



| | |
|--------------|---|
| Title | 抗腫瘍活性バンレイシ科アセトゲニン類の不斉合成法の開発 |
| Author(s) | 小島, 直人 |
| Citation | 大阪大学, 2004, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/44803 |
| 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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | |
|------------|--|
| 氏名 | 小島直人 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(薬学) |
| 学位記番号 | 第18627号 |
| 学位授与年月日 | 平成16年3月25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 | 抗腫瘍活性バンレイシ科アセトゲニン類の不斉合成法の開発 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 田中 徹明 (副査) 教授 北 泰行 教授 今西 武 教授 小林 資正 |

論文内容の要旨

バンレイシ科アセトゲニン類は、炭素数 32 または 34 の脂肪酸の 2 位にプロパン-2-オールのユニットが結合して γ -ラクトン環を形成した化合物群で、そのほとんどが、1 から 3 個の THF 環を有していることが特徴であり、これまでに 350 種以上の化合物が単離報告されている。生物学的には、抗腫瘍、免疫抑制、抗マラリアなどの広範囲な生物活性を示すことが明らかになっている。特に、抗腫瘍作用に関しては、選択的に癌細胞の生育を阻害すること、また、アドリアマイシン耐性の癌細胞に対しても有効であることが認められている。さらに興味深いことにはアセトゲニンの微細な部分構造の相違によって、有効な癌細胞の種類に選択性が認められることが *in vitro* の実験で明らかにされている。これら一連の化合物は、THF 環が長いアルキル鎖の中に存在するので THF 環の左右を判別することが容易ではないため、立体化学を決定することは困難である。また、そのほとんどがワックス状であるので、X線結晶構造解析を適用することもできず、構造未決定のものが多い。このため、多くの類縁体の活性が調べられているにもかかわらず、正しい構造活性相関を得ることに限界がある。そこで、著者は合成的手法によりアセトゲニン類の構造決定を行い、構造活性相関の確立に貢献し、次世代の抗癌剤開発の一助となすべくアセトゲニン類縁体の合成研究を開始し、最初の標的化合物として mosin B を選択し、基本戦略を確立することとした。

Mosin B は 1997 年、McLaughlin らによって単離された mono-THF アセトゲニンで、ヒトの膵臓癌細胞に強い選択的細胞毒性を持つことが分かっているが、THF 環部分の立体化学に関しては、相対配置が *threo-trans-erythro* 型であることが明らかにされているのみで絶対配置は不明であり、当然、これまでに全合成の報告はない。そこで、THF 環部分の立体化学の異なる二つの候補化合物を合成し、その結果から絶対配置を決定することを目的として全合成研究に着手し、以下の成果を得た。

(1) 著者らの研究室で開発された σ 対称 1,2-ジオールの不斉非対称化法を用いて mosin B の THF 環セグメントを立体選択的に合成することに成功した。

(2) α -スルフェニル γ -ラクトンのアルキル化反応において、脱離基を従来用いられてきたヨウ素ではなく、トリフラートとすることで収率よく反応が進行することを見出し、mosin B の γ -ラクトンセグメントの合成に成功した。

(3) THF 環を有するアルデヒドと γ -ラクトンを有するヨードオレフィンを用いて Nozaki-Hiyama-Kishi 反応によって連結し、mosin B の候補化合物のひとつを合成することに成功した。また、同様にもうひとつの候補化合物も合成することができた。

(4)二つの候補化合物と天然由来の mosin B の各種機器データの比較により、mosin B の絶対配置は (4*R*, 15*R*, 16*R*, 19*R*, 20*S*, 34*S*) であることが強く示唆された。

また、より一般的なアセトゲニン類の不斉合成法として、THF 環ユニットの系統的な不斉合成法の開発を行った。これまでにアセトゲニン類の不斉合成法は世界中で盛んに研究されてきたが、特定の標的化合物を効率よく合成することには適していても、多様な構造を有するアセトゲニン類を系統的に合成する方法論は皆無であった。そこで、筆者は様々な立体化学を有する THF 環の合成を系統的に行うことを考慮して、次のような経路を考案した。まず、 α -オキシアルデヒドに対して、キラルリガンド存在下、不斉アルキニル化反応により、キラルな C₄-unit を導入する。次に、生成した水酸基を求核体として用いる環化と、脱離基として用いる環化により、立体分岐型に THF 環ユニットを構築できると考えた。また、合成した THF 環ユニットの水酸基をアルデヒドに酸化し、再び C₄-unit の導入を行い、同様の反応を繰り返すことで poly-THF ユニットの合成が可能となり、アセトゲニン類のような繰り返し構造を有する化合物群に有効な合成経路となると考えた。以上の計画の下に研究を行い、次の成果を得た。

(1) α -オキシアルデヒドとキラルな 3-ブチン-1,2-ジオール誘導体のカップリングは Carreira らが開発した *N*-methylephedrine をキラルリガンドとして用いる不斉アルキニル化反応によって行うことで、高収率かつ高立体選択的に進行することを見出した。

(2) 不斉アルキニル化反応によって生じた水酸基を求核体として用いる環化と、脱離基として用いる環化を使い分けることにより、立体選択的に mono-THF 環を合成することに成功した。

(3) 得られた mono-THF 環の末端水酸基を酸化してアルデヒドとし、トリメチルシリルアセチレンを不斉アルキニル化により導入することを検討し、THF 環の立体化学に関わらず、いずれの基質を用いた場合も、付加の立体化学はキラルリガンドによって完全に制御できることを明らかにした。また、その結果、天然のアセトゲニン類に良く見られる α 、 α' 位に水酸基を有する mono-THF 環骨格の 8 つのジアステレオマー全てを系統的に構築することに成功した。

論文審査の結果の要旨

本論文は熱帯、亜熱帯産のバンレイシ科植物から単離されているアセトゲニン類の不斉合成法について述べたものである。1 から 3 個の THF 環と γ -ラクトン環をその構造中に有するこれらの化合物群は、強力な抗腫瘍作用を有し、アドリアマイシン耐性の癌細胞に対しても有効であることから近年、注目を集めている。しかしながら、その構造的な特徴から絶対立体配置が不明のものが多数存在し、正しい構造活性相関を得ることに限界があった。

申請者は当研究室で開発した σ 対称ジオールの不斉非対称化法を鍵反応として用い、膀胱ガン細胞に強力な細胞毒性を示す mono-THF アセトゲニン mosin B の合成を検討した。本化合物は THF 環部分の絶対配置は明らかになっていたが、絶対配置は、機器分析手法が高度に発達した現代においても決定が困難な化合物である。申請者は THF 環ユニットの効率的な立体分岐型構築法を確立して 2 種の異性体を高立体選択的に作りわけ、また独自に開発した γ -ラクトンユニットの合成法を用いることにより、mosin B の最初の不斉全合成を達成すると共に、不明であった THF 環部分の絶対配置を決定することに成功した。

また、より一般的なアセトゲニン類の不斉合成法として、THF 環ユニットの系統的な不斉合成法の開発を行った。その結果、 α -オキシアルデヒドとキラルな 3-ブチン-1,2-ジオール誘導体の不斉アルキニル化反応と立体分岐型の THF 環骨格の構築法を鍵反応として、mono-THF 環骨格のすべてのジアステレオマーを立体選択的に作り分ける経路を確立することに成功した。

以上の成果は、博士(薬学)学位論文としてふさわしい内容であると認める。