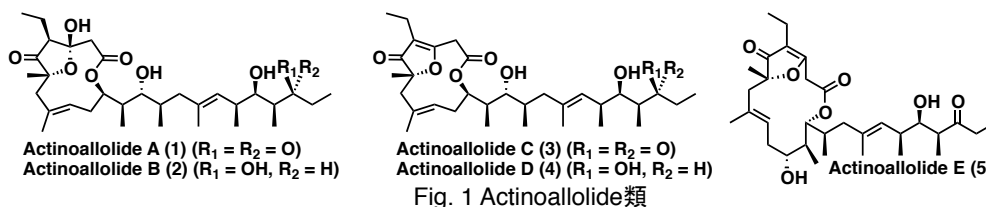


抗トリパノソーマ活性を有する Actinoallolide 類の絶対立体配置の決定及び全合成研究

感染制御科学専攻 創薬科学履修コース 生物有機化学

DI-13001 大下 純

【研究背景・目的】 アフリカトリパノソーマ症はツェツェバエが媒介する寄生性原虫トリパノソーマによって引き起こされる原虫感染症であり、年間感染者数は1840万人以上、死者は1万8千人に及ぶ。本感染症はワクチンによる予防が困難であり、その対策は投薬治療に頼らざるを得ない。しかしながら既存薬には重篤な副作用が確認されており、新規薬剤の開発が望まれている。そのような背景の下、北里生命科学研究所におけるフィジコケミカルスクリーニングの結果、放線菌 *Actinoallomurus fulvus* MK10-036 株培養液から新規天然物 Actinoallolide 類が単離され(Fig. 1)、これらに *in vitro* 抗トリパノソーマ活性が認められた。

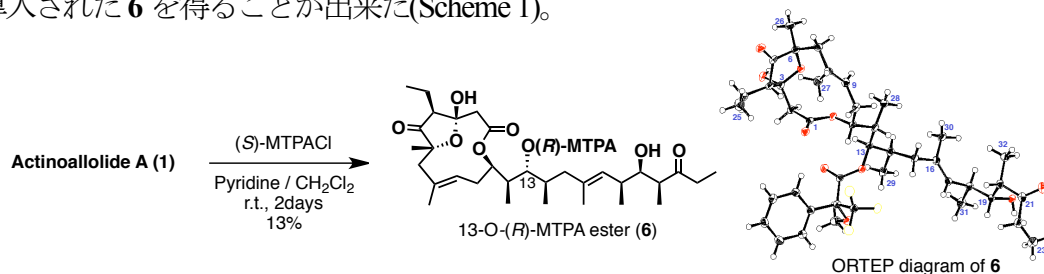


特に Actinoallolide A (1)は既存薬に匹敵する強い抗トリパノソーマ活性を示し ($IC_{50} = 4.9$ ng/mL)、ヒト胎児肺細胞(MRC-5)に対して高濃度処理においても毒性を示さない ($IC_{50} = > 100$ μ g/mL) ことから、新規アフリカトリパノソーマ症治療薬として期待がもたれた。一方で *in vivo* 試験においては活性が消失するという事実も判明しており、1の生体内安定性の改善が必須となった。そこで、*in vivo*における高い抗トリパノソーマ活性及び高いヒト安全性を兼ね備えた新規アフリカトリパノソーマ症治療薬創製を最終目的として、1を標的とした多様な類縁体合成が可能な全合成経路の確立に着手することとした。

【方法・結果】

1. Actinoallolide 類の絶対立体配置の決定

Actinoallolide 類は絶対立体配置が未決定であったため、筆者はまず Actinoallolide 類の絶対立体配置の決定を行った。筆者は1が有する2つの第二級水酸基に着目し、この部分の絶対立体配置の決定から始めることとした。具体的には1の第二級水酸基をMTPA エステル化し改良モッシャー法による絶対立体配置の決定を試みることにした。ピリジン存在下、1に対し (*S*)-MTPACl を作用させ、生成物を HPLC により分離したところ、13位水酸基のみにMTPA 基が導入された6を得ることが出来た(Scheme 1)。



