

Title	ビスナフトスピロケタール型海洋天然物 Spiroxin C の全合成
Author(s)	坂井, 孝行
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44814
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	坂井 孝行
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 18636 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 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	ビスナフトスピロケタール型海洋天然物 Spiroxin C の全合成
論文審査委員	(主査) 教授 今西 武 (副査) 教授 田中 徹明 教授 北 泰行 教授 小林 資正

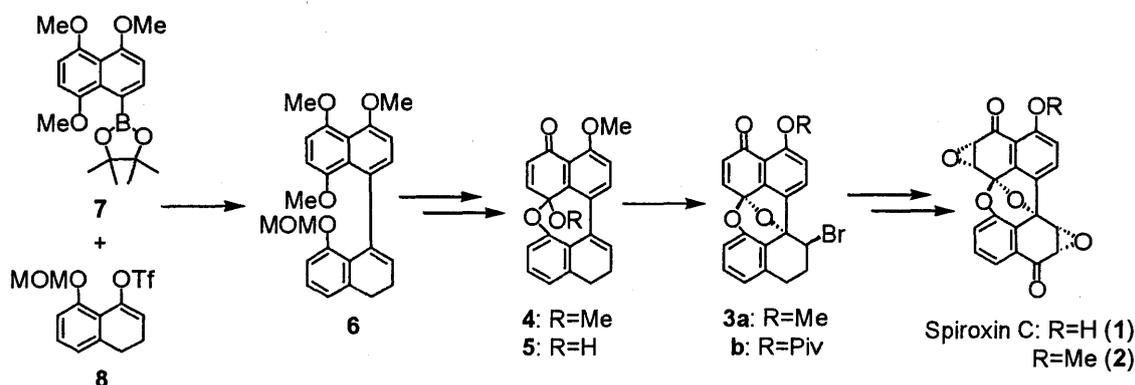
論文内容の要旨

珊瑚由来の真菌 (LL37H248) より単離、構造決定された spiroxin 類は、特異なビスナフトスピロケタール構造を有する化合物で、5 種類の類縁化合物 spiroxin A-E が存在する。主成分である spiroxin A は、グラム陽性菌および陰性菌に対して抗菌活性を示すと共に、ヌードマウスの卵巣癌に対して抗腫瘍性を示し、また、チオール類存在下、二重鎖 DNA 切断活性を示すが、そのメカニズムの詳細は不明である。

Spiroxin 類と同様ビスナフトスピロケタール構造を有する天然有機化合物は数多く存在し、その代表例として diepoxin 類や preussomerin 類などがある。Diepoxin 類は基本骨格であるビスナフトスピロケタール構造のみを有しており (Type 1)、preussomerin 類はビスナフトスピロケタール構造に加えてビナフチルエーテル構造を持っている (Type 2)。これに対して、spiroxin 類はビスナフトスピロケタール構造に加えてビナフチル構造を有しており (Type 3)、これら構造類似化合物と比べて高歪みを持つ化合物である。

これらビスナフトスピロケタール構造を有する天然有機化合物は、その興味深い骨格と生物活性から注目を集めており、近年、その合成および機能評価に関する研究が世界中で活発に行われている。Type 1, Type 2 型構造を有する天然物の幾つかについては、その全合成は報告されているが、spiroxin 類の全合成は未だ達成されていなかった。以上のような背景から、著者は spiroxin 類の DNA 切断機構解明と、より高活性な非天然型 spiroxin 類縁体の開発を目的とし、その効率的合成法確立のため全合成研究に着手した。

Spiroxin 類はスピロケタール構造とビナフチル構造を併せ持つため、その全合成においてこれら 2 つの構造構築が



鍵となる。著者は、ビナフチル構造構築後にスピロケタール構造を構築することを計画した。すなわち、spiroxin 類はスピロケタール体 **3** を共通中間体として、その官能基変換により合成することとし、スピロケタール構造はヘミケタール体 **5** から分子内プロモエーテル化反応により構築することを考えた。また、**5** は両ペリ位に置換基を持つビナフチル誘導体 **6** から導くこととした。さらに、**6** はナフタレンホウ素酸エステル **7** とトリフラート **8** との鈴木・宮浦クロスカップリング反応により合成することを計画した。

