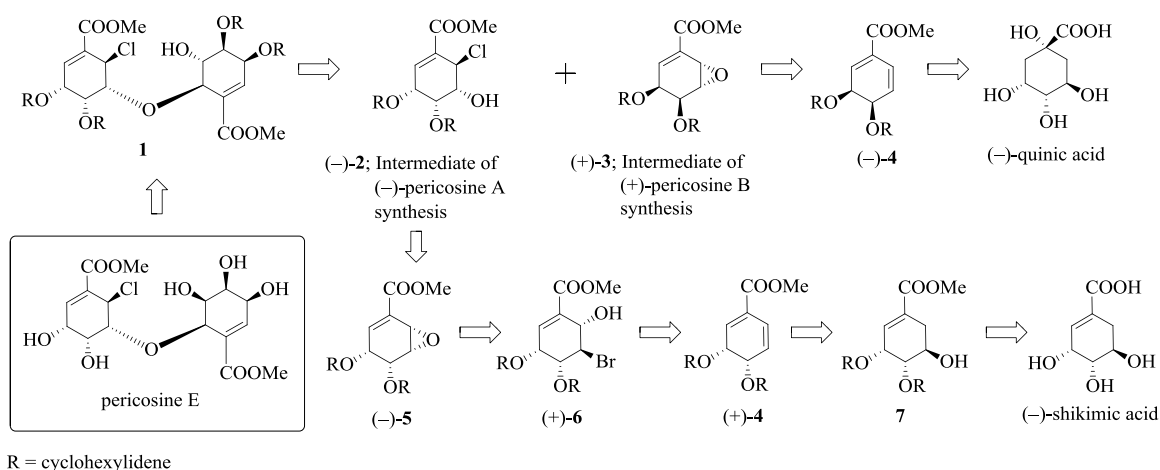


氏名	水木 晃治
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	博薬科第26号
学位授与の日付	平成27年3月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Pericosine E 及び類縁化合物の合成に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 浦田 秀仁 (副査) 教授 春沢 信哉 (副査) 准教授 宇佐美 吉英

論文内容の要旨

C₇カルバシユガー構造を有する pericosine A-D と D。および E は、海洋動物 アメフラシ *Aplycia kurodaii* の胃内容物から分離された真菌 *Periconia byssoides* の代謝産物である。これらのうち pericosine A がヒトがん細胞に対する細胞毒性をはじめとする顕著な生理活性を示すために、pericosine 類は、合成化学上の標的化合物として注目されている。所属の研究室では、これまで pericosine 類の全合成研究を行い、pericosine A-D と D。の全合成ならびに絶対構造の決定について報告してきた。今回、申請者は、これまで報告例が無かった pericosine E の全合成について検討し、これを達成した。さらに、その類縁化合物の合成を行い、それらのグリコシダーゼ阻害活性についても知見を得ることが出来た。

Pericosine E は、pericosine A とその逆のキラリティーを持った pericosine B がエーテル縮合をした構造を有することから、それぞれの合成中間体 (-)-2 と (+)-3 を用いた逆合成経路を設計した (Scheme 1)。



Scheme 1. Retrosynthetic Analysis of Pericosine E

Pericosine E の合成を行うにあたり、(-)-2 と (+)-3 の簡便な合成法を最初に検討した。

化合物 (-)-2 の前駆物質であるシクロヘキサジエン (+)-4 をシキミ酸由来アルコール 7 から誘導する際、従来法では、取扱いが困難な CsOAc や高沸点で除去が困難な DMF を用いる点に問題があった。そこで、7 から (+)-4 への変換反応における塩基と溶媒について調べた。その結果、7 の CH₂Cl₂ 溶媒中、Tf₂O (1.2 eq), ピリジン (1.2 eq), DMAP (2.4 eq) をマイクロウェーブ (MW) 照射下、120 °C で 30 分反応させることで、これまでの 2 段階反応をワンポット反応に改善することができた。次に、(+)-4 から (+)-6 へと導く時に、副生する異性体を減少させる必要があった。反応条件を種々検討した結果、反応溶媒をアセトニトリル-水 2:3 の混合溶液に変更することで、位置選択性が以前の 1:1 から 10:1 まで向上することに成功した。また、(-)-4 から (+)-3 へのエポキシ化において、酸化剤として *m*CPBA を用いる従来法では、生成物が (+)-3 と位置異性体の分離困難な 1:1 の混合物となり、pericosine E の全合成のためには、高位置選択的合成が望まれた。そこで、酸化剤および反応条件を種々検討したところ、-15 °C で TFDO を用いた際に、(+)-3 を単一の生成物として得ることに成功した。

