

氏名	岡 大峻			
学位の種類	博士 (理学)			
学位記番号	博 甲 第 7644 号			
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	数理解物質科学研究科			
学位論文題目	Synthesis of Mycalolides, Actin-depolymerizing Trisoxazole Macrolides (アクチン脱重合活性トリスオキサゾールマクロリド、ミカロライド類の合成)			
主査	筑波大学教授	理学博士	木越 英夫	
副査	筑波大学教授	理学博士	関口 章	
副査	筑波大学教授	工学博士	鍋島 達弥	
副査	筑波大学教授	理学博士	市川 淳士	

論 文 の 要 旨

本博士論文は、アクチン脱重合活性トリスオキサゾールマクロライド類であるミカロライド類の合成、および構造活性相関研究の成果をまとめたものである。

ミカロライド A, B を含むトリスオキサゾールマクロリド類は、海洋無脊椎動物であるウミウシや海綿から主に単離される二次代謝産物であり、マクロラクトン環上に 3 つの連続したオキサゾール構造を含む特徴的な骨格を持つ。トリスオキサゾールマクロリド類の類縁体の多くは腫瘍細胞に対する細胞毒性や抗真菌活性、アクチン脱重合活性など特異な生物活性を示す。特にこれらの化合物が標的とするアクチンは、細胞の生命維持に重要な現象の制御に関わる細胞骨格タンパク質であるため、アクチンが関連する生命現象の解明や医薬への応用に大きな潜在能力を秘めている。しかしながら、トリスオキサゾールマクロリド類の中で、これまでに全合成が報告されたものはミカロライド A とウラプアライド A の 2 例のみである。また構造活性相関研究の例も少なく、これら天然物を出発点とした医薬などへの応用には多くの課題が残る。本研究ではこの特異な構造と生物活性を持つトリスオキサゾールマクロリド類の一つであるミカロライド類の効率的な合成方法の確立と構造活性相関研究による作用機序の理解を目指した。

まず、ミカロライド類のトリスオキサゾールマクロラクトン部分の類縁体の合成と生物活性の評価を行った。ミカロライド B の構造活性相関の先行研究では、側鎖部分のみの類縁体が過去に合成され、側鎖部分の類縁体は単独でアクチン脱重合活性を示すが、細胞毒性を示さないことが報告されていた。またミカロライド B と類似の構造を持つカビラミド C では、アクチンとの X 線結晶構造解析により、側鎖部分に加えてマクロラクトン環部分とアクチンの相互作用が示唆されていた。そこで、ミカロライド B のマクロラクトン環部分のみの類縁体を合成して生物活性を評価した。

ミカロライド類の C1-C24 マクロラクトン環部分の類縁体は、C6 位での野崎-檜山-岸カップリングと C19

位での閉環メタセシスを鍵反応として、トリスオキサゾールアルデヒドとヨードオレフィンから合成した。まず、トリスオキサゾールアルデヒドは市販の L-セリンメチルエステル塩酸塩から合成した。また、ヨードオレフィンは市販の 3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチルから合成した。合成したトリスオキサゾールアルデヒドとヨードオレフィンを野崎-檜山-岸カップリングにより連結後、酸化して閉環メタセシスの前駆体を得た。得られた環化前駆体に対して第 2 世代の Hoveyda-Grubbs 触媒を用いて閉環メタセシス反応を行い、反応溶媒と温度について検討した。反応は中程度から高い収率で進行し、環化生成物が得られた。生成物の C19 位のオレフィンは E/Z 異性体の混合物として得られ、ヘキサンやトルエンなどの低極性溶媒中高温で反応すると Z 異性体が優先し、ジクロロメタンなどの極性溶媒中低温で反応すると E 異性体が優先した。また、環化前駆体の C3 位ヒドロキシ体では、TBDPS 基を持った基質で反応を行った場合よりも E 異性体が優先して生成した。TBDPS 基が無くなったことにより、環化前駆体の立体配座が大きく変化して、閉環メタセシス反応中に E 異性体を優先して与える配座をとる様になったため、環化生成物の立体選択性が変化したと考えられた。合成したマクロラクトン環部分の類縁体は E, Z 異性体ともに、腫瘍細胞に対して増殖阻害活性を示したが、マイクロライド B と比べて活性は約 1/200 に低下した。また、アクチン脱重合活性や抗真菌活性は示さなかった。以上から、マイクロライド B の強力な細胞毒性の発現には側鎖部分とマクロラクトン部分の両方の構造が必要であると考えられた。

づづいて、マイクロライド A と B の全合成を行った。合成の鍵中間体として、マイクロライド B の主鎖の全炭素骨格を持ったマクロラクトンを設計した。マイクロライド B は、末端のエナミド基の導入と C30 位のエステル化により、マクロラクトンから合成できると考えた。また、エステル化の代わりに C30 位を酸化することでマイクロライド A もマクロラクトンから合成できると考えた。マクロラクトンは C1-C19 セグメントと C20-C35 セグメントからエステル化とオレフィンメタセシスを鍵反応として合成することとした。両セグメントの連結は、エステル化/閉環メタセシスによる経路とクロスメタセシス/マクロラクトン化による経路の 2 つを検討した。C1-C19 セグメントは野崎-檜山-岸カップリングを鍵反応に用いて合成することとした。C20-C35 セグメントは Julia-Kocienski オレフィン化により合成することとした。

