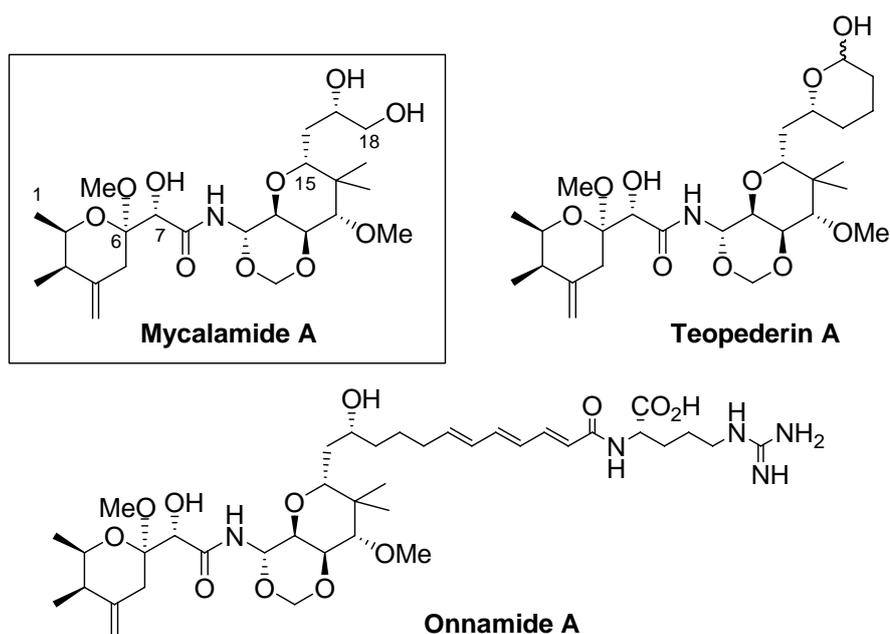


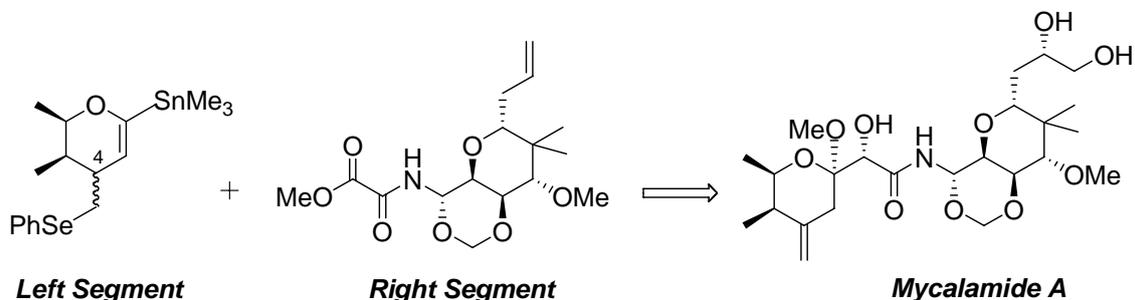
|         |   |
|---------|---|
| 称号及び氏名  | 博士(理学) 加川 夏子  |
| 学位授与の日付 | 平成18年3月31日  |
| 論文名     | 「免疫抑制作用を有する海洋性天然物マイカラミドAの合成研究<br>(Synthetic Studies on Immunosuppressive Marine Natural Product<br>Mycalamide A)」 |
| 論文審査委員  | 主査 豊田 真弘<br>副査 柳 日馨<br>副査 松坂 裕之<br>副査 藤井 郁雄   |

## 論文要旨

マイカラミドAは、1988年にニュージーランドの海綿から単離及び構造決定された海洋性天然物であり、1990年並びに2000年には、類縁体であるマイカラミドB及びDがそれぞれ単離されている。また、オンナミドAやテオペデリンAなどのように、構造の類似した海洋性天然物も数例報告されている。マイカラミド類の自然界からの供給は極端に少ないが、これまでに抗腫瘍活性、抗ウイルス活性、及び免疫抑制作用などの非常に興味深い生理活性が報告されている。それらの中で特に免疫抑制作用に関しては、現在臨床薬として用いられているシクロスポリンAの1000倍以上、またFK506の10倍以上の効果を示したことから、合成化学者のみならず分子生物学の分野においても注目を集めている。現在までこれらの薬剤と異なる作用機序を持つことが明らかになってきているが、マイカラミド類の蛋白結合部位などは未だ解明されていない。そこで誘導体合成を視野に入れた効率的な合成ルートの確立は、必ずや医薬品の創製に寄与するものと考えた。

