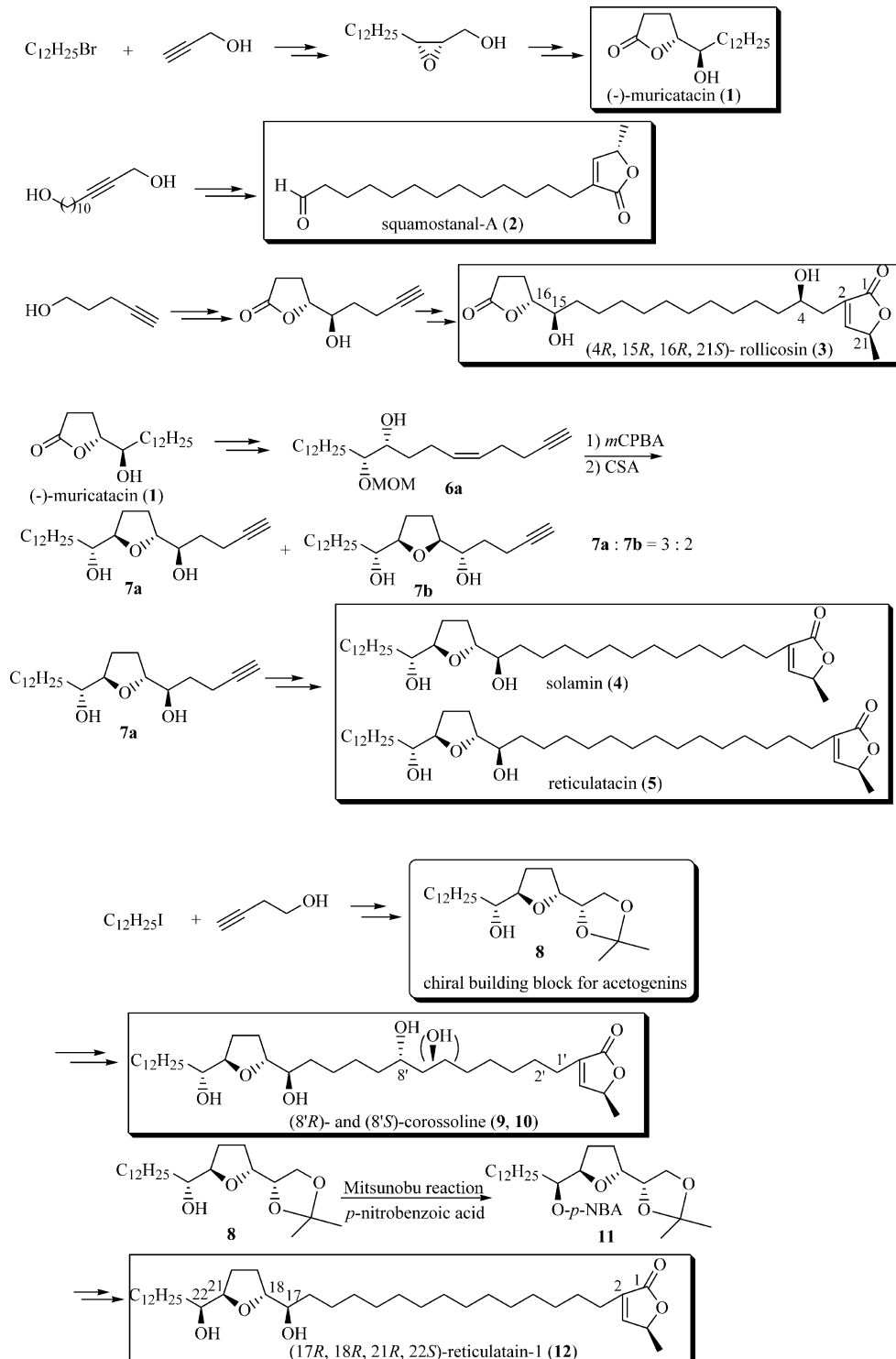


図 1-1

1. 抗腫瘍活性を示すバンレイシ科アセトゲニン類の合成研究
とミトコンドリア complex I 阻害活性

バンレイシ科アセトゲニン類は熱帯・亜熱帯地方のバンレイシ科植物より単離され、現在までに 400 以上の化合物が単離されている。炭素数は 35 または 37 で末端に α, β -不飽和 γ -ラクトンを持ち、その中間に 1~3 個のテトラヒドロフラン (THF) 環やテトラヒドロピラン (THP) 環をもつものが多い。強い抗腫瘍活性や殺虫活性など様々な生理活性が報告されている。生理活性発現のメカニズムはミトコンドリア内膜に存在する NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I) の阻害である。これらの化合物の優れた生物活性を特異な構造に着目して合成研究を行った。

