



Title	(±)- γ -rubromycinの全合成研究
Author(s)	柿口, 慶介
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47256
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 かき 柿 ぐち 口 けい 慶 すけ 介

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 0 8 9 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 19 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 (±)- γ -rubromycin の全合成研究

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

γ -Rubromycin は、1966 年に Brockmann らによって *Streptomyces collinus* から単離され、1970 年に構造決定された化合物で、当初は顕著な生物活性は報告されていなかったが、2000 年になって強いヒトテロメラーゼ阻害活性 ($IC_{50}=3\mu M$) を有することが報告された。テロメラーゼは癌細胞に多く存在するが、分化した正常細胞にはほとんど存在しない。また、正常細胞に普遍的に存在する DNA ポリメラーゼやトポイソメラーゼは阻害しないために、選択毒性が高く副作用の少ない制癌剤開発のリード化合物として、多くの注目を集めている。この化合物は、2つの芳香環がジヒドロフランとジヒドロピラン環のスピロ結合を介して繋がった特異なジベンゾスピロケタール構造を有しており、類似の構造を持つ β -rubromycin でも同様の強い阻害活性 ($IC_{50}=3\mu M$) を示すのに対し、スピロケタールが開いた α -rubromycin では阻害活性が大きく低下する ($IC_{50}>200\mu M$) ことから、このジベンゾスピロケタール構造が活性発現に必須である。また、heliquinomycin (ヒト DNA ヘリカーゼ阻害活性) や purpuromycin (膻感染症阻害活性) など、rubromycin 以外にもジベンゾスピロケタール骨格を中心構造とする優れた生物活性天然物が単離されている。したがって、これらの天然化合物をリードとする創薬研究を行うためには、ジベンゾスピロケタール骨格を含む様々な誘導体の簡便合成法の開発が望まれるが、これらジベンゾスピロケタール類の合成研究はほとんど進んでいない。特に、著者が注目した γ -rubromycin に関しては、部分構造の合成研究が報告されているのみで、全合成は未だ達成されていない。また、活性発現に重要なジベンゾスピロケタール骨格形成法についても、これまで開発された方法では多工程を要するため、より短工程の新規合成法の開発が急務であった。

一方著者の研究室では、脂肪族化合物で汎用されている Pummerer 転位反応を、パラ位に水酸基を有する芳香族スルホキンド (*p*-スルフィニルフェノール類) へと応用し、パラキノンを高収率で与える新規合成法を開発している。本法では、*p*-スルフィニルフェノールと酸無水物が反応して生じるキノンスルホニウム中間体に対し、酸無水物の酸素カウンターアニオンが 1,2-付加し、キノンモノ-*O,S*-アセタール中間体を經由して生成物が得られたと考えられる。当研究室では、本法を芳香族 Pummerer 型反応と命名し、その有機合成における有用性を明らかにしてきた。また本研究の一環として、スチレン類の共存下に同様の反応を行うと、酸素カウンターアニオンの 1,2-付加に優先してスチレン類の 1,4-付加が進行し、すぐに閉環することで、一挙にベンゾフラン骨格を構築する新規方法論を開発した。

著者はこのような背景下、上記の芳香族 Pummerer 型反応によるキノン及びベンゾフラン骨格構築法を rubromycin 類の中心スピロ環構造の構築へ応用し、ジベンゾスピロケタール骨格の簡便構築法の開発と天然物合成

への応用を検討した。その結果、以下に示す成果を得た。

1) 前述の芳香族 Pummerer 型反応を用いるベンゾフラン骨格構築反応において、スチレン類に代えて 2-メチレンクロマン類を求核種として用いると、一挙にジベンゾスピロケタール構造を構築できることを見出した。また、スピロケタール生成物に残る硫黄官能基を再度硫黄-リチウム交換反応を経由したベンザインの発生へ利用し、フランとの Diels-Alder 反応を行うことで、多環式ジベンゾスピロケタール体を得ることができた。これら一連の方法論は、芳香環に置換した一つの硫黄官能基を芳香族 Pummerer 型反応とベンザイン反応の 2 通りの変換反応に利用する新しい合成法であり、*p*-スルフィニルフェノール、2-メチレンクロマン、フランの組み合わせから、様々なジベンゾスピロケタール誘導体の簡便合成が可能であることが本法の大きな特長である（第一章）。

