

論文内容要旨

Prunustatin A, SW-163A および Neoantimycin の全合成

主指導教員：武田 敬教授

(基礎生命科学部門 創薬合成化学)

副指導教員：小池 透教授

(基礎生命科学部門 医薬分子機能科学)

副指導教員：佐々木 道子准教授

(基礎生命科学部門 創薬合成化学)

山腰 修平

(医歯薬保健学研究科 薬科学専攻)

放線菌の培養物中から単離構造決定された prunustatin A, SW-163A, neoantimycin などの neoantimycin family を構成する抗生物質は、4つのヒドロキシカルボン酸単位がエステル結合によって 15 員環を形成するという極めて特異な構造的長を有している。また、prunustatin A は、癌細胞で高発現している分子シャペロン glucose-regulated protein (GRP78) をグルコース飢餓状態で発現抑制することが知られており、副作用の少ない抗がん剤としての開発が期待されている。

最近われわれは、prunustatin A の初の全合成に成功しており、その成果は SW-163A の全合成にも適用された。成功の鍵は、4つあるエステル結合 (disconnection 1-4 (DC1-4)) のどこでマクロラクトン化を行うかという逆合成解析に分子動力学 (MD) シミュレーションを使用したことである。すなわち、15 員環中間体の前駆体として論理的には 4 種のヒドロキシカルボン酸が考えられるが、それらの環化の成否を予想することは、これらの化合物が鎖状で立体配座の自由度が大きいことを考慮すると極めて困難である。

四種のヒドロキシカルボン酸活性エステルのそれぞれについて分子力学 (MM) 計算によって求めた最安定配座を初期構造として MD シミュレーションを行い、ある一定時間に環化の反応点の距離を最も小さく保つものを閉環前駆体として選定した。その結果、DC2 に対応する閉環前駆体が 3.5 Å 付近の近接した距離を保ち続けることが明らかになり、それに基づいた合成戦略によって prunustatin A の全合成を達成することができた。

本研究では、MD シミュレーション法と比較して、合成化学者にとってよりなじみがありかつソフトウェアの入手も容易な密度汎関数法 (DFT) 計算を逆合成解析に使用することを考え、すでに合成が成功している prunustatin A の合成でその可否を検証することにした。DFT 計算から、15 員環の環化における反応点であるヒドロキシル基の酸素原子とカルボニル炭素の距離の比較から DC2 に対応する閉環前駆体が 3.240 Å と最も距離が短いという結果が得られ、MD シミュレーション法からの結論と一致した。したがって、より一般的な計算手法である DFT 計算が、環化反応の逆合成解析において有用なツールになることが明らかになった。

本手法の有用性をさらに検証するために K-ras 阻害作用を示すことから最近注目を集めている neoantimycin の全合成に着手した。15 員環中間体に対する閉環前駆体について DFT を行ったところ、DC2 と DC3 における反応点間の距離が最も短くほぼ同程度の距離であった (3.190 Å vs 3.126 Å)。

そこで、これらについて MD 計算を行ったところ、DC1 および DC2 の反応点間の距離が最も短い距離を保持することが判明した。この結果に基づいて立案した DC2 に対応する閉環前駆体の環化を鍵工程とする neoantimycin の合成を実施した。

prunustatin A の合成中間体から 4 工程で導いた閉環前駆体のマクロラクトン化には椎名法を用いることとし、CH₂Cl₂ 中 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride (MNBA), DMAP で室温下処理したところ、69%の収率で環化体を得ることができた。Boc 基の除去、生じたアミンのアミド化の後、NaBH₄ によるケトンの立体選択的還元、次いで脱ベンジル化によって neoantimycin 変換することができた。構造は種々のスペクトルデータが天然物と完全に一致したことから決定した。

本研究では、天然物の全合成の逆合成解析における計算科学的手法の有用性、すなわち、4つのエステル結合によって構成された 15 員環マクロライドの逆合成解析において、閉環前駆体と考えられる 4 種のヒドロキシカルボン酸のうちどれが最適なものかを選定する際に、MD シミュレーション法と密度汎関数法を相補的に使用できるということを実証した。前者は、閉環前駆体の最安定配座 (かなり鎖状に近い) を、後者では、環化中間体のエステル結合を切断した環構造に類似した配座を初期構造として分子動力学計算および構造最適化を行うという点でアプローチ的な違いがある。それらから得られる閉環前駆体の一定時間における分子の構造変化および局所安定配座 (ローカルミニマム) に関する情報を閉環前駆体の選定の際に援用する。このようなアプローチはこれまで全く報告例がないことから、合成化学者にとって有用なツールとなることが期待される。