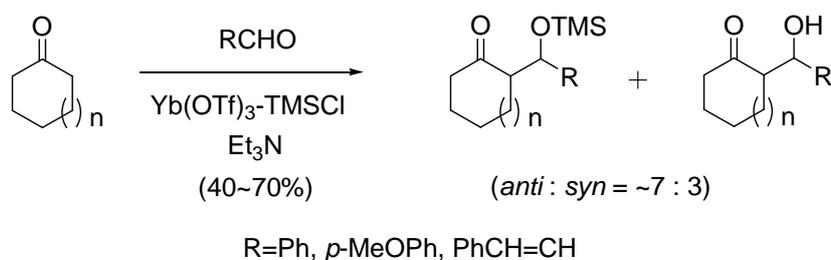


実際の合成では、マイカラミド A の 6 位と 7 位のポジションでカップリング反応を行うコンバージョン合成をデザインした。C1 から C6 を含むフラグメントをレフトセグメントとし、C7 から C18 までのフラグメントをライトセグメントとする。経済性の観点から両セグメントをそれぞれ安価な D-マンニトールから合成することにした。ライトセグメントの C15 位の側鎖はアリル基とし、カップリング後の変換により多様な誘導体合成を行えるものと考えた。

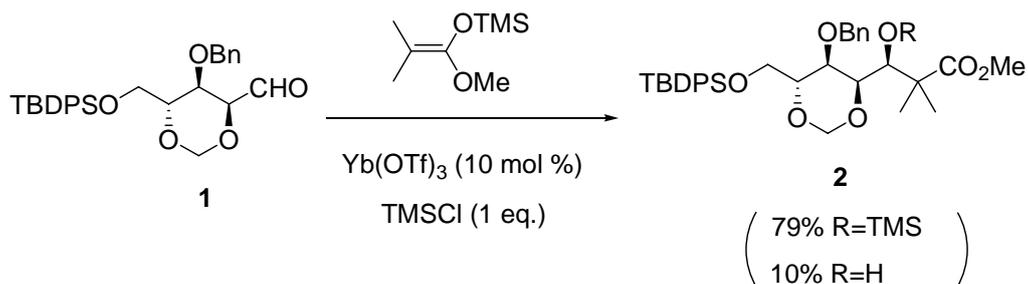


(I) ライトセグメントの合成を指向した新規アルドール反応の開発：新しい触媒系による高立体選択的な分子間アルドール反応の開発

ライトセグメントを立体選択的に合成するために、従来の触媒系にない新しい反応性を持つアルドール反応をデザインした。向山アルドール反応では生成物がシリルエーテルとして捕捉される場合に、レトロアルドール反応を抑える作用がある。しかし、分解性の強い一部のルイス酸では反応中もしくは後処理により生ずる酸のために、アルドール成績体をシリルエーテルとして単離することが困難となる。そこで、水溶液中で比較的安定と報告されている  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  を用いて、向山タイプのアルドール反応に適用すべく反応条件を検討した。その結果、環状ケトンと各種アルデヒドのアルドール反応に  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -TMSCl の組み合わせを用いたところ、アルドール体が好収率で得られることが明らかとなった。

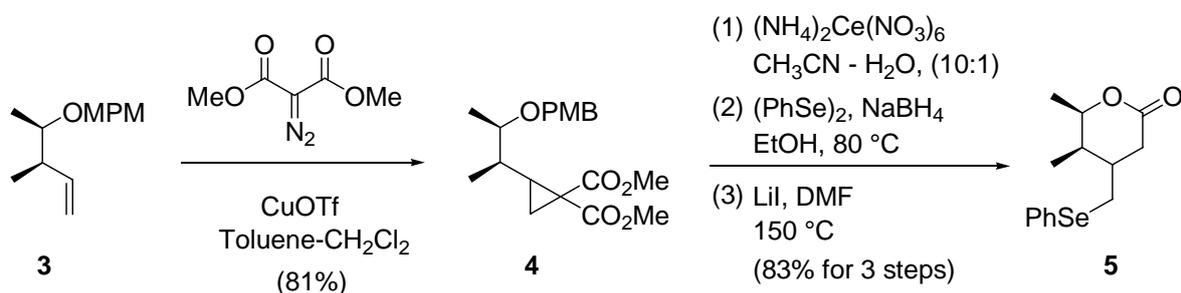


上記の結果を踏まえ、本触媒系をマイカラミドのライトセグメントの合成に適用したところ、**1** から目的の立体化学を有する  $\beta$ -シリルオキシエステル **2** が良好な収率で得られた。



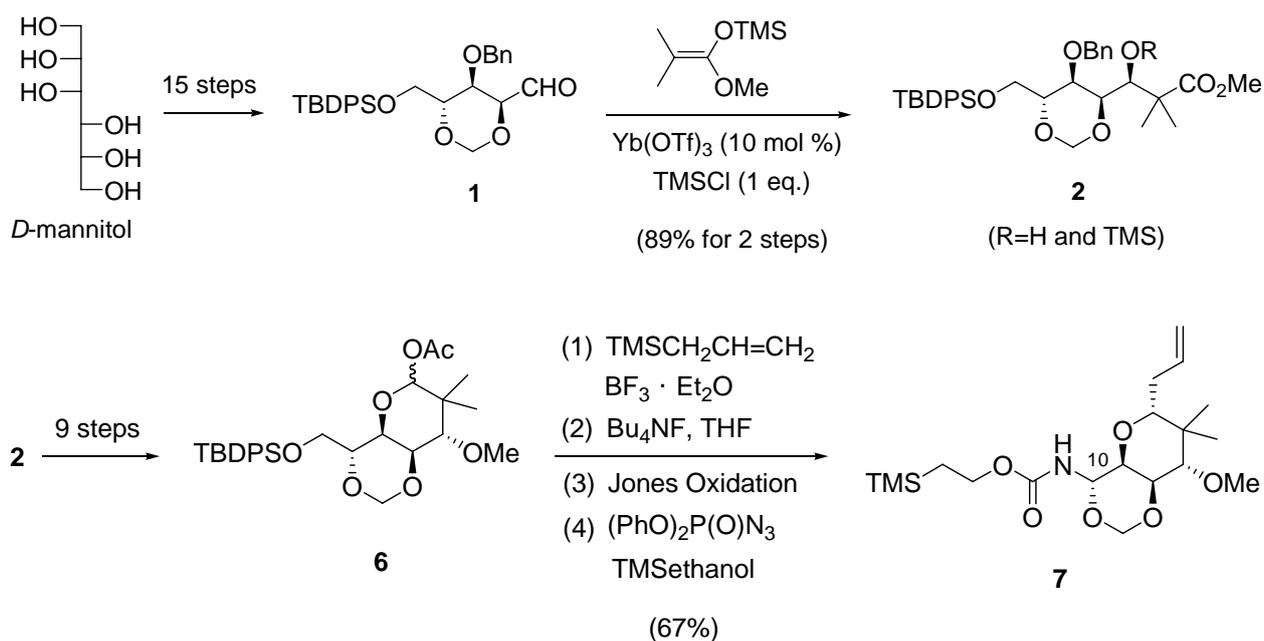
(II) レフトセグメントの合成を指向した新反応の開発: 4-フェニルセレノメチル基を持つ $\delta$ -ラク  
トンのワンポット合成法の開発