まず最初に、ナフタレンホウ素酸エステルの合成検討を行ったところ、常法である金属交換反応によっては、望むナフタレンホウ素酸は得られなかったが、Pd(0)触媒存在下、ジボロン処理により目的とするナフタレンホウ素酸エステル **7** を良好な収率で合成することができた。

次に、ナフタレンホウ素酸エステル類とトリフラートとの鈴木・宮浦クロスカップリング反応は、本反応における一般的な反応条件下ではクロスカップリング体は全く得られず、2分子のトリフラート同士が反応したホモカップリング体のみが得られた。そこで、ナフタレンホウ素酸エステルの活性化を試みることにした。Suzuki らは F⁻ 存在下、アリールホウ素酸からトリフルオロボレート体が生成する可能性を提唱しており、また、Desurmont らはピナコールエステル型ビニルホウ素酸エステルを用いたクロスカップリング反応に添加剤として CsF を加えることにより高収率でクロスカップリング体を得られることを報告している。これを参考に添加剤として各種フッ化物を用いて検討したところ、*n*-Bu₄NF を用いることにより高収率でクロスカップリング体が見出し、ペリ位に置換基を持つビナフチル類の合成法を確立すると共に、spiroxin C 合成において重要中間体であるビナフチル誘導体 **6** を高収率で合成することに成功した。

次に、化合物 **6** から誘導したヘミケタール体 **5** を用い、分子内プロモエーテル化反応による spiroxin 類の基本骨格構築を検討した結果、臭素化剤として 2,4,4,6-テトラブromo-2,5-シクロヘキサジエノンを用いることにより、高収率でスピロケタール体 **3a** を得ることに成功した。化合物 **3a** が spiroxin 類の基本骨格を有していることは、X線結晶構造解析により確認した。最後に、化合物 **3a** のエノン部位の立体特異的エポキシ化反応、ベンジル位酸化を経て、(±)-*O*-methylspiroxin C (**2**)の合成に成功した。本化合物の脱メチル化反応により(±)-spiroxin C (**1**)への変換を試みたが、**1** を得ることができなかったことから、エポキシド構造、スピロケタール構を構築する前に脱メチル化反応を行うこととし、ケタール体 **4** の脱メチル化反応を検討した。その結果、LiBr 存在下 DMF 中で加温することにより目的を達し、水酸基をピバロイル基により保護し、**3b** を得た。化合物 **3b** を(±)-*O*-methylspiroxin C (**2**)合成と同様に交換することにより(±)-spiroxin C (**1**)の最初の全合成に成功した。

本合成法は収率に改善の余地はあるものの、光学活性体を含めた spiroxin 類の合成に応用可能であり、spiroxin 類の持つ抗腫瘍作用および DNA 切断機構の解明を目的とした各種類縁体、あるいは、より高活性な誘導体合成にも適用可能と考えられる。

論文審査の結果の要旨

Spiroxin 類は、珊瑚由来の真菌から単離され、ビスナフトスピロケタール構造とビナフチル構造を合わせ持つ特異な構造を有する化合物で、主成分 spiroxin A は抗腫瘍活性、抗菌活性に加えて DNA 切断活性を有する非常に興味深い化合物である。しかし、これら化合物の全合成は未だ報告されていなかった。

申請者は、DNA 切断機構解明及びより高活性な類縁体の開発を念頭に、天然物だけでなく各種類縁体も合成可能な合成戦略として、クロスカップリング反応によりビナフチル構造を構築した後、ビスナフトスピロケタール構造を構築する合成計画を立案した。その結果、これまでに例のないペリ位に置換基を有するビナフチル誘導体の鈴木・宮浦クロスカップリング反応による合成方法を見だし、本反応を鍵反応として(±)-spiroxin C の最初の全合成に成功した。

以上の研究成果は、博士(薬学)の学位論文としてふさわしい内容であると判断致します。