

外 95-2/

早稲田大学大学院理工学研究科

博 士 論 文 概 要

論 文 題 目

ヘテロ環を有する生理活性物質の合成研究

申 請 者

北川 正行

Masayuki Kitagawa

1995 年 10月

抗生物質に代表される一連の生理活性物質において、ヘテロ環を有するものは半数以上を占めており、また合成分野においても盛んに用いられ、現在においては医薬品や農薬の探索合成に期待されている化合物群である。ヘテロ環の分類は、古くは、環の大きさや、あるいはヘテロ原子の数、及び種類に基づいて分類する方式が用いられていたが、現在では、母核の電子状態を基準とする方式が一般的である。この分類は、ヘテロ環の化学的性質(反応性)を考える場合には最適であり、この分類によれば、ヘテロ環は脂肪族化合物と芳香族化合物に分けられている。脂肪族化合物の代表としては、ピロリジン、ピペリジンがあり、芳香族化合物においては、さらにフラン、インドール、イミダゾールなどの π 過剰系ヘテロ環化合物(π -sufficient system)と、ピリジン、キノリンなどの π 欠如系ヘテロ環化合物(π -deficient system)に分類されている。一方、その物理化学的特性はヘテロ環の種類によりかなり大きな差があり、小さなユニットとしてヘテロ環が含まれているだけでも、そのヘテロ環が分子全体に及ぼす影響力は計りしれないものがある。本論文は種類の異なるヘテロ環を有する三種類の生理活性物質(グアラマイシン、ピリジノスタチン、オキセタノシン)を対象物質として取り上げ、ヘテロ環が分子全体に与える物理化学的な影響を理解しながら、個々の化合物が抱える諸問題に合成的立場から対応した研究について述べたものである。以下に概要を示す。

本論文の第一章ではピロリジン環を有する殺ダニ剤グアラマイシンについて述べている。

第一節ではグアラマイシンの糖部の絶対構造が未確定であること、アグリコン部がその構造からグリコシダーゼ阻害剤などほかの生理活性を発現する可能性があること、それらを明らかにするには全合成的な手法が不可欠であること、また糖部の役割を解明するためには位置および立体的に高い選択性を有する糖の導入法を開発しなければならないこと、そしてこれが初のグアラマイシンの全合成であることに意義を見い出している。

第二節ではグアラマイシンの二糖部分の絶対構造の解析について述べている。天然物を5%塩酸-メタノールにてメタノリシスを行った後、無水酢酸/ピリジンにてアセチル化を行うことにより、単離、調製された二糖部分の分子旋光度よりその絶対構造を推定した。続いてGross法にて調整したグロサミンとメチル- α -ガラクトシドより二糖を合成し、そのスペクトルデータを比較することにより二糖部分の絶対構造をD-D糖の組み合わせであることを確定している。

第三節では、アグリコン部の合成について述べている。 ϵ -ブチルジメチルシリル 2-アジド 2-デオキシ- α -L-マンノピラノシドから得られるアルデヒド体に不安定イリドを用いる Wittig 反応にてシス-オレフィン体を合成し、そのジヒドロキシル化を検討した。その結果、 OsO_4 によるジヒドロキシル化においてはアリル位水酸基の立体障害あるいは極性反発によりエリトロ体(非天然型)が非常に大きな比率で生成すること、またこの際不斉ジヒドロキシル化剤 ADmix も、 α あるいは β 試薬に関係なくアリル位水酸基の立体の影響を受けること、したがって天然型を得るには分子全体に占めるアリル位水酸基の影響を小さくする必要があることを見い出している。そこで9位にトリチル基を導入することでジヒドロキシル化の選択性を改善し、なおかつ後のカルボキシル基構築の際の、保護基の脱保護に選択性をもたせている。またこれらを6員環イソプロピリデン環化体に誘導し、NMR 解析をすることにより双方のジ

ヒドロキシル体の立体を確定している。こうして合成されたジヒドロキシル体は水酸基の保護およびマンノース部の開環により直鎖化合物に導かれた後、光延反応を用いる $\text{S}_{\text{N}}2$ 的閉環反応によりピロリジン誘導体に導かれた。トリチル基を脱保護した後 β 脱離の危険性を考慮して、Swern 酸化を行なった後、亜塩素酸ナトリウム酸化を施しカルボキシル基を構築している。最後に各保護基を脱保護してアグリコン部の合成を達成した。この際アグリコン部が δ ラクタム環を構築しやすいことを見い出している。