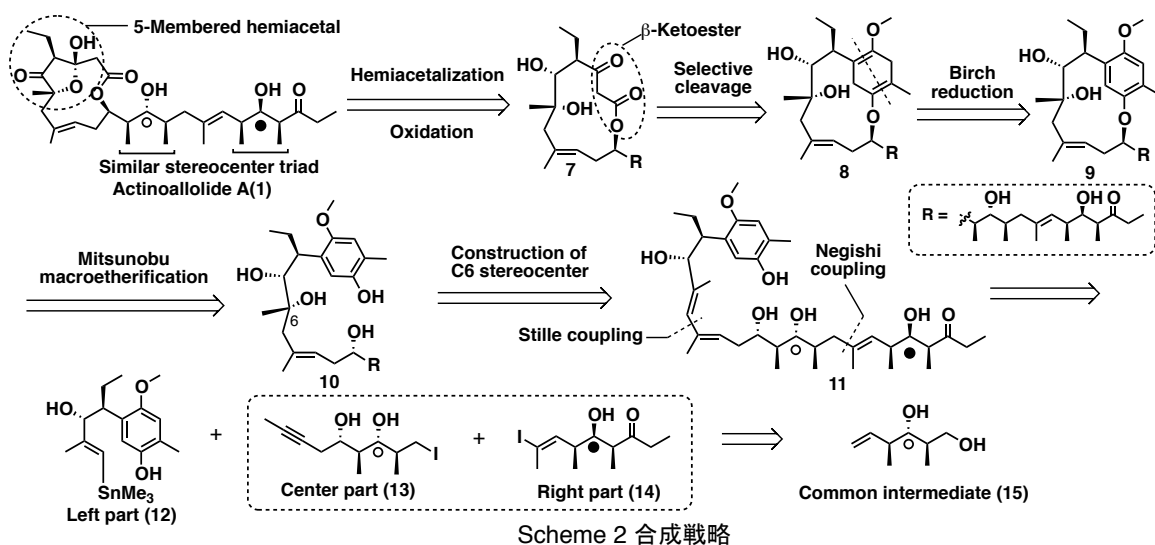
Scheme 1 Actinoallolide A (1)のMTPAエステル化および13-O-(*R*)-MTPA ester (6)のORTEP図

また、この6は結晶化が可能であり、得られた単結晶のX線結晶構造解析よりその相対立体

配置の情報が得られた。そして **6** に導入した MTPA 基の絶対立体配置 (*R* 配置) を元に、**6** の絶対立体配置を Scheme 1 に示すように決定し、**1** の絶対立体配置を Fig. 1 に示すように決定した。次に **1** からアセタールの脱水反応、側鎖部ケトンの還元、トランスラクトン化による 14 員環形成を組み合わせ、Actinoallolide B (**2**) – E (**5**) への変換を行った。得られた各生成物の各種機器データが天然物のそれと一致したことから全ての Actinoallolide 類の絶対立体配置を Fig. 1 に示すように決定した。

2. 収束的合成戦略の立案

先に決定した **1** の絶対立体配置をもとに、合成戦略の立案を行った(Scheme 2)。**1** の構造的特徴としては、12 員環マクロラクトン内に五員環ヘミアセタールを有すること、及び側鎖に 3 連続類似不斉中心を有していることが挙げられる。複雑な構造を有する **1** を合成するにあたりこの 2 つの構造的特徴に即し下に示す合成戦略を立案した。



