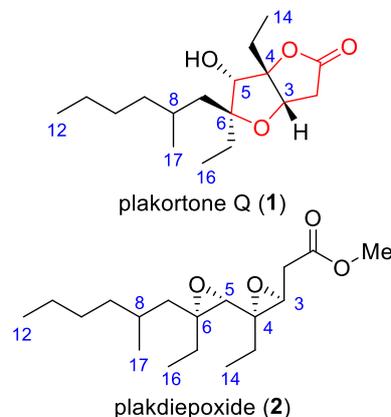


氏名（本籍）	おかざき しんのすけ 岡崎 伸之輔（大阪府）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 326 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	海産ポリケチド Plakortone Q の合成研究
論文審査委員	（主査）教授 宮岡 宏明 教授 三浦 剛 教授 松本 隆司

論文内容の要旨

現代医療では、疾患の発症メカニズム解明に伴い薬物治療の細分化や専門化が進み、新たな薬理作用や希少疾患への有効性を持つ新薬の開発が常に望まれている。このような背景から、近年、海洋生物由来の化合物をリード化合物とする創薬研究が注目されている。海洋生物の中でも、固着生活を行う海綿動物に代表される海洋性無脊椎動物は身を守るための防御手段として、有毒な化学物質を産生する多くの微生物と共生している。これら微生物の二次代謝産物からは強力な生物活性を有する化合物がしばしば発見されることから、海洋資源は新薬の探索源として大きな期待が持たれている。一方、構造活性相関研究や臨床研究等の創薬プロセスを継続するためには化合物の十分な供給が必要であるが、その確保を天然から行うことは資源保護の観点からも好ましくない。そのため創薬研究の第一歩として化学合成法の確立が重要な課題となる。

Plakortone Q (**1**)は 2016 年、Tagliatela-Scafati らにより海綿 *Plakortis simplex* から単離された海産ポリケチドである。Plakortone Q (**1**)は、テトラヒドロフランと γ -ラクトン環が縮環した構造に相当する bicyclo[3.3.0]furanolactone 構造(図中赤で示す)を母核とし、分枝アルキル鎖を側鎖として持つ。二環性部の絶対配置は改良 Mosher 法と 2D NMR の解析により決定されており、C-8 位の絶対配置は量子化学計算をもとに予測した NMR スペクトルを根拠に推定されている。**1** の生物活性は未報告であるが、bicyclo[3.3.0]furanolactone 構造を含む天然由

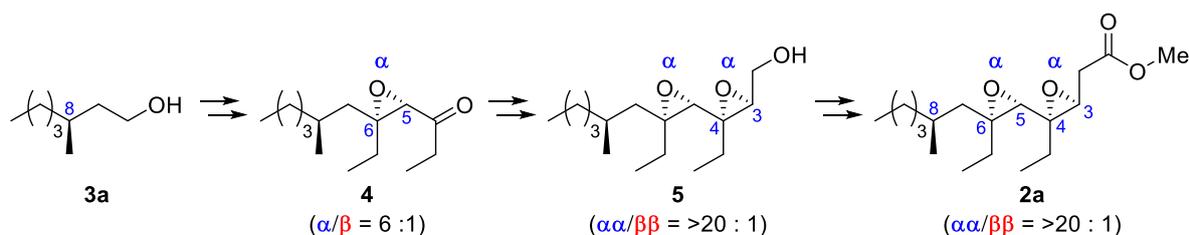


来化合物には様々な生物活性が報告されており，本化合物にも何らかの生物活性が期待される．申請者は海産ポリケチド plakortone Q (**1**)の構造や生合成に興味を持ち，その生物活性に期待して合成研究を行った．

