

学位論文要約

論文題目：Synthesis of Cage-Shaped Molecules of Physalins for Biological Evaluations

(生物活性評価を志向したフィサリン類かご型構造の合成)

氏名 森田 昌樹

第一章 概略

ホオズキの葉から単離されるフィサリン類は、高度に縮環した特徴的な「かご型構造」を有する酸化ステロイドである。フィサリンの生物活性としては抗腫瘍活性等が以前から知られていたが、近年、ヘッジホッグシグナル伝達経路の阻害や TNF- α により促進される NF- κ B カスケードの活性化阻害等、細胞内シグナル伝達経路への関与が示唆されている。これまでフィサリン類では、主として典型的なステロイド骨格である AB 環部に着目した構造活性相関研究が展開されており、右側かご型構造の生物活性への寄与は未知数であった。そこで、申請者は、かご型構造本体の生物活性への関与を解明することを目的として、合成研究を展開した。その結果、かご型構造を構成する DEFGH 環部の構築法の確立に成功し、合成した誘導体を用いてかご型構造が NF- κ B カスケードの活性化阻害の作用機序に関与していることを明らかにした。さらにステロイド構造によらない NF- κ B 阻害剤の開発に向け、かご型構造をコア構造とするライブラリー構築を計画した。検討の結果、かご型構造前駆体の位置選択的な効率的修飾法の開発に成功し、これらもかご型構造に誘導することが可能であることを示した。

本研究成果は、天然物の隠された生物機能を見出す有効な合成化学的方法論の一つとなると考えられる。また、前例のない挑戦的な合成戦略を採用し、有機合成化学的にも興味深い知見を得ることに成功した。

第二章 速度論支配ワンポット反応によるフィサリンの特異な DEFGH 環部の構築

フィサリンの DEFGH 環部の構築法を検討した。DEFG 環部の合成法からヒントを得て、EGH 環を一挙に構築するワンポット反応を計画した。DFGH 環部の合成では、G 環と H 環の形成反応において、目的の閉環体が 13%と低収率でしか得られず、H 環が開環したヘミアセタール生成物が 75%副生することが問題点であった。またこれらの化合物は平衡関係にあるため収率の改善が困難であった。

DEFGH 環部の構築のため、既知物質から 25 工程で 3 環性の環化反応前駆体を合成した。LiOH と含水 THF 中で処理後、溶媒を除去し、ワンポットで酢酸中加熱処理することで目的の閉環体を 50%収率で得た。この時、レトロ Oxy-Michael 反応で H 環が開環したヘミアセタール体も 44%副生した。反応中間体を探索すると共に、生成物の安定性を精査した結果、興味深い知見を得た。すなわち、塩基性条件下において速度論的に Oxy-Michael 反応が進行し H 環が開環するものの、同条件下において H 環閉環体は、H 環が開環したヘミアセタール化合物よりも不安定であることが判明した。このことから

本ワンポット反応は、目的の閉環体が速度論支配で生成する特異な反応であることを見出した。17 位置換基の効果による H 環形成の加速が本結果に重要であったと考えている。生成物から官能基変換と脱保護を含む 3 工程でフィサリンの DEFGH 環部の合成を達成した。

第三章 NF- κ B 転写活性化抑制の作用機序に対するフィサリンのかご型構造の関与の解明

当研究室の小沢博士は天然の酸化ステロイドを用いた構造相関研究から、B 環部と右側部分の構造が NF- κ B 転写活性化抑制の作用機序に関与していることを明らかにした。合成した DEFGH 環部の Bn 保護体を同様に評価したところ、中程度の NF- κ B 転写活性化阻害能を有し、Physalin B と同様の作用機序を示した。この結果は、フィサリンの右側かご型構造が NF- κ B 転写活性化阻害の作用機序を制御していることを示唆する興味深い知見である。また、他の合成化合物の NF- κ B 転写活性化阻害能を評価した結果、アセチル体、及び無保護体は全く阻害活性を示さず、E 環部がないアルキン体は弱い阻害活性を示した。また、H 環が開環したヘミアセタール体 H 環閉環体に比べて阻害活性が減弱した。以上の結果から、フィサリンの C 環部に相当する疎水性官能基、及びかご型構造を構成する H 環部の存在がかご型構造由来の活性発現に重要であることが示唆された。

第四章 フィサリンのかご型構造の位置選択的な修飾法の確立

NF- κ B 転写活性化阻害能の向上を期待し、C 環部や AB 環部を模倣したアナログ化合物を数種設計し、その合成法の確立を目指した。そのためには、かご型構造の C-13 位及び C-14 位に相当する部位に C 環部構築の足がかりとなる側鎖を位置選択的に導入する反応の開発が必要であった。C-13 位に関しては、種々検討の結果、分子間反応による修飾法を確立した。すなわち、E 環部前駆体の α -ケトエステルに対してリチウムアセチリドと CeCl_3 から調整可能なセリウムアセチリドを作用させることで、13 位ケトンにアセチレンユニットが立体選択的に付加した所望の化合物を収率 52% で得た。この時、 α -ケトエステルのエステル部分への付加も進行し、生じた不飽和ジケトンに対して塩基のアミンが共役付加した化合物も同時に収率 48% で副生していた。一方、C-14 位の修飾には困難が伴ったが、分子内反応により 2 炭素ユニットを効率的に導入する手法を確立することに成功した。2 炭素ユニットを導入した化合物はこれまでの手法に従ってかご型構造へと変換できることを確認した。特筆すべきこととして 2 炭素ユニットの導入により、第二章で開発したワンポット環形成反応の収率が 6 割程度まで向上した。また、2 炭素ユニットを導入した化合物を別途シリルエノールエーテルに誘導し、A 環部との Diels-Alder 型反応に付すことで、フィサリン類の右側構造に AB 環部を連結した化合物を得ることに成功した。