

学 位 論 文 題 名

海洋産抗腫瘍性18員環マクロリド・テダノリドの全合成研究

－分子力場計算に基づいた合成設計－

学位論文内容の要旨

本研究において標的化合物としたテダノリドは、構造上、不規則に配置された計13個の不斉中心からなり、18員環ラクトン上に3置換オレフィンならびに4つの分子内アルドール構造、また、環外には化学的に不安定な3置換エポキシ基を含む多官能性側鎖を有し、さらには、過去に多数の合成例のある陸上由来の典型マクロリドにはみられない、一級水酸基とのマクロラクトン構造を持つなどの特徴を有しており、現代精密合成化学における方法論を駆使しても合成が困難な化合物である。

特に内在する4つの分子内アルドール構造は、X線結晶解析結果から、18員環ラクトン上においては、その α 位水素と β 位水酸基がアンチペリ平面とならない安定なコンホメーションをとるものの、合成上、18員環形成には最良法となるマクロラクトン化反応において、対応するフレキシブルなセコ酸上での安定性の確保が難しいことが示唆された。

以上の問題を考慮し、本研究においては、アルドールカルボニル基を水酸基とした化学的に安定な誘導体を設計し、最重要課題となる18員環ラクトン構築を、コンホメーションを効果的に制御したセコ酸誘導体を用いる効率的マクロラクトン化反応により達成することを主眼として検討を行った。

その結果、合成過程において以下に示す成果が得られた。

- 1) マクロラクトン化反応において効率的な閉環を行うためには、生成するラクトン環の安定性ならびに対応するセコ酸におけるコンホメーション制御が重要であることを考慮し、テダノリドのX線結晶解析結果に基づいて閉環に有利なコンホメーションを有する分子設計を行い、上記の条件を満たす誘導体として、テダノリドのC 5位およびC 15位をそれぞれS配置の水酸基とし、さらにコンホメーションを規制する目的で、C 3－C 5位、C 13－C 15位間に2つのアセタール環を導入したラクトン体および対応するセコ酸誘導体を選定した。
- 2) 1)に関連して、合成計画段階で、閉環容易な誘導体を合理的に選定することを目的とし、ラクトン体とセコ酸それぞれについての分子力場計算を用いる理論的なコンホメーション解析を活用する新規方法論を展開

した。

- 3) セコ酸誘導体の合成については、フラグメント合成により行い、シャープレス不斉エポキシ化反応を中心に、鎖状分子上で立体を制御して不斉中心を確実に導入すると共に、想定した4つのフラグメントのうち、2組を三置換ビニルヨード体とアルデヒド体のカップリング反応を共通の方法論として縮合し、メチルケトン体とアルデヒド体を誘導後、それらのアルドール反応を鍵行程としてその合成を達成した。
- 4) 合成したセコ酸誘導体から鍵行程であるマクロラクトン化反応を検討した結果、活性化法として改良山口法を用いることにより、マクロ環形成においては常法である高度希釈法によらない通常のアシル化条件下で、効率的に18員環ラクトン体のみを87%の高収率で得ることに成功した。
- 5) 実際に合成したセコ酸メチルエステル体および18員環ラクトン体についてNMR実験によるコンホメーション解析を行い、合成計画上での分子力場計算結果の信頼性を実証した。

以上のように本研究において、テダノリドのような複雑な構造を有する天然物合成に際しても、合成計画段階で適切に分子力場計算を利用することにより、鍵行程であるマクロラクトン化反応の効率化が可能となることを示した。

さらに、従来困難とされてきた複雑な鎖状分子であるセコ酸誘導体の分子力場計算において、部分構造計算、ならびにそれに基づく初期入力座標の設定に代表される効率的な利用法を確立し、他の天然物合成においても有用な手段となり得る方法論を提示した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 , 橋 本 俊 一

副 査 教 授 米 光 幸 (岡山理科大学)

副 査 教 授 森 美和子

副 査 助教授 浜 田 辰 夫

学 位 論 文 題 名

海洋産抗腫瘍性18員環マクロリド・テダノリドの全合成研究

－分子力場計算に基づいた合成設計－

1) 序論

題目の標的化合物テダノリドは13個の不斉中心を有するだけでなく、エポキシド、3個のケトン、18員環マクロラク톤を含むなど合成が極めて難しい化合物の一つである。特に、1級アルコール上での18員環マクロラク톤化は他に例がないので、最大の解決しなければならない課題であった。マクロラク톤の前駆体のセコ酸誘導体の配座が計算で予測できれば置換基や保護基等により配座を制御してラクトン化しやすいセコ酸を設計出来、合理的な合成計画を立てることが可能になる。

2) 研究成果とその評価

論文提出者は上記の点をふまえ、天然物の配座 (X-線による) を基に配座計算によりそれに近い配座を有するセコ酸をデザインし、実際にそのセコ酸を合成し、予測どおり効率良くラクトン化されることを確かめている。全合成研究における配座予測の有効性を立証

できた点は評価に値する。また以上の成果を達成する過程で、以下の成果を上げている。

1 設計されたセコ酸を合成するにあたって、共通した方法論（ビニルヨウド体とアルデヒドのカップリング反応）で二つの断片を合成しそれらのアルドール反応でセコ酸を合成し、一連の天然物合成に一般的な方法を開発できた。

2 セコ酸の計算配座が正しいことをNMRにより検証した。特にNOE測定により、合成されたセコ酸が計算に近い立体配座を有していることが明らかになった。

上記の成果は、今後の表題化合物の全合成に向けて大きく前進させたと同時に、関連の天然物を全合成するための一般的方法論を提供するもので、博士（薬学）を修得するに十分な成果と判断出来る。