



Title	分子間環化付加反応を用いる抗腫瘍抗生物質フレデリカマイシンAの不斉全合成
Author(s)	樋口, 和宏
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42273">https://hdl.handle.net/11094/42273</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	樋口和宏
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第16153号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	分子間環化付加反応を用いる抗腫瘍抗生物質フレデリカマイシンAの不斉全合成
論文審査委員	(主査) 教授 北泰行
	(副査) 教授 田中徹明 教授 今西武 教授 小林資正

## 論文内容の要旨

1981年に、アメリカの Frederick Cancer Research Center の Pandey らによって放線菌 *Streptomyces griseus* より単離されたフレデリカマイシンA (1) は、in vitro では抗バクテリア・抗菌・細胞毒性活性を有し、また in vivo ではP388白血病や CD 8 F 乳ガンなどに顕著な抗腫瘍活性を示すが、変異原性を示さず、また DNA トポイソメラーゼ I、II および DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  に対する阻害作用を持つなど、ヒトがん化学療法の有効なリード化合物として注目を集めている。

また 1 は、A-C 環部と D-F 環部の二組のペリ位に酸素官能基の連なった芳香環がスピロ炭素上で直交し、この炭素が最も離れた A 環に存在する一つのメトキシ基によって不斉点となる特異な構造を有しており、その絶対配置は明らかにされていない。

この様に 1 は、その生物活性と共に構造上の興味が相まって、これまで世界中で 100 報近い合成研究がなされ、すでにラセミ体の全合成は五つのグループによって報告されているが、光学活性体については唯一 1995 年の Boger らによる報告があるのみである。しかし彼らは、1 の前駆体をラセミ体として合成し、キラルカラムを用いる高速液体クロマトグラフィーによる光学分割を経て光学活性な 1 を得たため、天然物の絶対配置の決定には至っていない。

これまでの 1 の合成研究のほとんどが A-C 環部と D-F 環部の二つのブロックを最終工程で結んでスピロ環を構築する方法を用いているため、対称な A-C 環部のエナンチオ面の区別が困難であり、不斉合成に応用する上の難点になっている。

この様な問題を解決するため著者の研究室では、分子内及び分子間 [4+2] 付加環化反応を用いる 2 つのルートで 1 の不斉全合成研究を行っている。いずれのルートでもまず、合成初期段階に光学活性かつ絶対配置の明らかな不斉 4 級炭素を構築し最終段階で環化を行うため、不斉を保持しながら官能基変換を行えば光学活性な 1 の全合成とそのスピロ中心の絶対配置を決定することが可能であると考えられる。

この様なコンセプトにもとづき著者は分子間 [4+2] 付加環化反応による 1 の不斉全合成研究を行った。まず本合成ルートの鍵になる新規光学活性スピロ中心構築法の開発は、エノン体の不斉還元、エポキシ化さらにアシル化を経て得られる光学活性な 2,3-エポキシアシラートの酸骨格転位反応を利用した。すでに当研究室では 2,3-エポキシアシラートがルイス酸を作用させるとアシロキシ基の電子吸引能によってエポキシドが 3 位で開裂し、骨格転位を起こすことを明らかにしているが、2 位が開裂した時に生じるカチオンを安定化するような置換基(芳香環)が隣

接すれば、アシロキシ基の2位（ベンジル位）でエポキシドが開裂して立体選択的な骨格転位が起こり、光学活性なスピロ中心が生成するものと考え、著者は本研究に着手し以下の成果を得た。

1) ラセミの *cis*-エポキシアシラートを用いて転位反応を検討したところ、予想通りベンジル位でエポキシドが選択的に開裂したものの、ヒドリド転位またはアシル基の隣接基関与が起こり目的とするスピロ体を得ることができなかった。一方 *trans* 体については、エポキシドがベンジル位で選択的に開裂した後、立体選択的に骨格転位反応が進行し、目的のアシロキシケト型のスピロ体を高収率で与えることを見出した。

2) 続いて本転位反応を光学活性な系へと応用し、光学的に純粋なスピロ体を得た。またエポキシアシラートとスピロ体のX線結晶構造解析により、本反応が立体特異的に進行することを明らかにした。

次に今回開発した立体選択的転位反応と、すでに当研究室で開発されている分子間 [4 + 2] 付加環化反応とを1の合成に適用し、その光学活性体の合成とスピロ中心の絶対配置の決定を行った。

1) 四環性のエノン体は二通りの方法で合成し、続く官能基変換によって光学的に純粋な四環性 *trans*-エポキシアシラートを得た。このものに骨格転位反応を適用し、完全に光学純度を保持した四環性スピロ体が高収率で得られることを見出した。またX線結晶構造解析によりスピロ中心の絶対配置を決定した。

2) 四環性スピロ体を二つのカルボニル基が識別された四環性非対称型スピロジケトン体へ変換し、さらに数工程を経て1のCDEF環部位に相当する光学的に純粋なジエノフィルを合成することに成功した。

3) AB環部位に相当する二種類のホモフタル酸無水物は、ベンザイン反応を利用して側鎖を導入し、得られた異性体のそれぞれを変換して合成した。

4) 得られたそれぞれのホモフタル酸無水物とCDEF環部位のジエノフィルとを強塩基存在下で分子間 [4 + 2] 付加環化反応を行い、1の母核を有する六環性化合物をエナンチオ選択的に得ることに成功した。続いてそれぞれのエナンチオマーを変換して天然型および非天然型の1の不齊全合成を達成し、CDスペクトル測定と合わせて天然の1の絶対配置を決定した。

### 論文審査の結果の要旨

フレデリカマイシンA（1）は、1981年 *Streptomyces griseus* より単離され、強い細胞毒性を示し、変異原性を持たないので、癌化学療法開発の重要な新規リード化合物として注目を集めている。これまで、世界中で競って本化合物の合成研究が行われているが、1のラセミ体の全合成とキラルカラムを用いた光学分割法により天然型の1を得たという報告があるが、極微量（0.34mg）で、不齊スピロ炭素の絶対配置も明らかではなかった。

樋口君は、独自に開発した新規光学活性スピロ炭素の構築法と分子間 [4 + 2] 付加環化反応を利用した1の不齊全合成研究に着手した。まず、テトラヒドロベンズインダン骨格を有するトランス-三環性エポキシアシラートのLewis酸処理によりスピロシクロペンタン-1,1'-インダン-2,5-ジオン構造に首尾良く転位することを見出した。続いて、テトラヒドロアザシクロペンタンアンスラセン骨格を有する四環性エノンから光学的に純粋な四環性-トランス-エポキシカンファナートを得、これに本骨格転位反応を適用して、光学的に純粋な四環性転位体を収率良く得ることに成功した。本転位体を1のCDEF環部位に相当する光学活性ジエノフィルへと変換した。このジエノフィルとAB環部位に相当する二種類のホモフタル酸無水物と強塩基存在下の [4 + 2] 付加の環化反応に付すと位置選択的に環化反応が進行し、両エナンチオマーが生成し、一方のエナンチオマーより、フレデリカマイシンAを合成することに成功し、天然の1のスピロ中心の絶対配置をSと決定した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものである。