

## 《農芸化学奨励賞》

## 複素環を中心とする生理活性天然環式化合物の合成研究



東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 講師 石 神 健

天然物化学における有機合成化学の意義として、①絶対立体配置を含めた構造の確定、②化合物に適した合成法の確立、③試料の大量供給、④構造活性相関・作用機構解明を目的とした非天然類縁体の合成、などが挙げられる。本研究は、合成研究による生物機能の追求を最終目的として、種々の興味深い活性を有する天然有機化合物の合成研究を行ったものである。

## 1. 特徴的な活性を有するマクロリド類の合成

## 1.1 魚類の発生阻害剤 Mueggelone の合成と立体化学の決定

Mueggelone (1) は 1997 年に藻類より単離された 10 員環ラク톤で魚類の発生過程を阻害する。エポキシドがトランス型である以外の立体配置は不明であったため、可能な 4 異性体すべての合成により立体決定を行った。アラビノースおよびアゼライン酸エステルより収率良く調製できる中間体 2 を共通の中間体として、立体選択的な CBS 還元とエポキシド形成を用い、考える四つの立体異性体すべてを合成した。全異性体を共通中間体より短工程で効率的に合成することにより、天然物の絶対立体配置を初めて決定することができた (図 1)。

## 1.2 マイクロフィラメント阻害剤 Microcarpalide の立体選択的合成

Microcarpalide (3) は 2001 年にカビの培養液から単離されたマイクロフィラメント阻害剤である。すべての不斉点を不斉ジヒドロキシル化により立体制御し、Julia カップリングと山口法ラクトン化による収束的な合成経路を確立した。天然物が NMR 上で 2 種の配座異性体混合物として観測されることを確認するとともに、本化合物が酸性条件下で 11 員環へ異性化することを見いだした (図 2)。

## 1.3 DNA プライマーゼ阻害剤 Sch642305 の立体選択的合成

Sch642305 (4) はカビの生産する二環性化合物であるが、バクテリアの DNA プライマーゼ阻害や HIV-1 Tat の転写阻害などの活性が知られている。酵母還元により得られるキラルビルディングブロック 5 を原料とし、β-ケトスルホキシド 6 のジアニオンを用いたアルキル化と山口法ラクトン化を鍵反応として、立体選択的合成に成功した (図 3)。

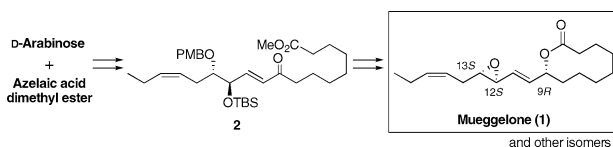


図 1

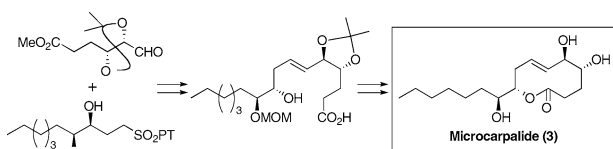


図 2

## 2. 有用な新規合成法の開発

## 2.1 胆石溶解剤 Chenodiol の新規合成経路の開発

Chenodiol (7) は胆石溶解剤として用いられる医薬品であり、ウシの胆汁由来のコール酸を原料として工業的に生産されている。しかし近年の狂牛病問題のため、より安全な原料からの合成が理想的と考えた。そこで植物性のステグマステロール (8) を原料とした効率的な Chenodiol 合成経路を開発した。水酸基の立体反転、B 環部分への立体選択的な水酸基の導入と水素添加、側鎖部分の変換を経て Chenodiol へと導いた。総収率は 8 工程 15% であり、若干の改良を加えれば、工業的にも応用可能な経路であるといえる (図 4)。

## 2.2 イソクマリン型骨格の新規ワンポット構築法の開発

Tetrahydroisocoumarin 9 は殺虫活性を有する化合物であるが、本化合物の合成を通じ、イソクマリン型化合物の効率的合成法の開発を行った。その結果、共役アルデヒドとジケテンとのエステル化・マイケル付加・アルドール反応をワンポットで行う新規骨格合成法の開発に成功した。光学活性体として容易に調製可能な共役アルデヒド 10 に対して本反応を用い、tetrahydroisocoumarin 9 を光学活性体として短工程かつ高収率で合成することができた。さらに類似骨格を有する化合物にこの方法を応用することにより、Mellein (11) や Ramulosin (12) の合成が可能となった (図 5)。