1.1 サブタイプのコムラシ科アセトゲニンの合成

バンレイシ科植物からは (-)-muricatacin (1), squamostanal-A (2), rollicosin (3) のような通常の炭素数 35 または 37 のアセトゲニンから酸化的に分解されて生成したと考えられる化合物が単離されている。Muricatacin は鏡像異性体の非等量混合物として得られ、弱い抗腫瘍活性をもつ。プロパルギルアルコールとラウリルブロミドから Sharpless 酸化などを用いて 7 工程で (-)-muricatacin (1) を合成した。この化合物はさまざまな種類のバンレイシ科アセトゲニンの合成にとって有用な原料となった。また squamostanal-A (2) や (4R,15R,16R,21S)-rollicosin (3) と (4R,15S,16S,21S)-rollicosin の合成も行った。

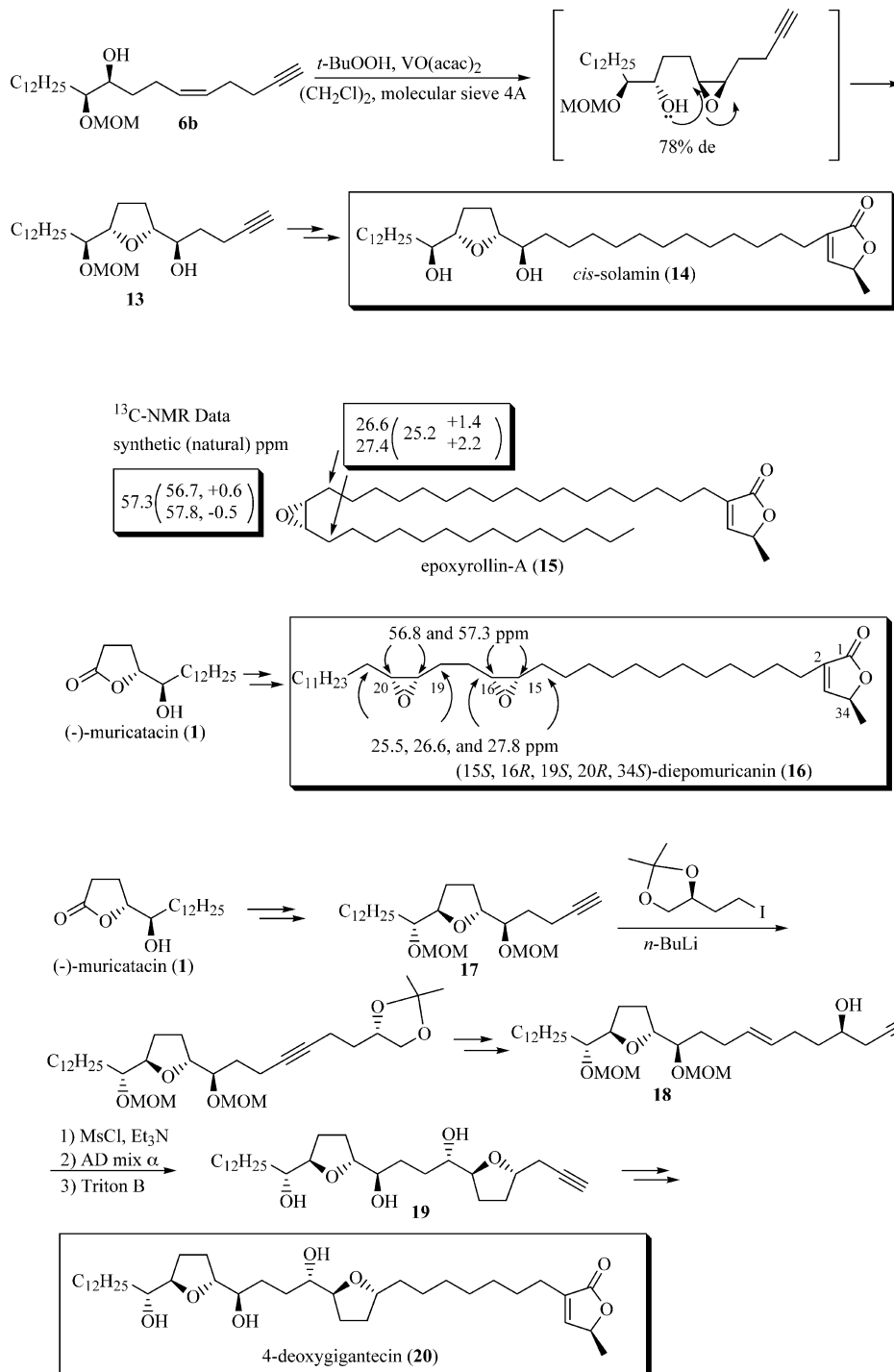


図 1-2

1.2 モノテトラヒドロフラン型バンレイシ科アセトゲニンの合成

Solamin (4), reticulatacin (5) の合成は前述の(-)-muricatacin (1) を出発物質として行った。1 より合成した 6a を mCPBA によるエポキシ化, 次に THF 環を構築し 7a を得た。生成したジアステレオマー 7b の分離後, γ -ラクトン部分と菌頭クロスカップリングを行い 4, 5 を合成した。ただしこの合成法は THF 環部分のジアステレオマーが生成するため効率が悪い, という欠点があった。そこで THF 環部分のキラルビルディングブロック 8 を開発することで, (8'R), (8'S)-corrossoline (9, 10) を効率的に合成することができた。さらに 8 を光延反転で得た化合物 11 を用いて (17R,18R,21R,22S)-reticulatacin-1 (12) を合成し, 同様の方法で (17S,18S,21S,22R)-reticulatacin-1 も合成した。次に cis-THF 環の合成に関しては 6b に対して VO(acac)₂, TBHP, モリキュラーシーブ 4A を用い, ジアステレオ選択的なエポキシ化反応を見だし 13 を得た。この化合物を cis-solamin (14) の合成に応用し絶対立体配置を決定した。