まず、トリスオキサゾールアルデヒドと既知の C1-C6 ヨードオレフィンを野崎-檜山-岸カップリングにより連結した。その後、Dess-Martin 酸化と TFA を用いた tert-ブチル基の除去により、C1-C19 セグメントを合成した。次に C20-C35 セグメントの合成を行った。市販の 3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチルから C22-C28 スルホン合成し、既知の C29-C35 アルデヒドとの Julia-Kocienski オレフィン化反応により連結した。その後、Grignard 反応による増炭、保護基の除去などを経て、C20-C35 セグメントを合成した。合成したそれぞれのセグメントに対して、エステル化/閉環メタセシスによる経路によるマクロラクトンの合成を試みた。2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物を用いた椎名法により 2 つのセグメントを縮合して、環化前駆体を得た。これに対して、ジクロロメタン還流下、第 2 世代の Hoveyda-Grubbs 触媒を用いて閉環メタセシス反応を行ったところ、収率 37%、C19 位の E/Z 比 2.0/1.0 でマクロラクトンが得られた。しかし、反応は完結しなかった。側鎖部分 (C24-C35) の立体障害のため、環化前駆体は反応性が低下していると考えられたため、第 2 世代の Hoveyda-Grubbs 触媒よりも反応性の高い Zhan 触媒 1B を用いて閉環メタセシス反応を行った結果、第 2 世代の Hoveyda-Grubbs 触媒と同程度の立体選択性のみならず収率が向上した (75%, 19E/19Z = 1.7/1.0)。また C3 位の TBDPS 基を除去したヒドロキシ体についても閉環メタセシスを行ったところ、さらに立体選択性が向上した (19E/19Z = 3.0/1.0)。この理由として、環化前駆体の立体配座

が分子内水素結合などの効果により大きく変化して、閉環メタセシス反応中に E 異性体を優先して与える配座をとる様になったためと考えられた。

次にクロスメタセシス/マクロラクトン化によるマクロラクトンの合成を試みた。まず C1-C19 セグメントのカルボキシ基をトリクロロエチル基で保護した。C20-C35 セグメントのヒドロキシ基を TES 基で保護した。これらのセグメントに対して、第 2 世代の Hoveyda-Grubbs 触媒を用いてクロスメタセシス反応を行ったところ、閉環メタセシス反応よりも高い立体選択性でカップリング体が得られた (収率 77%, 19E/19Z = 5.0/1.0)。得られたカップリング体をカラムクロマトグラフィーにより単一の E 異性体として分離した後、TES 基とトリクロロエチル基を除去してセコ酸とし、山口マクロラクトン化によりマクロラクトンを合成した。

以上の様に、メタセシス反応を用いた 2 つの経路を検討した結果、収率は同程度であったが、段階数の少ない閉環メタセシスを用いる経路の方が効率的なマクロラクトンの合成が可能であった。

最後に、マクロラクトンから全合成に向けた残りの官能基変換を行った。C35 位のメチルアセタール部分を塩酸で加水分解してヘミアセタールとした後、Luche 還元により共役ケトンの 1,2-還元とヘミアセタール部分の還元を同時に行い、トリオールとした。このトリオールの一級ヒドロキシ基を Tr 基で保護した後、二酸化マンガンによりアリルアルコールを酸化して共役ケトンとした。続いて二級ヒドロキシ基のアセチル化、ギ酸による Tr 基の除去、Dess-Martin 酸化によりアルデヒドを得た。次いでアルデヒドと N-メチルホルムアミドを酸性条件下で脱水縮合して C35 位にエナミド基を構築した後、DDQ により保護基を除去して C30 位二級アルコールを得た。最後にジメチルグリセリン酸との縮合、フッ化テトラブチルアンモニウム-酢酸による C3 位 TBDPS 基の除去により、ミカロライド B の全合成を達成した。また、C30 位二級アルコールの Dess-Martin 酸化と C3 位 TBDPS 基の除去により、ミカロライド A の全合成を達成した。合成した両化合物の各種スペクトルデータは天然物のものと良く一致したため、全合成を確認した。

審 査 の 要 旨

[批評]

本論文で著者は、興味ある分子構造と顕著な生物活性を持つ海洋産トリスオキサゾールマクロリドであるミカロライド類の化学合成を達成したものである。このタイプの化合物の化学合成は、2種の類縁化合物について1例ずつ、合計2例が報告されているのみであり、合成化学的知見が不足している化合物であった。今回著者が、ミカロライドBの初の化学合成を達成したことは、天然物有機化学分野で高く評価される。また、この合成研究において、閉環オレフィンメタセシス反応を有効に活用するとともに、この反応における E/Z 立体選択性を制御する因子を明らかにし、今後の類似化合物の合成研究に有益な情報を提供していることも、合成有機化学的に評価される。また、マクロラクトン部誘導体を合成したことにより、これまで不明だった天然物のマクロラクトン部に関する構造活性相関が明らかとなり、有益な生物有機化学知見を提供したものとしても評価される。

以上のように、本論文は有機合成化学、天然物化学、生物有機化学分野で高く評価される内容であり、博士論文としてふさわしい内容と評価される。

[最終試験結果]

平成28年2月10日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、

著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。