レフトセグメントの合成のポイントは、4 位にフェニルセレノメチル基を有する  $\delta$ -ラクトン  
を簡易合成することである。このフェニルセレノメチル基は、ライトセグメントとカップリング  
させた後にエキソオレフィン形成するための足場となる。我々はこの目的を果たすため、シク  
ロプロパンジエステルとセレニドアニオンによる  $\delta$ -ラクトンのワンポット合成をデザインした。  
まずホモアリルエーテル **3** を銅触媒の存在下ジアゾマロネートと反応させ、シクロプロパン  
ジエステル **4** へ導いた。次に脱保護を行いアルコールとした後、フェニルセレニドアニオン等  
価体と反応させると、フェニルセレノ基の導入と同時にシクロプロパンが開環し、さらに脱エス  
テル化反応が進行した 4-フェニルセレノメチルラクトン **5** が一挙に得られてきた。脱エステル  
化が完全には進行しなかった化合物が一部混在したため、Krapcho 反応を行い全て **5** とした。  
以上のように、 $\delta$ -ラクトン **5** のワンポット合成法の開発に成功した。



(III) ライトセグメントの合成

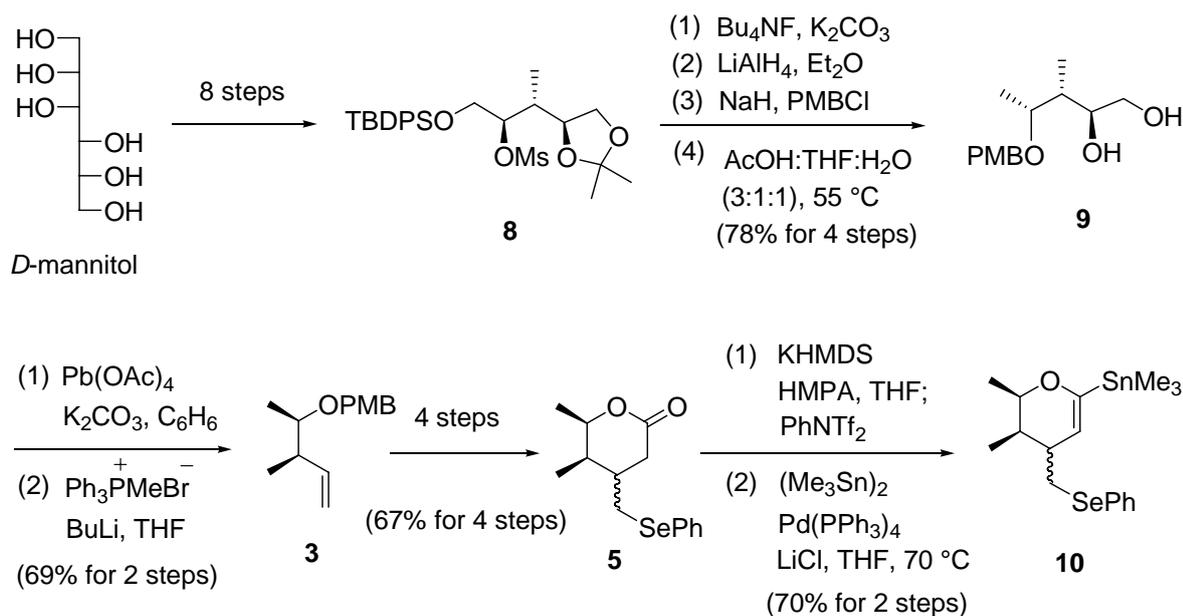
(I) で既述したランタニド触媒による分子間アルドール反応をライトセグメントの合成に応用  
した。D-マンニトールから **15** 行程で誘導したアルデヒド **1** に本法を適用したところ、目的の  
 $\beta$ -ヒドロキシエステル **2** が良好な収率で得られた。さらに 9 行程でアセテート **6** へ変換後、ル  
イス酸存在下にアリル基を導入し、Jones 酸化と続く Curtius 転位反応を用いてアミナール **7**  
を C10 位の立体を保持したまま合成した。