1 つ目の構造的特徴である五員環ヘミアセタールは、前駆体となるβ-ケトエステル (**7**)が種々の反応条件に対して不安定である事が予想されるため、β-ケトエステル骨格は合成終盤において構築することとし、その前駆体を合成終盤まで安定な構造として存在させておく必要があると考えた。そこで **7** の前駆体として含ベンゼン大環状エーテル (**9**)を設定し、**9** から **7** を導くこととした。即ち、シクロヘキサジエン (**8**)は **9** の Birch 還元により導き、これに対し 3 置換オレフィン存在下エノール性オレフィン選択的酸化開裂を行うことにより **7** に導くこととした。また、**9** は **10** の光延マクロエーテル化により得られると考えた。

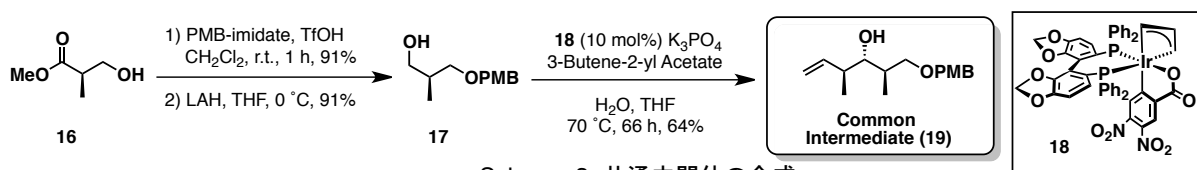
次に、2 つ目の構造的特徴である鎖状構造上に位置する 3 連続類似不斉中心に着目し、収束的な合成戦略へと導くこととした。即ち、**10** の 6 位に存在するキラルな 4 置換炭素をジエン (**11**)より導くこととし、**11** はベンゼン環を有する Left part (**12**)及び 3 連続類似不斉中心を含む Center part (**13**)、Right part (**14**)へと分割した。**13** 及び **14** の 2 つの 3 連続類似不斉中心は共通中間体 (**15**)から導く事ができこの事は効率的かつ多様な類縁体合成が可能な全合成経路に繋がると考えた。

3. 各部分構造の合成

先に立案した合成戦略に従い、Center part、Right part 及び Left part の合成を行った。

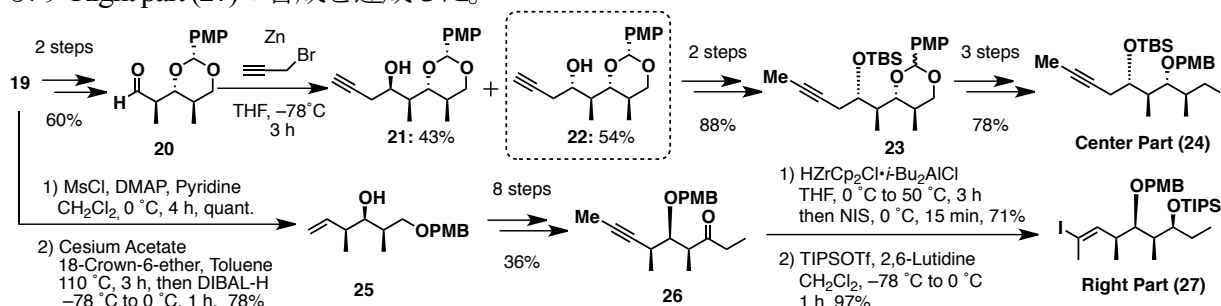
まず、Center part 及び Right part の共通中間体 (**19**)は、容易に入手可能な **16** をアルコール (**17**)とした後、触媒量の光学活性イリジウム錯体 **18** を用いた不斉クロチル化反応に付すことによ