第四節ではグアラマイシンの全合成について述べている。アグリコン部をあえて δ ラクタム環とし、その後の立体を制御している。 δ ラクタム体にベンジリデン化を行ない 3,4: 6,9 -ジ-O-ベンジリデン体を得ている。これにフェニル-1-チオグリコシドを N-ヨードスクシニルイミド/トリフルオロメタンスルホン酸の存在下に反応させると C7 位が位置選択的にグリコシル化された。一方ジベンジリデン体をトリメチルシリル化した後アセチル化に供すと、C7 位のみがアセチル基に変換されること、脱シリル化後、グリコシル化を行なうと立体選択的に、C2 位にグリコシル化が起こり、目的の α 体のみが見られることを見い出している。各保護基を脱保護した後 2N-HCl で処理すると糖部分の加水分解を伴わずに δ ラクタム環を開環できることを見出し、グアラマイシンを高収率で得た。合成品は天然物と完全に一致し、ここにグアラマイシンの初の全合成が達成された。

第二章ではピリミドトリアジン環を有するピログルタミルペプチダーゼ阻害剤ピリジノスタチンについて述べている。

第一節ではピログルタミルペプチダーゼの生体機能の解明の重要性を示し、そのためにはその酵素阻害剤であるピリジノスタチンが必要であることを述べている。しかしピリジノスタチンの醗酵生産性は低く、しかもその醗酵再現性が得られ難いことから、合成的手法によるピリジノスタチンの調製が望まれていたこと、またピリジノスタチンにおける四級炭素を有する環状構造の構築はその立体性を含めて合成上重要であることに意義を見い出している。

第二節ではフラビン補酵素の自殺基質反応をヒントにして、天然抗生物質 2-methylferavenulone からわずか一工程にてピリジノスタチンを合成するルートを見い出している。すなわち 2-methylferavenulone をアセトン中で二日間攪拌すると 2-methylferavenulone の酸化作用によりアセトンのカルバニオンが生成し、もう一分子の 2-methylferavenulone 自身にそのカルバニオンが攻撃することによりピリジノスタチンが合成されてくることを実証した。

第三節ではアセトンの不斉シッフ塩基を利用して、ピリジノスタチンの不斉合成を行っている。不斉誘導を行った後、優先結晶化法による精製を行うことにより、初の天然型ピリジノスタチンの全合成が達成されている。

第四節では種々のメチルケトンを用いたピリジノスタチン誘導体の合成について述べている。即ち、アセトンの類縁化合物である種々のメチルケトンもアセトンと同様に反応することを明かにし、それぞれ対応したピリジノスタチン誘導体を合成した。これら化合物のピログルタミルペプチダーゼ阻害活性を測定した結果、ピリジノスタチンより優れたピログルタミルペプチダーゼ阻害活性を発現する誘導体を見い出している。このことはピログルタミルペプチダーゼとピリジノスタチンのあいだに化学修飾可能な空間の存在を予測するものであり、今後の研究にひとつの指標を示した。

第三章ではプリン環を有する核酸系抗ウイルス抗生物質オキセタノシン（OXT）について述べている。

第一節では現在の抗ウイルス化学療法剤の現状を示し、核酸系抗ウイルス化学療法剤耐性ウイルスの出現などで新規化合物が求められていたこと、そのような要求から四員環糖を有する核酸系抗生物質オキセタノシンが発見されたこと、そしてオキセタノシンは化学修飾によってさらに新しい活性の発現および効果の増大の可能性があることを述べている。またこのような特異な核酸の抗ウイルス活性の発現機構を解明することは、医薬品の開発研究において重要であることに意義を見い出している。

第二節ではオキセタノシンA（oxetanosyl adenine; OXT-A）を出発原料としてその糖部分の修飾を行ったことについて述べている。2'-エリトロ体にはHIV（human immunodeficiency virus; AIDS virus）に対する阻害活性の低減が認められたが、2'-トレオ体や2'-デヒドロキシメチル体には強い抗HIV活性が認められることを明らかにした。

第三節ではオキセタノシンAの作用機序研究としてOXT-AMP（oxetanosyl adenine monophosphate）、OXT-ATP（oxetanosyl adenine triphosphate）の合成を行い、OXT-ATPが活性本体でありHIVの逆転写酵素（reverse transcriptase）を阻害することを明らかにした。この際、OXT-AMPはオキセタノシンAに比較して約10倍の抗HIV活性を発現していることが認められた。さらに作用機序研究の一環としてOXT-HMP（oxetanosyl hypoxanthine monophosphate）を合成したが、抗HIV活性は認められなかった。このことから、オキセタノシンAの作用メカニズムを推定し、その結果、オキセタノシンAの抗HIV活性発現には何らかの化学修飾が不可欠であることを示唆した。

その有機合成化学的証明として、2'-デヒドロキシメチル体一リン酸体を合成し、強い抗HIV活性を有していることを明らかにした。その結果、作用メカニズム解明の方策にひとつの足掛かりを与え、総合的には、天然物における合成化学的補助の重要性を例証している。