#### (IV) レフトセグメントの合成

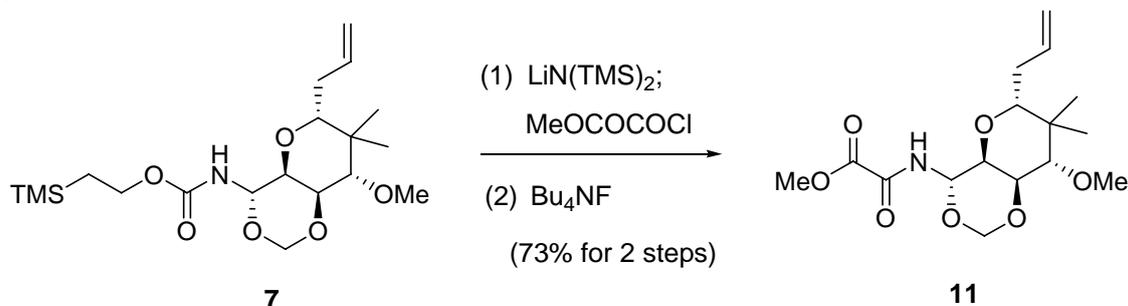
(II)で既述した $\delta$ -ラク톤のワンポット合成法をレフトセグメントの効率合成に適用すべく、光学活性なオレフィン **3** の大量合成法を確立した。まず、ライトセグメントと同様に原料として D-マンニトールを選択し、8 行程でメシレート **8** を単一物として得た。次に TBAF でシリル基を脱保護し、後処理で塩基性条件下に付してエポキシドを形成させ、還元してメチル基とした。生じた2級アルコールを *p*-メトキシベンジルエーテルとして保護しアセトニドを酸性条件下で外してジオール **9** へ変換後、酸化開裂と続く Wittig 反応によりアルケン **3** へ導いた。

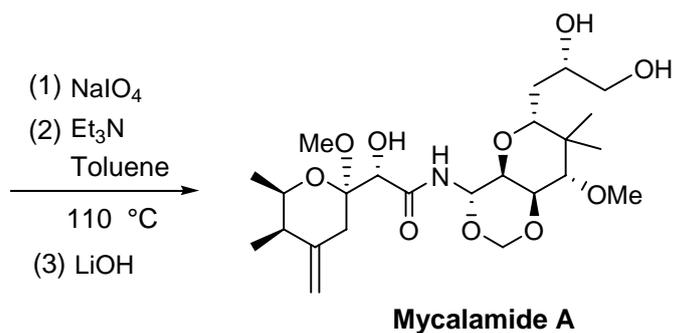
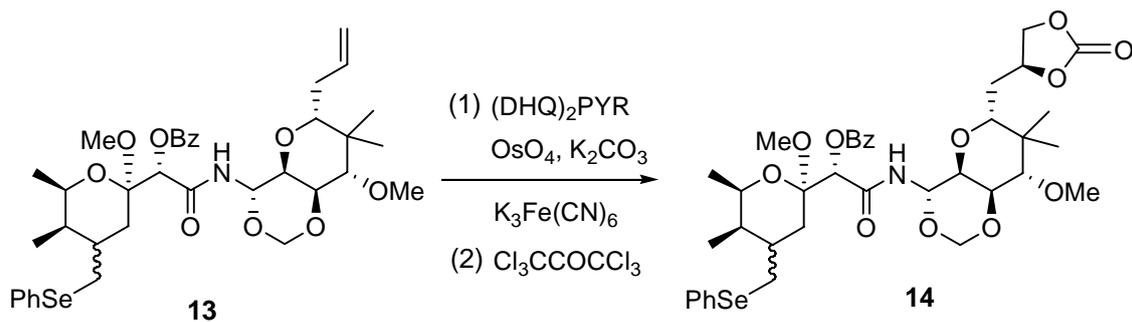
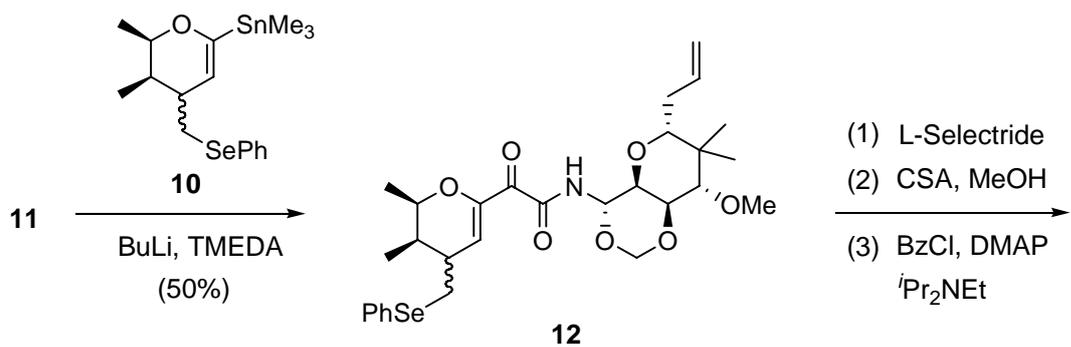
以上の方法で合成したアルケン **3** を用いて、(II)で開発したラク톤のワンポット合成法を適用し **5** を得た。続いてトリフラートへ導き、触媒量のパラジウムによる金属交換反応を利用してレフトセグメントであるビニルスズ **10** を合成した。