前述の新規合成法を用いて得られた (-)-2 と (+)-3 の混合物に CH₂Cl₂ 溶媒中、BF₃ · Et₂O (0.1 eq) を作用させ、エーテル結合体 1 を収率 52% で得た。次に、DMP, 続いて、NaBH₄ をそれぞれ作用させることで、水酸基の立体を反転した。最後に、TFA で脱保護することで、pericosine E の最初の全合成を達成した。

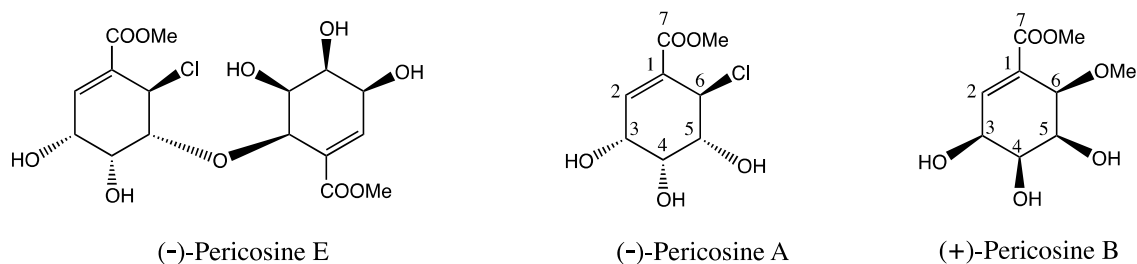
天然の Pericosine E は、エナンチオマー混合物であることが報告されている。そこで、比旋光度を比較したところ、天然の pericosine E は、 $[\alpha]_D = -31.5$ ($c = 0.43$, EtOH) であるのに対し、合成した pericosine E のそれは、 $[\alpha]_D = -68.3$ ($c = 0.06$, EtOH) であった。この結果から、合成した pericosine E の絶対配置を有するものは、自然界では、主に存在するエナンチオマーであることが明らかとなった。さらに、天然の pericosine E のエナンチオマー比は、(-)-pericosine E : (+)-pericosine E = 3 : 1 であると算出した。

一方、pericosine E の合成中間体から、(-)-pericosine E のエピマーを合成した。さらに、合成した (-)-pericosine E とそのエピマーのグリコシダーゼ阻害活性を評価したところ、両者とも、優位な選択的 α -グルコシダーゼ阻害活性を示すことが判明した。

論文審査の結果の要旨

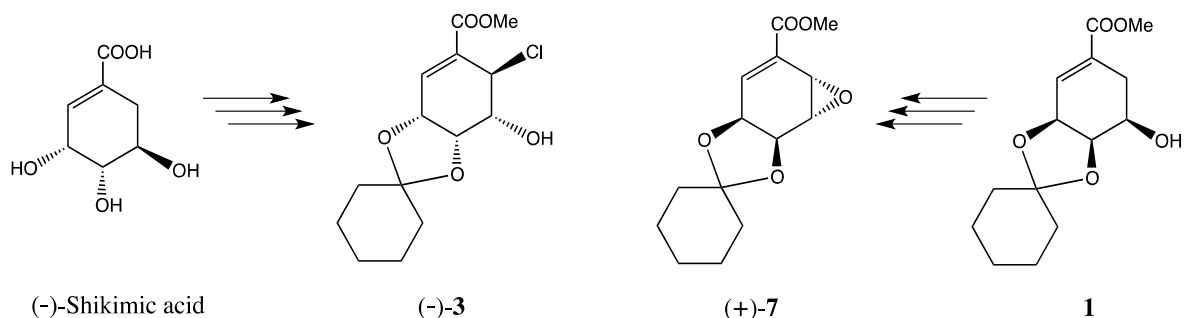
疑似糖の一種であるカルバシユガー類は多くの化合物が糖加水分解酵素（グリコシダーゼ）に対する阻害作用を示し、糖代謝における阻害・調節作用や、細胞表面の糖鎖を介した細胞接着やウイルス感染など細胞間コミュニケーションの阻害・調節作用を標的とするシードとなり得る興味深い化合物群である。実際、カルバシユガーは、VogliboseやOseltamivirなど臨床利用されている医薬品の母核構造として見られる。Pericosine類は、沼田らが海洋動物アメフラシ*Aplysia kurodai*より単離した真菌*Periconia byssoides*の代謝産物で、pericosine A-D, D₀およびEが単離、構造決定されており、いずれもカルバシユガー構造を有している。Pericosine A-DおよびD₀については既に全合成による絶対構造の決定が報告されている。

