

海洋生物由来のマクロライド化合物
amphidinolide 類の合成研究

2012 年度

原 彰宏

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	原 彰 宏
主 論 文 題 目： 海洋生物由来のマクロライド化合物 amphidinolide 類の合成研究				
(内容の要旨)				
<p>Amphidinolide B (1)、G (2)、H (3)は、渦鞭毛藻 <i>Amphidinium</i> sp.から単離・構造決定されたマクロライド化合物であり、エキソオレフィンを含むジエン構造あるいはアリルエポキシドなどの特徴的な構造を有している。生物活性に関しては、マウス白血病細胞 L1210 およびヒト上皮癌細胞 KB に対して、顕著な細胞毒性を示すことが見出されている。さらに、amphidinolide H (3)は細胞骨格タンパク質アクチンと共有結合を形成し、その重合を促進・安定化する効果が報告されており、アクチンを標的とする新規抗癌剤のリード化合物としての可能性が期待されている。このように、amphidinolide 類は有機合成化学的にも生物活性の観点からも非常に興味深い化合物であるため、筆者はamphidinolide類の効率的な全合成を達成し、構造活性相関性の研究に資することを目標として、その合成研究を開始した。本合成研究の概要を以下に示す。</p> <p>Amphidinolide B (1)の 26 員環骨格は前駆体化合物 ABC と D からエステル化、閉環メタセシスを経て構築できると仮定した。また、化合物 ABC はアセチリドカップリング、アルドール反応を用いて、3 種類の化合物 A、B、C から合成することとした。</p> <p>まず、1 を構成する 4 つのフラグメントを合成した後、アセチリドカップリングを利用してフラグメント B および C を結合することで不飽和ケトン BC1 を合成した。続いて、1,4-付加反応によるメチル化、Wittig 反応を含む 6 工程を経て、特徴的なジエン構造を有するアルドール前駆体 BC2 へと誘導した。さらに、フラグメント BC2 と A をアルドール反応の条件に付すことでアルドール体を合成し、後の 5 工程でアリルエポキシドを構築することに成功した。最後に、フラグメント D とのエステル化、閉環メタセシスを経て 26 員環を構築することで amphidinolide B (1)の全合成を達成した。また同様の合成戦略を用いることで amphidinolide G (2)および H (3)の全合成も達成した。</p>				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School	Student Identification Number	SURNAME, First name
Science and Technology	81045092	HARA, Akihiro
Title Synthetic Studies of Amphidinolides, Macrolides of Marine Origin.		
Abstract <p>Amphidinolides B (1), G (2), and H (3) were isolated from the cultured marine dinoflagellate, <i>Amphidinium</i> sp.. These compounds share the macrolactones with the <i>s</i>-cis diene, along with allyl epoxide moieties. In addition to their potent cytotoxic activity against L1210 murine leukemia cells and KB human epidermoid carcinoma cells, amphidinolide H (3) was expected to be a new leads of anticancer agents targeting actin cytoskeleton by forming covalent bond through opening the epoxide ring. The unique structure and promising bioactivity of amphidinolides have attracted our interest in the efficient synthesis and structure-relationship studies of amphidinolides. Contents for synthesis of amphidinolides are summarized as follows.</p> <p>The synthetic strategy for amphidinolide B (1) is described below. The 26-membered macrolide in 1 could be constructed by using a ring closing metathesis reaction (RCM), followed by condensation of the alcohol ABC with carboxylic acid D. Compound ABC would be synthesized from the compound A, B, and C using acetylide coupling and aldol reaction. After syntheses of all of the fragments, acetylide coupling of fragments B and C afforded the coupling product BC1. Moreover, aldehyde BC2 possessing the <i>s</i>-cis diene was successfully synthesized through six steps including Michael addition and Wittig reaction. Compound BC2 was then treated with a lithium enolate derived from A to give the aldol product. After introduction of the allyl epoxide moiety in 5 steps, the total synthesis of amphidinolide B (1) was achieved by constructing 26-membered macrolide through esterification with fragment D and RCM. In addition, total syntheses of amphidinolides G (2) and H (3) were also successfully accomplished in the same synthetic strategy.</p>		