#### (V) マイカラミドAの全合成

カルバメート **7** をライトセグメント **11** へ変換後、レフトセグメント **10** と塩基存在下にカップリングさせて化合物 **12** へ誘導した。次に位置選択的なカルボニル基の還元を行い、メタノール中酸性条件に付し6位にアセタールを形成後、7位のアルコールを保護してベンゾエート **13** へ導いた。さらに15位のアリル基を不斉ジヒドロキシル化反応でジオールとし、マイカラミドAの不斉中心を全て構築することに成功した。続いてカーボネート **14** に対して、セレノキシドの *syn* 脱離で4位のエキソオレフィンを構築後、全ての保護基を加水分解により除去し、(+)-マイカラミドAの全合成を達成した。現在、合成品のマイカラミドAを用いた薬理活性試験を実施している。





## 審査結果の要旨

有機合成化学の分野において、天然物合成研究の果たす役割は大きい。本研究では、現在の精密有機合成化学の中でも、特に合成が難しいとされる構造の複雑な天然物を取り上げ、ターゲット指向型の不斉全合成を達成している。

天然物マイカラミドAは、従来の免疫抑制剤よりも強い免疫抑制作用を有し、作用機序の解明が期待されている化合物である。合成化学的には、テトラヒドロピラン骨格を持つレフトセグメントと、シス融合したトリオキサデカリン骨格を持つライトセグメントが、ヒドロキシアセトアミド構造で結ばれた非常にユニークな化合物であり、多くの合成化学者の注目を集めている海洋性天然物である。

ライトセグメントは大量に入手可能なD-マンニトールを原料として、分子間アルドール反応を鍵反応に利用し合成を達成している。この際、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ と $\text{TMSCl}$ を組み合わせることで、効率的にアルドール反応を行えることを見出し、実際に官能基を多く持つデリケートな合成中間体を、非常に良好な収率で得ることに成功している。またこの新規アルドール反応の一般性をみるために行われた検討の結果、全く新しいタイプのMannich反応が同時に開発され、反応機構の考察が行われている。

レフトセグメントも同じくD-マンニトールを原料に用い、効率的に合成された光学活性なオレフィンに対し、分子間シクロプロパネーション反応に続くワンポット $\delta$ -ラクトン合成法を適用して、短行程で合成を達成している。

上記の両セグメントを用いてカップリング反応が検討された。その結果、目的とする立体化学を持つ合成中間体が主成績体として得られ、数行程の変換後、マイカラミドAの全合成を達成している。合成したマイカラミドAの構造は、比旋光度を含む各種スペクトルデータが天然物と一致したことにより確認された。

本研究で示されたマイカラミドAの合成ルートは、原料の選択から全くのオリジナルとして開発されたものであり、さらに高立体選択的に効率的な合成がなされたことは、合成品マイカラミドAの光学純度の高さからも容易に窺える。今後の天然物合成にも適応し得る有用な知見を数多く提示したことは、高く評価できる。

学位論文審査委員会は、学位論文を検討した結果、学位論文として十分な内容を有しているものと判断した。