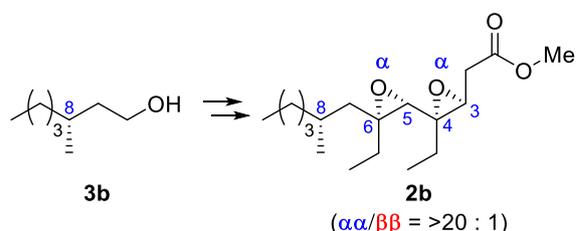
一方，plakdiepoxide (**2**)は，天然物では稀な vicinal-*syn*-diepoxide 構造を有するポリケチドである．**2** の C-8 位を除く相対配置は 2D NMR の解析により決定されているが，C-8 位の相対配置および本化合物の絶対配置は未決定である．また **2** は核内受容体型のリガンド応答性転写因子である PPAR- γ の活性化作用を示し，糖尿病治療におけるインスリン抵抗性の改善薬として期待されている．申請者はこの二つのポリケチドに構造的類似性を見出し，**2** の生合成前駆体として考えられるカルボン酸の 5-*endo-tet*/5-*endo-tet* 連続環化により **1** が生合成されていると推定した．申請者はこの生合成仮説に基づき，plakdiepoxide (**2**)の 5-*endo-tet*/5-*endo-tet* 連続環化反応を鍵反応とした plakortone Q (**1**)の合成研究に着手した．また，C-8 位に関する立体異性体を全て合成することで C-8 位の絶対配置を合成化学的に決定することとした．

第一章 海産ポリケチド Plakortone Q の全合成¹⁾

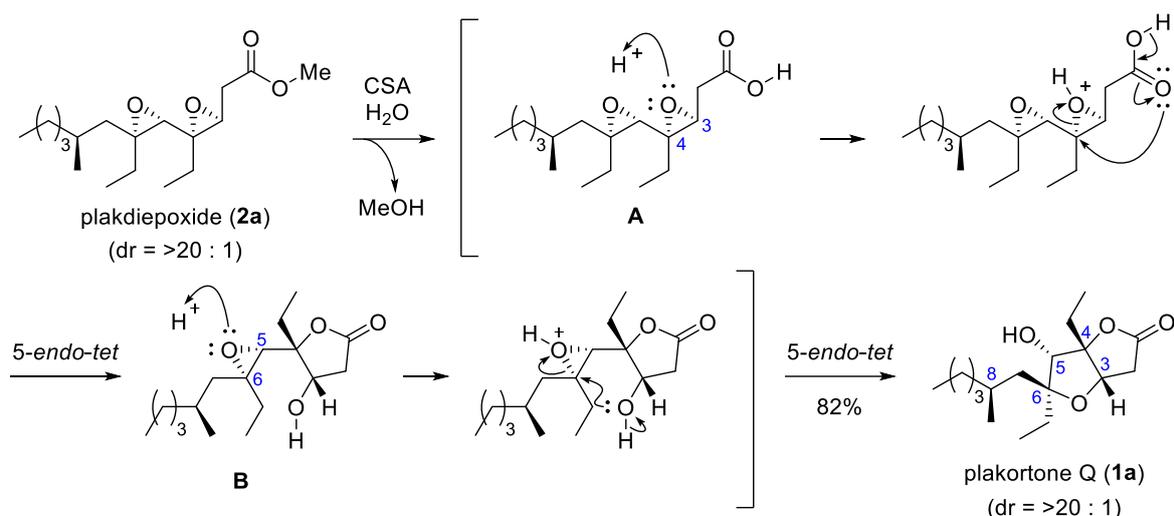
既知の分枝アルコール **3a** を出発原料とし，Horner–Wadsworth–Emmons 反応による炭素鎖の伸長，Katsuki–Sharpless 不斉エポキシ化反応を経てエポキシケトン **4** をエポキシドに関する 6 : 1 のジアステレオマー混合物として得た．その後，再び Horner–Wadsworth–Emmons 反応による炭素鎖の伸長，Katsuki–Sharpless 不斉エポキシ化反応を行いビシナル-*syn*-ジエポキシド **5** ($\text{dr} = >20 : 1$)とした．さらに **5** から一炭素増炭を含むメチルエステルへの変換によりジエポキシエステル **2a** を合成した．



また，ジエポキシエステル **2a** と C-8 位が逆の立体化学を有するジエポキシエステル **2b** は，既知の分枝アルコール **3b** より同様の手順を用いて合成した．合成したジエポキシエステル **2a** および **2b** を天然物の各種スペクトルと比較した結果，**2a**



が plakdiepoxide と一致し，その絶対配置を 3*S*,4*S*,5*S*,6*R*,8*S* と決定した．次に，plakdiepoxide (**2a**)に対し，1.0 当量の水存在下，10-camphorsulfonic acid (CSA)を作用させたところ，82%収率でテトラヒドロフラン- γ -ラクトン **1a** が得られた．**1a** は