2) 上記のジベンゾスピロケタール骨格構築法を鍵反応として用い、天然物 (±)- γ -rubromycin の全合成を検討した。本研究では、B 環部パラキノ構造、イソクマリン構造 (EF 環)、及び高度に酸素官能基化された A 環構造の構築法に関して特に検討を要したが、最終的にそれぞれ以下に示す方法を見出し、全合成を達成した。

① 芳香族 Pummerer 型反応によるキノン構築法を B 環部パラキノ構造の構築へと応用する新たな方法を見出した。すなわち、まず、ジベンゾスピロケタール構造を有するオルトスルフィニルナフトールの芳香族 Pummerer 型反応によってオルトキノンを合成した。これを酸性条件に付すことでパラキノンへの異性化と共にスピロケタール構造の巻き直しが一挙に進行し、天然物と同様の A-E 環構造を構築することができた（第二章第一節第一項）。

② ベンザインへの位置選択的反応を鍵反応として用い、イソクマリン構造 (EF 環) を構築する新たな方法論を見出した。すなわち、6-プロモ-8-メトキシ-2-メチレンクロマンに強塩基を反応させて調製したベンザインにマロン酸ジメチルを位置選択的に付加させ、F 環の構築の足がかりとなるジエステル構造を導入した。本化合物を用いてジベンゾスピロケタール化およびスピロケタール構造の巻き直しを行った後、脂肪族エステルのみをイリド構造へと変換した。続いて、イリド構造をジメチルジオキシランにより酸化したところ、 α -ケトエステルの生成、そのエノール化とラクトン環形成が連続進行し、一挙に F 環を構築できた（第二章第一節第二項）。

③ 上記①、②の知見を基に天然物 (±)- γ -rubromycin の全合成を行った。まず、3,6,8-位にそれぞれ適した保護基を有する 4-スルフィニルナフトールとジエステル構造を有する 2-メチレンクロマン誘導体を用い、芳香族 Pummerer 型反応によるジベンゾスピロケタール化とスピロケタールの巻き直しを経て A-E 環骨格を構築した。続いて、B 環をジヒドロキノン型に保護した後、コバルト錯体を用いて A 環部分を酸化して AB 環に必要な全ての酸素置換基を導入した。上記②の F 環構築法を用いて天然物の全ての環構造を完成し、最後にフェノール性水酸基を選択的に脱保護することで天然物 (±)- γ -rubromycin の最初の全合成を達成した（第二章第二節）。

論文審査の結果の要旨

γ -Rubromycin は、1966 年に Brockmann らによって *Streptomyces collinus* から単離され、1970 年に構造決定した化合物で、2000 年になって強いヒトテロメラゼ阻害活性 ($IC_{50}=3\ \mu\text{M}$) を有することが報告された。テロメラゼは癌細胞に多く存在するが、分化した正常細胞にはほとんど存在しない。また、正常細胞に普遍的に存在する DNA ポリメラーゼやトポイソメラーゼは阻害しないために、選択毒性が高く副作用の少ない制癌剤開発のリード化合物として、多くの注目を集めている。この化合物は、2つの芳香環がジヒドロフランとジヒドロピラン環のスピロ結合を介して繋がったジベンゾスピロケタール構造を有している。

柿口君は、当研究室で開発した芳香族 Pummerer 型反応によるキノン及びベンゾフラン骨格構築法を rubromycin 類の中心スピロ環構造の構築へ応用するジベンゾスピロケタール骨格の簡便構築法の開発と天然物合成への応用を検討した。その結果、芳香族 Pummerer 型反応を用いるベンゾフラン骨格構築反応において、スチレン類に代えて、2-メチレンクロマン類を求核種として用いると、一挙にジベンゾスピロケタール構造を構築できることを見出した。続いて、このジベンゾスピロケタール骨格構築法を鍵反応として用いて、世界で初めて (±)- γ -rubromycin の全合成を達成した。

以下の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。