り立体選択的に合成することが出来た(Scheme 3)。



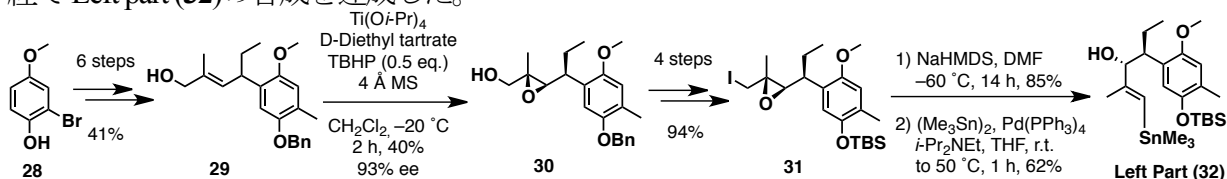
Scheme 3 共通中間体の合成

次に Center part の合成においては、まず共通中間体 (19)よりアルデヒド(20)とした後、Zn 及びプロパルギルブロミドを用いてプロピンユニットの導入を行った(Scheme 4)。この際生じたジアステレオマー **21** 及び **22** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離可能であり所望の **22** を収率 42% で得ることが可能であった。その後 5 工程を経て Center part (**24**)の合成を達成した。また、Right part の合成は **19** が有する第二級水酸基の立体反転から開始した。即ち、**19** を Ms 化した後に、酢酸セシウムを用い立体反転を伴うアセテートの導入を行った後、該アセテートを還元し、水酸基の立体反転を行った。その後 8 工程を経てケトン (**26**)とし、Schwartz's 試薬を用いたケトンの立体選択的還元を伴うビニルヨウ素化、続く水酸基の保護により Right part (**27**)の合成を達成した。



Scheme 4 Center Part および Right Partの合成

Left part の合成においてはベンジル位の不斉炭素を如何にして得るかが問題となる。種々検討の結果、これは速度論的光学分割を行うことにより達成した。即ち、市販のフェノール **28** より 6 工程を経て得たアリルアルコール (**29**)を、Sharpless 不斉エポキシ化条件に付すことで速度論的光学分割を行い、光学活性エポキシアルコール (**30**)を得た(Scheme 5)。その後 6 工程を経て Left part (**32**)の合成を達成した。



