

Title	抗腫瘍性海洋アルカロイドdiscorhabdin Aの不斉全合成
Author(s)	原山, 悠
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45659">https://hdl.handle.net/11094/45659</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</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	原 山 悠
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 19418 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学系研究科分子薬科学専攻
学位論文名	抗腫瘍性海洋アルカロイド discorhabdin 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

Discorhabdin アルカロイド類は、1980 年代後半に単離構造決定された新しいタイプの多環式海洋天然物である。1987 年、小林らにより沖縄産の海綿 *Prianos melanos* から prianosin A が、また 1988 年、Munro らによりニュージーランド産の海綿 *Latruculia* から discorhabdin A (1) が単離構造決定され、これらは同一の化合物であることが明らかとなった。Discorhabdin A (prianosin A) (以下 discorhabdin A) は、*in vitro* で L1210、L5178Y マウス白血病細胞に対し IC<sub>50</sub> 値が各々 37、14 ng/ml、P388 マウス白血病細胞に対し ED<sub>50</sub> 50 ng/ml、HCT116 腫瘍細胞に対し IC<sub>50</sub> 40 ng/ml、xrs-6 に対し IC<sub>50</sub> 13 ng/ml という強力な細胞毒性を有し、また抗菌活性 (*E. coli*, *B. subtilis*, *C. albicans*)、抗カビ活性を示すことが明らかにされている。さらに、discorhabdin D は、*in vivo* で P388 マウス白血病細胞に対し 20 mg/kg で T/C 132% の活性を示すことが明らかになっている。Discorhabdin アルカロイド類は、ピロロイミノキノン骨格と、スピロ骨格を併せ持つ特異な構造を有しており、また、これらはいずれも強い細胞毒性を示すことから、新規抗腫瘍リード化合物としても興味を持たれ、世界中で活発に全合成研究が展開されている。当研究室では、既に硫黄原子を含まない discorhabdin C 及びスピロ環構造を持たない含硫黄アルカロイド makaluvamine F の最初の全合成に成功している。しかし、discorhabdin A (1) をはじめとする架橋スルフィド構造を有する discorhabdin 類 (discorhabdin A、B、D 等) の全合成の報告例は、構造決定から十数年を経た現在に至まで皆無である。この理由として、*N,S*-アセタールを含む歪みのかかったスピロ環と不安定なピロロイミノキノン骨格を併せ持つ構造の構築が非常に困難であることが考えられる。そこで著者は、これまでに当研究室で確立された超原子価ヨウ素試薬を用いる基盤反応を利用し、強い抗腫瘍活性と特異なスピロ環構造を有する discorhabdin A (1) の全合成研究に着手した。

1 の全合成においては、特徴的な *N,S*-アセタールを含むスピロ環の構築が鍵となる。著者は、多くの discorhabdin 類を単離構造決定した Munro らの生合成仮説に従い、最近、当研究室で全合成を達成した同族アルカロイド makuluvamine F からのスピロ環形成反応により、縮環 *N,S*-アセタールを含むスピロ骨格を構築する経路を検討した。しかし、このルートでは閉環の際に、スルフィド部位、アミノイミノキノン部位、フェノール性水酸基と多くの活性部位を有するため、反応の制御が難しく種々条件を検討したが、目的物を全く得ることができなかった。

そこで、本ルートを断念し、スピロ環構築後、硫黄官能基を導入し架橋構造を構築する新たなルートを計画した。まず、不安定で反応活性なピロロイミノキノン骨格を安定なナフトキノンモデル化合物に置き換えて、縮環 *N,S*-ア

セタールを含むスピロコア構造の構築を検討した。その結果、市販のチロシンメチルエステルから短工程で**1**のコア構造の構築に初めて成功した。

次に著者は、本ルートを真正の系に適用し、**1**の全合成を検討した。まず、(L)-プロモチロシンメチルエステルと、以前に当研究室で合成法を確立しているピロロイミノキノンのカップリング反応により、カップリング体を得ることができた。このカップリング体を超原子価ヨウ素試薬 phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) によるスピロ閉環反応に付したが、予想に反してスピロジェノン体を得ることができなかった。そこで、アミノアルコール体を経る別ルートでの合成を検討した。即ち、(L)-チロシンメチルエステル塩酸塩から数工程を経て、(L)-チロシノールの *tert*-ブチルジメチルシリルエーテル体とし、ピロロイミノキノンのカップリング反応により、カップリング体を得た。カップリング体と PIFA との反応により、スピロジェノンを 1.5 : 1 のジアステレオ混合物として得ることができた。さらに、フェノール性水酸基を TBS 基で保護したカップリング体を用いることによりジアステレオマー比を 4.8 : 1 まで向上させることができた。ジアステレオ混合物をカラム分離し、天然と同じ立体のスピロ中心を持つ方のみを脱シリル化後、ごく最近当研究室で見出した超原子価ヨウ素試薬を用いるアミノアルコール類の酸化的開裂反応を用いることで *N,O*-アセタール体を得た。次に、*N,O*-アセタール体への硫黄官能基導入を種々検討した結果、HBr-酢酸存在下で *p*-メトキシベンジルチオール (*p*-MeOBnSH) と反応させることにより、硫黄官能基の導入、続く分子内 1,4-付加反応が一挙に進行し、縮環 *N,S*-アセタールを含むスピロ体を得ることができた。スピロ体からの脱トシル化により、**1**の世界で最初の立体選択的不斉全合成を達成した。

また、makaluvamine 類、discorhabdin 類等のピロロイミノキノンを有するアルカロイドには強力な細胞毒性を示すものが多く、新規抗腫瘍リード化合物として興味を持たれている。Blunt らにより、天然から単離された discorhabdin C 誘導体を用いて、構造活性相関が調べられているが、他の discorhabdin 類は、天然から極微量しか単離されないため詳しい生物活性や作用機序は未だ解明されていない。

著者らは、種々の誘導体を合成し、構造活性相関試験を行った結果、ピロロイミノキノンの骨格とスピロ構造が、活性発現に重要な役割を果たしていることを見出した。また、我々が合成した天然型の(+)-**1**は、非常に強い活性を示し、さらに、(D)-チロシンメチルエステルから合成した非天然型の(-)-**1**も天然体同様、非常に強い活性を示すことが分かった。

## 論文審査の結果の要旨

Discorhabdin A は、強い抗腫瘍性作用を示すために世界中で活発に全合成研究が展開されている。しかし、縮環 *N,S*-アセタールを含む歪みのかかったスピロ環と不安定なピロロイミノキノンの骨格を併せ持つ構造の構築が非常に困難なために全合成の報告は皆無である。このような背景下、原山君は、まず、不安定で反応活性なピロロイミノキノンの骨格を安定なナフトキノンのモデル化合物に置き換えて、縮環 *N,S*-アセタールを含むスピロコア構造の構築に成功した。続いて、本法を真正の系に適用し、(L)-チロシンメチルエステル塩酸塩から数工程を経て、(L)-チロシノールの *tert*-ブチルジメチルシリルエーテル体とし、ピロロイミノキノンのカップリング反応により、カップリング体を得た。カップリング体と超原子価ヨウ素試薬との反応により、スピロジェノンのジアステレオ混合物として得た。この混合物から天然と同じ立体のスピロ中心を持つジアステレオマーのみを分離し、脱シリル化、アミノアルコール類の酸化的開裂、酸性存在下で *p*-メトキシベンジルチオール (*p*-MeOBnSH) の反応、分子内 1,4-付加、脱トシル化反応により、縮環 *N,S*-アセタールを含むスピロ体を有する discorhabdin A の不斉全合成を世界で初めて達成した。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。