1.3 THF 環をもつバンレイシ科アセトゲニンの生合成中間体であるエポキシドをもつアセトゲニンの合成

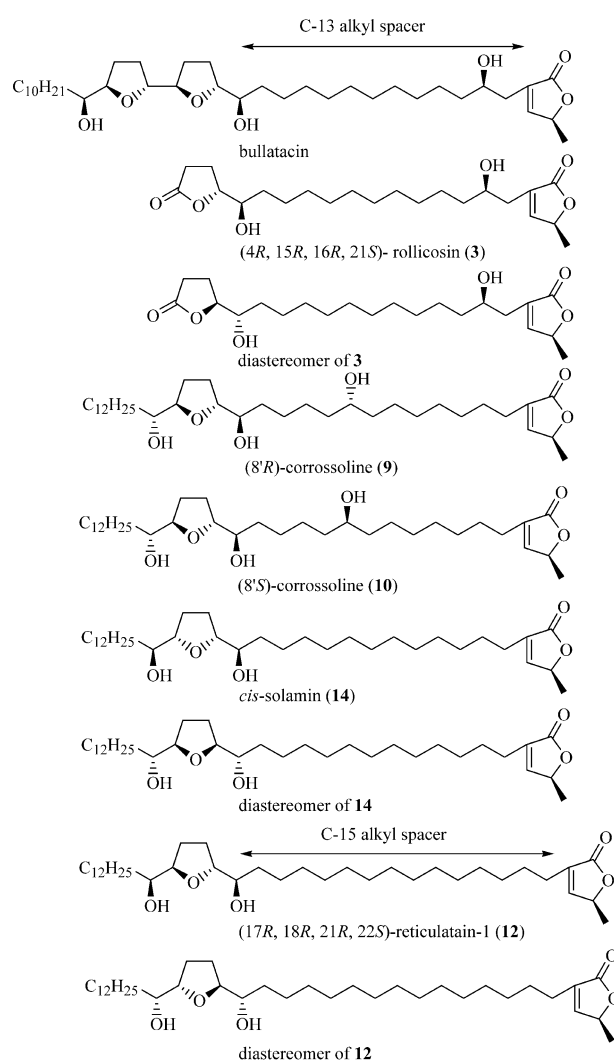
エポキシアセトゲニン類は THF あるいは THP アセトゲニンの生合成中間体と考えられている化合物群である。しかし, エポキシドの絶対立体配置の決定が困難であるため生合成経路は推定の域にある。したがって, 可能性のある絶対立体配置をもつ化合物の不斉合成を行うことで天然物と比較し, 絶対立体配置を明らかにすることを目的とした。Epoxyrollin-A (15) はバンレイシ科アセトゲニンには珍しく炭素数が 38 と報告されていた。Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応などを駆使して天然体の epoxyrollin-A (15) の可能性のある立体化学を有する両ジアステレオマーを合成した。ところが合成品と天然体の ¹³C-NMR とタンデムマススペクトルが一致せず提唱された構造に誤りがあることが判明した。正しい構造は次に説明する diepomuricanin (16) に類似したエポキシドを二つ有する化合物である, と報告した。Diepomuricanin (16) は solamin (4) の生合成前駆体と考えられている。Solamin (4) の絶対立体配置は確定しているため 16 の絶対立体配置が明らかになれば solamin (4) の生合成に関する知見が得られる可能性がある。前述した(-)-muricatacin (1) を出発物質として Horner-Emmons 反応や Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応などを行い (15S,16R,19S,20R,34S)-diepomuricanin (16) を得た。合成品の比旋光度や各種スペクトルデータの比較より絶対構造は (15S,16R,19S,20R,34S) と考えられる。