各種スペクトルが plakortone Q と一致したことから、ここに plakortone Q (**1a**)の初の全合成を達成した。 **1a** の立体配置は 2D NMR の解析からその絶対配置を 3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,8*S* と決定し、本反応では C-4 位および C-6 位の立体化学が反転していることが明らかとなった。

申請者は本反応の反応機構を次のように考察している。まず、 plakdiepoxide (**2a**)のエステル部が酸加水分解によりカルボン酸 **A** が生じた後、プロトン化された C-3 位、C-4 位間のエポキシドに対して、カルボニル酸素原子から 5-endo-tet 環化反応が進行し、 γ -ラクトン中間体 **B** が生成し、その後エポキシドの開環により生じた第二級アルコールから C-5 位、C-6 位間のプロトン化されたエポキシドに対して再び 5-endo-tet 環化反応が進行することで、bicyclo[3.3.0]furanolactone 構造を持つ plakortone Q (**1a**)が生成したものと考えている。

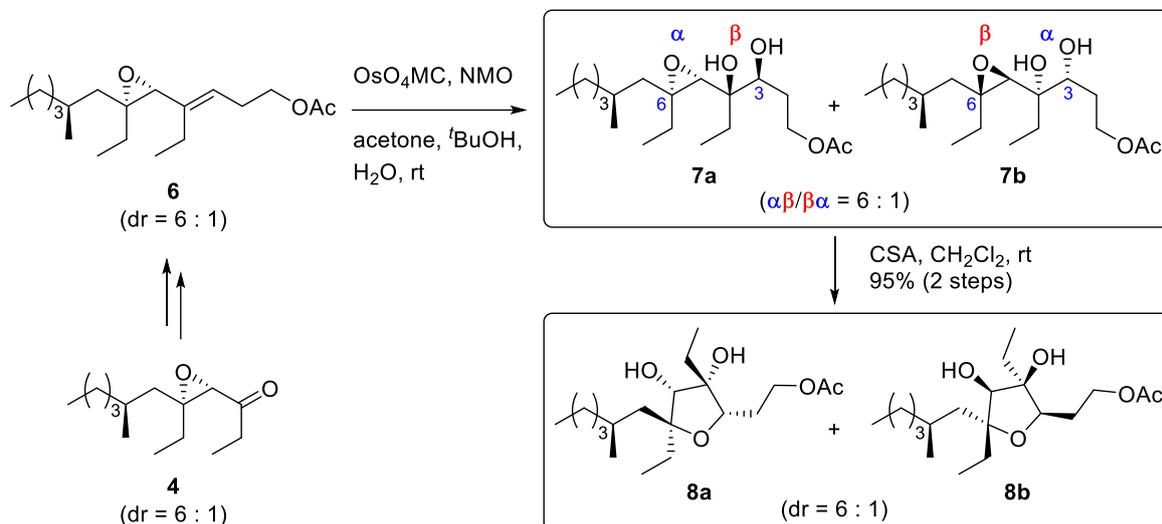
本合成は、分枝アルコール **3a** から plakortone Q (**1a**)まで 18 工程と短工程かつ、保護基を用いない効率的な合成法である。しかし、二度のエポキシドの導入の際に生じた微量の立体異性体(dr = >20 : 1)を合成完了まで分離できないという課題がある。