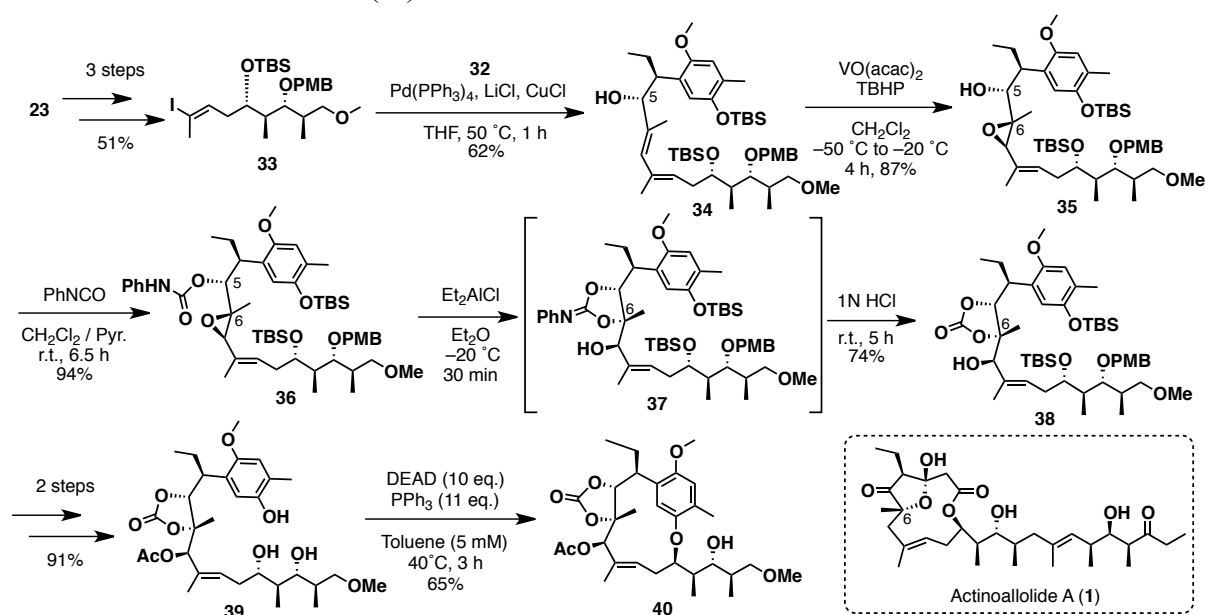
Scheme 5 Left Partの合成

4. Left part 及び Center part を用いた環化体の合成

本合成戦略において重要な位置を占める大環状エーテル (**9**)(Scheme 2 参照)は光延マクロエーテル化により合成する必要があるが、このように高度に官能基化された基質を用いる大環状エーテル合成をしている例は現在までに知られていない。このためこの環化は早い段階で進行を確認しておく必要があると考えられた。そこで筆者は Left part 及び Center part を用いてマクロエーテル化の検討を行うこととした。

検討に際し Center part は、Right part とのカップリングを必要としないため右末端の反応性及び立体障害を抑えた Center part モデル (**33**)を設定した(Scheme 6)。Left part (**32**)とのカップリングは LiCl, CuCl を添加剤として用いた Stille カップリングによりジエン (**34**)を与え、続く 5 位

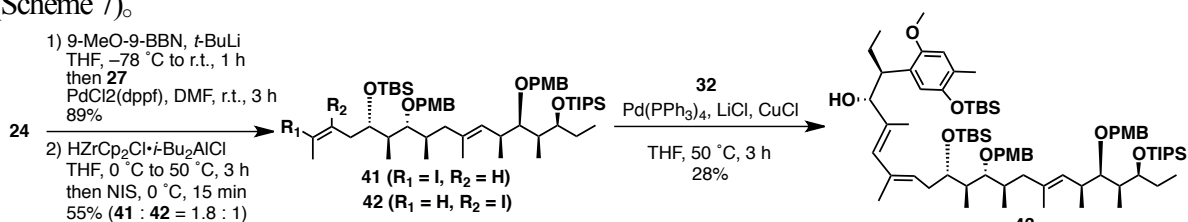
水酸基を足がかりとした位置及び立体選択的エポキシ化によりエポキシアルコール (35)を得ることが出来た。しかし、生じた6位の立体化学は1とは異なり、立体反転が必要であった。そこで次の検討を行った。即ち、5位水酸基に*N*-フェニルカーバメートを導入した後、Et₂AlClによりエポキシドを活性化させると窒素からの電子の押し出しを伴いカルボニル基から6位への求核攻撃が進行し37が生成、続く加水分解により望む立体化学を有するカーボネート(38)を得ることが出来た。この38を環化前駆体(39)へと導き光延反応条件に付したところ、中程度の収率で大環状エーテル(40)が得られたと考えている。



Scheme 6 Left part および Center partを用いた環化体の合成

5. Actinoallolide A の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成

本合成戦略における各部分構造の連結のうち、残る Center part と Right part のカップリングは鈴木カップリングにより達成した。さらにカップリング体のビニルヨウ素化により41および42を得た後、Left part (32)とのStilleカップリングを行い鎖状中間体(43)の合成を達成した(Scheme 7)。



Scheme 7 Actinoallolide A (1)の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成

【結論】 北里生命科学研究所において単離されたアフリカトリパノソーマ症治療薬リード化合物として期待される Actinoallolide 類はその絶対立体配置が未決定であった。筆者はまず、これらの絶対立体配置を決定し、さらには Actinoallolide A (1)をリードとした創薬研究の展開を意図して収束的な合成戦略を立案した。この戦略に基づき、各部分構造の合成を達成した後、合成戦略上において困難が予想された大環状エーテルの合成を Left part 及び Center part を用いたモデル基質において検討し環化体を得たと考えている。また、現在までに1の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成を達成しており、本知見を用いた1の全合成ルート構築及びその後の創薬研究の進行が期待される。