

ビセリングビアサイド類の合成と生物活性

2017 年度

佐藤 英祐

報告番号	○甲乙第	号	氏名	佐藤 英祐
主論文題名： ビセリングビアサイド類の合成と生物活性				
(内容の要旨) 海洋生物から単離される天然有機化合物は、独特な構造と生物活性から多くの有機化学者や生物化学者の興味を引いてきた。しかしながら、多くの海洋天然物有機化合物は自然界からの供給量が少なく、詳細な生物活性についての研究が十分にされていない。そのような問題を解決する手段の一つとして、全合成研究を挙げることができる。 筆者は、2009年に沖縄県産のシアノバクテリア <i>Lyngbya</i> sp.より単離された18員環マクロリド配糖体ビセリングビアサイド(BLS)に着目した。BLS類は、ヒト子宮頸がん細胞 HeLa に対して細胞増殖阻害活性を示した。2015年にはBLS類の生物活性発現には(筋)小胞体膜上のCa ²⁺ ポンプであるSERCAを阻害することで生物活性を発現することが明らかとなった。さらに、BLSとSERCAの共結晶X線構造解析によって結合様式も解明できた。筆者は、BLS類の全合成による量的供給を行い、さらに結晶構造に基づき人工類縁体を設計・合成しそれらの生物活性の評価を行なった。 第1章では、ビセリングビオライドB(BLLB)の全合成について述べた。まず、市販の光学活性グリシドール誘導体よりスタンナンセグメントを合成した。スタンナンセグメントにある側鎖部分は、Horner-Wadsworth-Emmons反応によって導入できた。また、ヨウ化ビニルセグメントは、既知の光学活性物質より誘導されるアルデヒドに対してオキサゾリジノンとホスホネートを順次連結することで合成した。得られた二つのセグメントを、椎名試薬を用いたエステル化によって連結したのちに、分子内でStilleカップリングを行うことで18員環を構築し、BLLBを得ることができた。 第2章では、BLSの全合成について述べた。アグリコンであるBLLBを用いて直接糖を導入することはできなかった。そこで、合成の中盤でグリコシル化反応を行なった。また、その後のスタンナンの連結においては、アグリコンの時とは異なり縮合反応を適用することはできなかったため、光延反応によって両セグメントを連結した。その後の分子内Stilleカップリングと脱保護を経てBLSを得ることができた。 第3章では、人工類縁体を用いた構造活性相関研究について述べた。まず、確立した全合成ルートを用いることで、マラリア原虫のCa ²⁺ ポンプへの親和性向上を目的として側鎖に親水性置換基を導入したBLLBの人工類縁体を合成した。それらの人工類縁体について生物活性試験を行なったところ、ヒトの細胞に対する細胞毒性を大幅に減少させることができた。一方、それらの類縁体の抗マラリア活性は、天然物より弱くなるという結果を得た。 本研究で確立したBLS類の全合成ルートは人工類縁体の創製にも有用であることが示された。このような知見は、さらなる誘導体の合成と生物活性評価による新たな医薬品シードの開発に役立つものと考えられる。				

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	<input checked="" type="checkbox"/> "KOU" <input type="checkbox"/> "OTSU" No. *Office use only	Name	Eisuke Sato
Thesis Title			
Total Syntheses and Biological Evaluations of Biselyngbyasides			
Thesis Summary			
<p>Marine natural products have attracted many organic chemists and biologists because of their unique structure and biological activities. However, due to the small amount of them from natural source, their biological activities have not been investigated enough. To solve the problem, the total synthetic studies have been carried out.</p> <p>I focused on biselyngbyaside (BLS), an 18-membered macrolide glycoside, isolated from the marine cyanobacterium <i>Lyngbya</i> sp. collected at Okinawa. BLS and its derivatives exhibited growth-inhibitory activities against HeLa and HL60 cells. BLSs inhibited the ATPase activities of SERCA1a and 2a, and the X-ray crystal structure of BLSs bound SERCA1a were determined.</p> <p>First, total synthesis of biselyngbyolide B (BLLB), which is the aglycone of BLS, was described. For the total synthesis, vinyl stannane was synthesized from commercially available glycidol derivative. The tri-substituted olefin of the stannane was constructed by the Horner-Wadsworth-Emmons reaction with the phosphonate functionalized by the nitrile group. The vinyl iodide segment, the lower part of the BLLB, was synthesized from the known aldehyde, oxazolidinone and phosphonate. In the last stage, two segments, the stannane and the vinyl iodide were connected by the Shiina reagent followed by the intramolecular Stille coupling reaction gave BLLB.</p> <p>The next chapter mentioned about the total synthesis of BLS. Unfortunately, the direct glycosylation of BLLB didn't provide the desired glycosylated compound. Thus, the glycosylation was carried on the middle stage of the synthesis. After the glycosylation reaction, the 18-membered ring structure was constructed utilizing the synthetic route of BLLB. For the synthesis of BLS, the Mitsunobu reaction was applied to the connection with the stannane instead of Shiina esterification, and the total synthesis of BLS was accomplished.</p> <p>Finally, the structure-activity relationships were studied especially about the cytotoxicities against human cell lines and the anti-malarial activities. To decrease the cytotoxicity against human cells and achieve the selective inhibition of malarial strains, the hydrophilic groups were introduced to the side chain moiety on BLLB and the biological evaluations of the synthetic analogs were carried out. Although the bioactivities against human cells were weakened, the anti-malarial activities became weaker than that of natural products.</p> <p>The thesis showed the total synthesis of BLSs and that the established synthetic route could apply the syntheses of artificial derivatives. It would helpful for the development of the new derivatives for the drug leads.</p>			