第二章 海産ポリケチド Plakortone Q の効率的合成法の開発

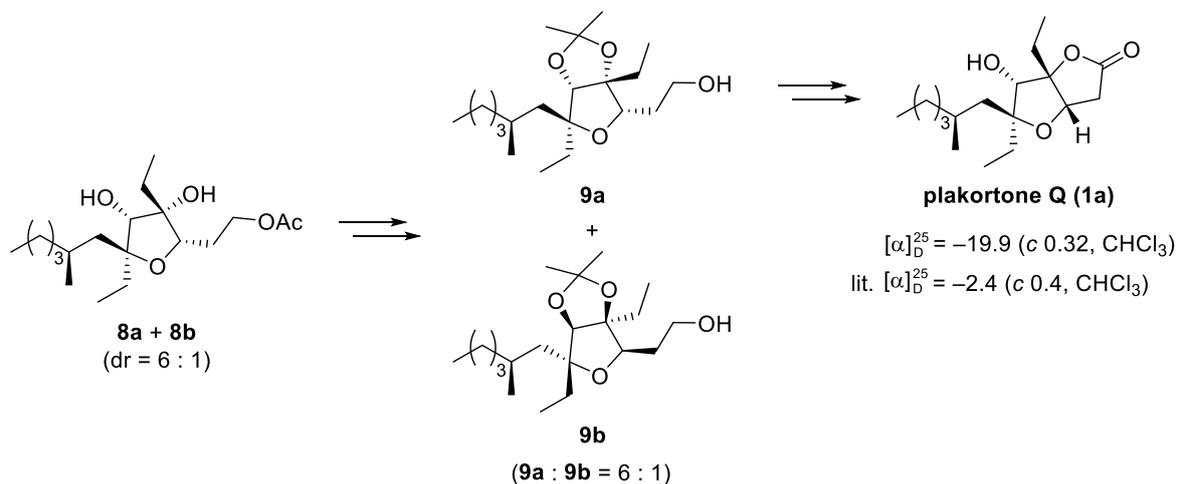
第二章では plakdiepoxide (**2a**)を経由せず、直接的に plakortone Q (**1a**)を合成する経路へと変更することで、効率的な **1a** の合成を行った。

エポキシケトン **4** (dr = 6 : 1)に対し、Wittig 反応による C₃ユニットの導入を行いアセテート **6**とした。続いて **6**に四酸化オスミウムを作用させたところ、 α -エポキシド体に対しては β 面からの、 β -エポキシド体に対しては α 面からの(3+2)付加反応が立体選択的に進行し、オスメートエステル中間体を経てジオール **7a** および **7b** が生成した。その後、CSA で処理することで 5-endo-tet 環化反応が進行し目的の立体化学を有するテトラヒドロフラン **8a** および **8b** を混合物として得た。 **8a** および

8b の立体配置は後の工程で分離を行い、2D NMR の解析により決定しているが、本環化反応においても C-6 位の立体化学は反転しておりプロトン化されたエポキシドを求電子剤とする 5-endo-tet 環化反応が loose-S_N2 機構を経て進行していることが示唆される。



得られたテトラヒドロフラン **8a** および **8b** の混合物に対し、1,2-ジオール部をアセトニドにより保護し、続くアセチル基の脱保護を行うことで第一級アルコール **9a** および **9b** を得た。**9a** および **9b** は分離容易であり、主生成物であるアルコール **9a** を単一の化合物として得ることができた。最後に **9a** のアセトニド基の脱保護および PCC を用いる酸化的ラクトン化により plakortone Q (**1a**) の全合成を達成した。



本合成経路ではエポキシケトン **4** から **1a** まで 10 工程、収率 32.2% (平均収率 89.3%) であり、第一章のエポキシケトン **4** から **1a** までの合成経路 (平均収率 76.9%) と比べ、より効率的な合成経路を開発することができた。また、2つのエポキシドの導入時に生じた立体異性体はテトラヒドロフラン環の構築後に分離することができ、より純度の高い plakortone Q (**1a**) を得ることに成功した。

以上、申請者は海綿 *Plakortis simplex* 由来の海産ポリケチド plakdiepoxide (**2a**) お

よび plakortone Q (**1a**)の全合成を達成することができた。今後、本合成で得られた plakdiepoxide (**2a**), plakortone Q (**1a**)およびその異性体の生物活性についても検討していきたい。また、本研究で得られた知見が他の天然物合成や医薬品合成へ応用されることに期待したい。

【研究結果の掲載誌】

1. Okazaki S., Senda K., Tokuta A., Inagaki M., Kamaike K., Ota K., and Miyaoka H., *Org. Biomol. Chem.*, **20**, 6771–6775 (2022).