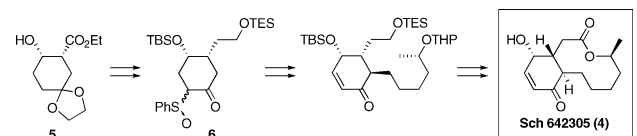


図 3

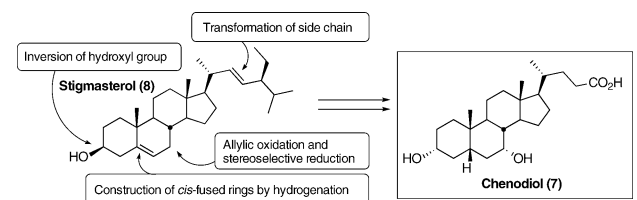


図 4

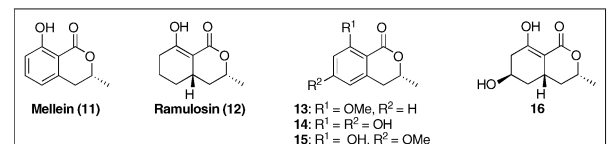
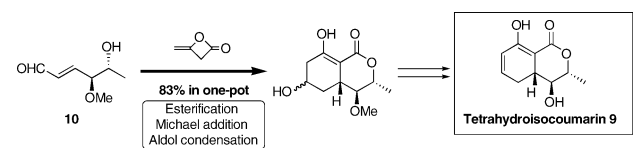


図 5

をはじめ、種々の光学活性な生理活性天然物(13~16)を短工程で合成し、本法の汎用性の高さを示すことができた(図5)。

### 3. 構造活性相関に基づくプローブ合成による結合タンパク質の同定

#### 3.1 細胞周期阻害剤 Radicol の構造活性相関とプローブ合成

Radicol (17) は1953年に抗カビ剤として単離され、1992年に細胞周期阻害剤として再発見された化合物であるが、活性発現機構は不明であり、プローブ合成による結合タンパク質の同定を目的に合成研究を行った。各種誘導体合成により得られた構造活性相関の知見に基づきプローブを設計し、Radicolの活性を保持した2種のビオチン化プローブ(18, 19)の合成に成功した。これらを用いた結合タンパク質同定の結果、RadicolがHsp90とATP Citrate Lyase (ACL) という2種の結合タンパク質をもつことがわかった。またRadicol分子の左右に、それぞれのタンパク質の結合領域が存在することを示唆することができた(図6)。

#### 3.2 細胞周期阻害剤 FR901464 の新規誘導体の開発とプローブ合成

FR901464 (20) は1996年に単離された細胞周期阻害剤で、抗癌剤として注目されている。本化合物に関しても作用機構解明を目的に合成研究を行った。各種誘導体合成とその生物試験の結果、メチルアセタール誘導体(21: Spliceostatin Aと命名)が、天然のFR901464をしのぐ高い活性を有することを発見した。さらに本化合物をビオチン化プローブ(22)へと誘導し結合タンパク質の同定を行ったが、Spliceostatin AはmRNAのスプライシングに必須のタンパク質複合体(SF3b複合体)に結合し、スプライシングを阻害することが判明した。スプラ