本論文は、このような背景でいまだ全合成がなされていないPericosine Eの全合成に挑んだものである。



(-)-Pericosine Eは、(-)-pericosine Aの5位と(+)-pericosine Bの6位がエーテル結合を介して縮合した2量体構造をもつ。従って、本論文では(-)-pericosine Eの全合成戦略として、すでに全合成が達成されている(-)-pericosine Aと(-)-pericosine Bのそれぞれの合成中間体を利用する戦略を採用し、(-)-pericosine Aの合成中間体である(-)-**3**と(+)-pericosine Bの合成中間体である(+)-**7**に注目した。(-)-Pericosine Eを効率良く合成する目的で、まず、合成中間体(-)-**3**および(+)-**7**の合成経路の見直しを行っている。

(-)-Pericosine Aの全合成の際、(-)-**3**の合成は(-)-shikimic acidを出発原料とし、6工程、総収率18%で達成されたと報告されている。この工程中、5位水酸基を脱離させ5, 6位間に不飽和結合を導入する工程、さらに不飽和結合した5, 6位をプロモヒドリン



に導く工程が低収率であったため、その改善を検討した。脱離反応においては塩基の種類およびマイクロウェーブ使用の検討がなされ、また、ブロモヒドリン生成工程では反応溶媒について種々検討を行い、その結果、(-)-**3**の合成総収率を45%に改善することに成功した。中間体**7**の合成については、(-)-quinic acidからエナンチオマー(-)-**7**の合成が報告されているが、その最終工程の5, 6位のエポキシ化の位置選択性が低く(-)-**7**を純品として合成するに至っていなかった。そこで、5, 6位のエポキシ化を種々の酸化剤を用いて検討し、methyltrifluoromethyldioxirane (TFDO)を用いることで(-)-**7**を純品として収率72%で得ることに成功した。その結果、(-)-quinic acidから既知の方法で誘導されたアルコール体**1**を経て得られるジエンから、pericosine Eの合成に必要な(+)-**7**を効率良く合成する方法を確立した。

以上のように改良合成法を確立した(-)-**3**と(+)-**7**を用い、ルイス酸存在下でエポキシの開裂を伴うカップリング反応を行ったのち、生じた5'位水酸基をDess-Martin酸化と水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元により立体反転させた。最後に、TFAによりcyclohexylidene基を脱保護し、目的とする(-)-pericosine Eの初の全合成を達成した。合成した(-)-pericosine Eの比旋光度は $[\alpha]_D = -68.3$ ($c = 0.43$, EtOH)であり、この結果からエナンチオマーの混合物であることが報告されている天然のpericosine Eのエナンチオマー比は、(-)-pericosine E : (+)-pericosine E = 約 3 : 1と求められた。

さらに本論文は、(-)-pericosine E、およびその5'位におけるエピマーの3種のglycosidaseに対する阻害活性を評価し、その強さはいずれも中程度ではあるものの選択的 α -glucosidase阻害活性を示すことを明らかにした。これは、(-)-pericosine E類縁化合物が選択的 α -glucosidase阻害剤のシードとなり得ることを示しており、今後、(-)-pericosine Eの立体異性体など類縁化合物群の系統的合成と選択的 α -glucosidase阻害剤の探索研究の基盤となるものである。

以上のように本論文は、全合成がまだ達成されていなかった(-)-pericosine Eの全合成を達成し、(-)-pericosine Eが選択的 α -glucosidase阻害剤のリードとなることを示したものであり、博士（薬科学）の論文に十分値するものと判断する。