【 審 査 要 旨 】

新たな医薬品の開発は、薬剤耐性菌による感染症や疾患発症の機序解明に伴う薬物治療の細分化、希少疾患に対する治療薬の開発など様々な理由により常に求められている。近年、海洋生物由来天然物をシード化合物とする創薬研究が注目されている。特に海綿動物などの海洋性無脊椎動物は、捕食者から身を守るための防御手段として、共生微生物が産生する化学物質を利用していることが知られており、その抽出物からは多くの生物活性物質が発見されている。岡崎伸之輔氏の博士学位申請論文は、海綿由来ポリケチド **plakortone Q** および **plakdiepoxide** の推定生合成経路に基づく、新規合成法の開発についてまとめたものである。

Plakortone Q は 2011 年に海綿 *Plakortis simplex* から単離された bicyclo[3.3.0]furanolactone 構造を有する海産ポリケチドである。同構造を持つ天然物には強力な抗腫瘍活性、キサントキシダーゼ阻害活性などが報告されていることから本天然物にも何らかの生物活性が期待される。また同時に単離された **plakdiepoxide** は核内受容体型のリガンド応答性転写因子である PPAR- γ の活性化作用を示し、糖尿病治療におけるインスリン抵抗性の改善薬として期待されている。

第一章では **plakortone Q** と **plakdiepoxide** の構造的相同性を根拠に共通の生合成中間体を経る生合成経路を提唱し、さらにその生合成経路に基づく両化合物の初の全合成について述べている。岡崎氏は先行研究により得られた知見をもとに、二つのエポキシドを有するエステルに対し、酸を作用させることで **5-endo-tet/5-endo-tet** 連続環化反応が進行することを見出している。本反応は推定生合成経路において、共通の生合成中間体から **plakortone Q** が生合成される過程に相当することから、本反応を鍵反応として用いる生合成模倣型の **plakortone Q** の合成法を開発することを目指している。また両天然物の絶対配置は一部未決定であったため二種の立体異性体を合成し、その真の構造を解明することも本研究の目的としている。岡崎氏は二度の不斉エポキシ化反応を経る 17 工程の合成経路により **plakdiepoxide** の候補化合物である二種の立体異性体を合成し、既報のデータとの比較により天然物の絶対配置を **3*S*,4*S*,5*S*,6*R*,8*S*** と決定している。さらに **plakdiepoxide** に対し、水存在下、10-camphorsulfonic acid を作用させることにより、**5-endo-tet/5-endo-tet** 連続環化反応を行い、bicyclo[3.3.0]furanolactone 構造を有する **plakortone Q** の合成を行っている。合成された化合物の各種スペクトルデータは既報のものと一致し、天然物の絶対配置を **3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,8*S*** と決定している。この結果、**plakdiepoxide** を経る **plakortone Q** の初の全合成を達成するとともに、その未解明であった絶対配置を決定している。本合成経路は、二度の不斉エポキシ化反応の際に生じるジアステレオマー由来の微量の不純物を合成完了まで分離することが困難であるという課題も残されていた。

第二章では、第一章の課題を踏まえ、より効率的で純粋な **plakortone Q** の合成法について述べている。岡崎氏はアルケンのジヒドロキシ化反応において、隣接位のエポ

キシドにより高立体選択的にジオールが生成することを見出している。それに続く酸触媒条件下での *5-endo-tet* 環化反応により多置換テトラヒドロフランを構築し、さらに数工程の変換の間に立体異性体を分離することで、純粋な **plakortone Q** を得ることに成功している。本章で開発した合成法は第一章の合成法と比べ、立体異性体の分離のため工程数は増加しているが総収率は大幅に改善している。また本合成法は、純粋な **plakortone Q** を得るだけでなく、構造活性相関研究に重要な立体異性体も高純度で合成できるものであり、応用性に優れたものである。

本研究成果は、海産ポリケチド **plakortone Q** の全合成を達成するとともに、その未解明であった絶対配置を明らかにしている。岡崎氏が開発した二種の環化反応は、不斉反応を用いることで高い光学純度で調製可能であるエポキシドを基質としており、基質の立体化学と反応条件を相補的に組み合わせることで、生成物の立体化学を完全に制御できるものである。これらの結果は、**bicyclo[3.3.0]furanolactone** 構造を有する化合物の一般的合成法として、創薬シードの創生に貢献できるものと期待される。

以上、本申請論文は博士（薬学）学位論文として相応しい内容を有するものと判断する。