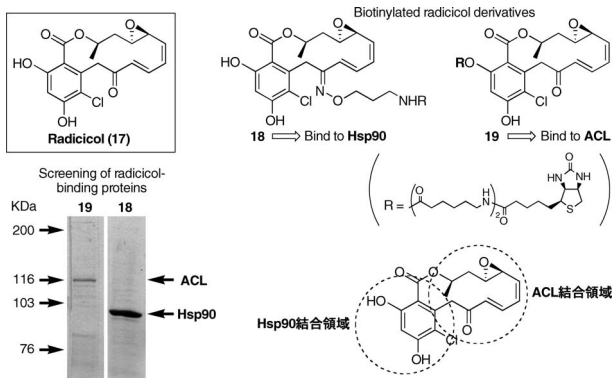


図 6

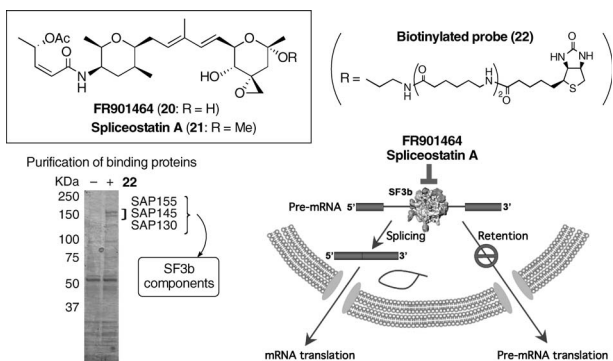


図 7

イシングを阻害する抗癌剤は初めての例であり、新たな可能性が示唆された(図7)。

### 4. その他の天然環式生理活性物質の合成

#### 4.1 ACAT 阻害剤 Acaterin と抗腫瘍剤アノナセウスアセトゲニン類の合成

Acaterin (23) は1992年に単離されたACAT阻害剤であり、不飽和 $\gamma$ -ラク톤を有する。一方アノナセウスアセトゲニン類(24, 25)は、強力かつ選択的な抗腫瘍活性を有する化合物群であり、THF環と不飽和 $\gamma$ -ラク톤を有するものが多い。まず両者に共通する不飽和 $\gamma$ -ラク톤部分構築法の確立と、不明であった立体化学の解明を目的としてAcaterinの合成を行った。ヒドロキシブタン酸エステルより両鏡像体が容易に調製可能なラクトン26を中間体として可能な4異性体すべてを合成した。本合成によりAcaterinの立体化学を決定したが、 $\gamma$ -ラクトン部分の絶対立体配置はアノナセウスアセトゲニン類とは逆であることがわかった。次に本合成をSolamin (24)の合成に適用した。グルタミン酸より調製可能なTHF環27に対し2度の立体選択的グリニャール反応の後、ラクトン26とのカップリングを経てSolaminの立体選択的合成に成功した。さらにMuconin (25)も同様に合成し、他のアノナセウスアセトゲニン類にも適用可能な汎用性の高い合成法を確立するとともに、THP環をもつアセトゲニンとしては初めての構造活性相関の知見を得た(図8)。

#### 4.2 殺虫活性を有する含窒素化合物の合成と立体化学の決定

Brevioxime (28) は1997年にカビの培養液より単離されたJH合成阻害剤であり、殺虫剤としての可能性を有するが、その絶対立体配置は不明であった。リンゴ酸より調製可能なジオール29の酸化による分子内アミナル形成を鍵反応として効率的に両鏡像体を合成し、天然物の絶対立体配置の決定に成功した。またpiperidine alkaloid 30はデング熱を媒介するネッタイシマカの幼虫に対し殺虫活性を示すが、絶対立体配置は不明であった。アラニンより誘導可能な31の分子内イミン形成

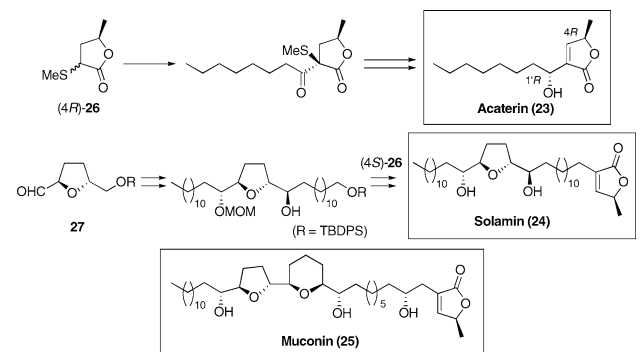


図 8

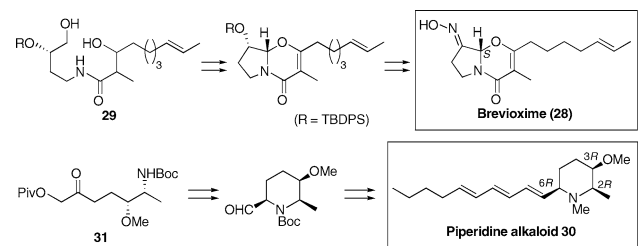


図 9

と水素化によるピペリジン環の構築と、Julia カップリングによる側鎖の導入を経て立体選択的合成に成功し、天然物の絶対立体配置の決定に成功した (図 9)。

以上、本研究では数々の生理活性を有する天然有機化合物に関して合成研究を行った。いずれも独自の合成経路による効率的なものであり、世界初の立体選択的合成により、絶対立体配置を含めた天然物の構造を決定したものも多い。また類縁体合成による構造活性相関研究やプローブ合成を通じて、新規活性物質の創成や活性発現機構の解明にも寄与できた。これらの成果により、有機合成化学という手法が天然物化学に対してはもちろん、生物学などの分野に対しても貢献しうる可能性を示すことができたと考えている。

本研究は、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻有機化学研究室にて行われたものである。研究の機会を与

えていただき、卒論配属から現在に至るまで終始ご指導ご鞭撻を賜りました森 謙治先生 (東京大学名誉教授)、北原 武先生 (東京大学名誉教授)、渡邊秀典先生 (東京大学教授) に深く感謝いたします。本研究に多大なご指導、ご協力を賜りました堀之内末治先生 (東京大学教授)、吉田 稔先生 (理化学研究所主任研究員) に心より感謝いたします。修士課程時代、天然物化学に向かう姿勢をご教授賜りました瀬戸治男先生 (東京大学名誉教授)、早川洋一先生 (東京理科大学教授) をはじめ東京大学分子細胞生物学研究所活性分子創成研究室の諸先輩方に深く感謝いたします。また、研究生生活を共にした東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻有機化学研究室の卒業生をはじめとする学内外の多くの共同研究者の皆様に深く御礼申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦いただきました日本農芸化学会関東支部長・久保田紀久枝先生に厚く御礼申し上げます。