1.4 非直結型ビス THF アセトゲニンの合成

2 個の THF 環を非直結型にもつアセトゲニン類の合成は報告がなかったために合成経路の確立が急務であった。Solamin (4) の合成中間体より誘導した 17 を用いて天然型のリンゴ酸より得られたヨウ化物を用いてアルキル化を行い, 18 を得て Sharpless の不斉ジヒドロキシル化などを行い非直結型ビス THF 部分 19 を合成した。 γ -ラクトン部分とのカップリングにより 4-deoxygigantecin (20) の最初の全合成を達成した (図 1)。

1.5 合成したバンレイシ科アセトゲニンのミトコンドリア complex I 阻害活性

THF 環と α, β -不飽和 γ -ラクトンとの距離 (スペーサー) が炭素 13 の化合物 3, 9, 10, 14, とスペーサーが炭素 15 である化合物 12 ならびに 3, 12, 14 のジアステレオマーに関してミトコンドリア complex I の阻害活性試験を行った。その結果 THF 環部分の立体化学は活性に関係ない, スペーサーは炭素 13 個が最も活性が強い, 炭素鎖上のヒドロキシル基の立体化学は活性には関係がないことを明らかにした。これらの知見は天然体の活性相関で提唱されていたが, 合成した天然体を含む各種ジアステレオマーの活性を調べることで系統的に証明できた。また, THF 環をもたない rollicosin (3) は活性が非常に弱いことも明らかにした (図 2)。



Inhibition activity of mitochondrial complex I	
compound	IC ₅₀ (nM)
bullatacin	0.8
3	660
diastereomer of 3	680
9	1.5
10	2.0
14	2.6
diastereomer of 14	2.5
12	16
diastereomer of 12	17

図 2

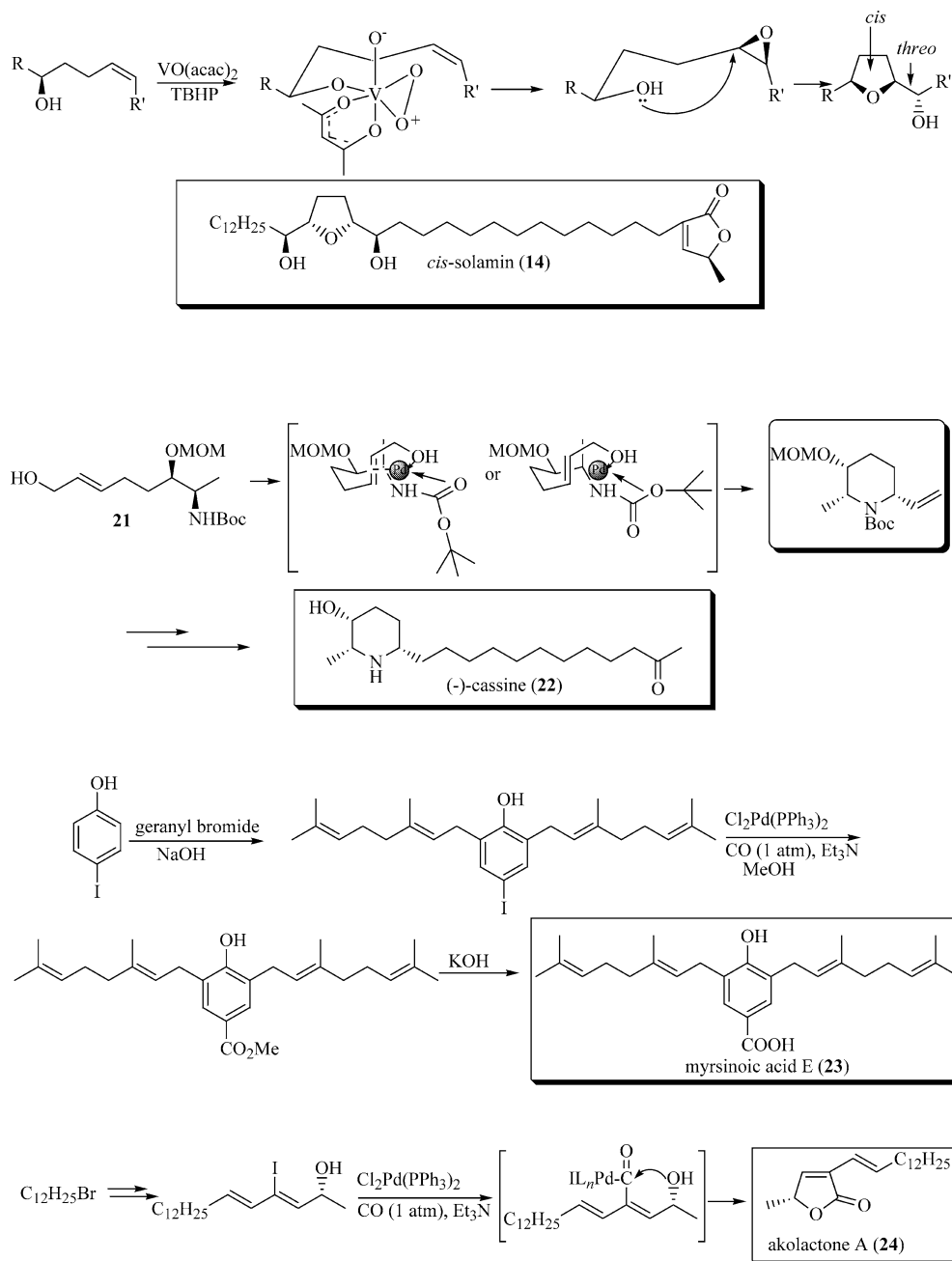


図 3

2. 有機金属錯体を用いたバンレイシ科アセトゲニンなどの効率的な合成研究

顕著な生理活性を示し、特異な構造を有する化合物や機能性に富む分子を構築する上で有機金属錯体を用いることで合成の効率が改善されることが少なくない。現在までに有機金属錯体を用いた CO 挿入反応や各種ルイス酸や遷移金属を用いた新規なヒドロメタル化反応を開発している。

2.1 有機パラジウム錯体を用いた *cis*-solamin (14) の合成

有機金属錯体をアセトゲニンの合成に応用した。前述した Z 体のビスホモアリルアルコールに対して触媒として $\text{VO}(\text{acac})_2$ 、酸化剤として TBHP を用い、モリキュラーシープ 4A を添加することにより選択性の優れた方法でエポキシ化が起こることを見いだした。その後 *cis*-THF 環の構築を行い、*cis*-solamin (14) の合成に応用した。

2.2 有機パラジウムを利用した天然有機化合物の合成

有機パラジウム錯体は天然物の合成で最も使用される触媒の一つである。本研究では 2 価の Pd を用いた環化反応による THP 環やピペリジン環の立体選択的な構築の研究を行った。その結果、アミノアリルアルコール **21** に関して PdCl_2 を触媒に用いて環化反応を行うと、完全なジアステレオ選択性で 2,6-*cis*-ピペリジン環が形成することを見いだした。この反応を抗腫瘍などのさまざまな生理活性を有する (-)-cassine (**22**) の効率的な全合成に応用した。また Pd 触媒を用いた CO 挿入反応も用い、炎症抑制物質 myrsinoic acid E (**23**) は 3 工程、抗腫瘍物質 akolactone A (**24**) は 5 工程で効率的に合成することができた (図 3)。

本研究は、主に信州大学大学院農学研究所および東北大学大学院農学研究所で行ったものです。信州大学教授 廣田 満先

生、信州大学助教授 加茂綱嗣先生には本研究を遂行するうえでご協力をいただき深く感謝いたします。本研究の機会を与えていただき、ご指導ご鞭撻いただきました東北大学 名誉教授 折谷隆之先生、富山県立大学教授 田中陽光先生、元東北大学大学院助教授 故 杉山長美先生、東北大学大学院助教授 清田洋正先生に心より感謝いたします。共同研究として本研究の推進に多大なご協力をいただきました京都大学大学院助教授

三芳秀人先生、京都府立医科大学講師 今野博行先生に深く感謝いたします。また、在米中にご指導いただいた Purdue 大学化学科教授の根岸英一先生に感謝申し上げます。本研究は卒業生、在学生の方々との共同研究の成果です。深く御礼申し上げます。最後に本奨励賞にご推薦いただきました日本農芸化学会中部支部長 北川泰雄先生ならびにご支援賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます。