

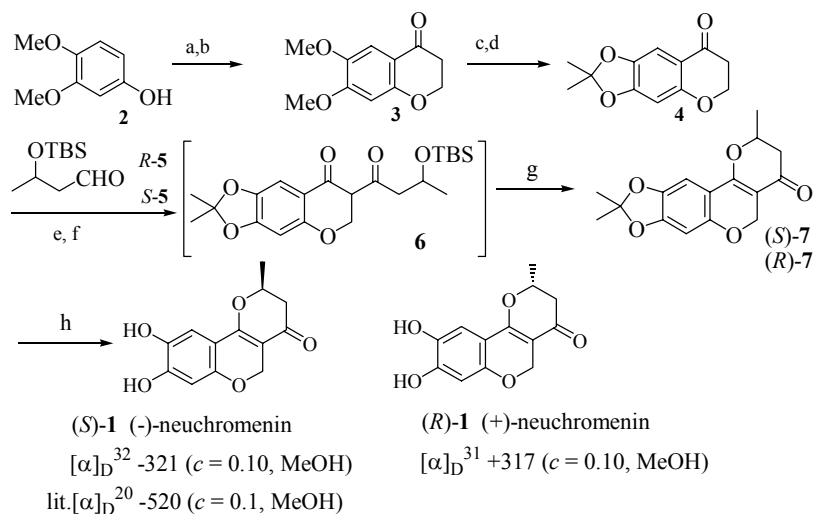
## 論文内容の要旨

論文題目 環状構造を有する生物活性天然物の合成

氏名 棚田喜久

自然界の生物代謝産物として単離される化合物の中には、医薬品として直接ないしは、リード化合物として応用可能な物質が発見されることがある。近年、世界的に、アルツハイマー病などに代表される神経疾患領域、各種癌に有効な治療薬の探索、アレルギー性疾患の治療薬が切望されている。このような領域においては、①有効な治療薬に結びつくような活性を示す化合物を単離し、②その構造を解析し、③可能な限り短工程で合成する方法を確立することが急務であろう。著者は、以上のような観点から神経疾患領域、癌治療領域、アレルギー性疾患の治療領域から有望と思われるが、いまだに合成されておらず、その絶対立体配置が未決定のままであったフェノール性水酸基を有する芳香環構造を分子内に有する環式化合物の合成を行い、絶対配置を決定することを目的に研究を行った。

まず、*Eupenicillium javanicum* var. *meliforme* PF1181 の培養液より単離された化合物で、PC12 細胞の樹状突起伸長誘導作用を有するため、神経疾患領域の研究に有効な薬剤になるのではないかと予想される Neuchromenin (1) の合成を行った。市販されている 3,4-ジメトキシフェノール (2) を 3-クロロプロピオン酸クロリドで Friedel-Crafts アシル化した後に塩基性条件で分子内閉環させ、水酸基の保護基をアセトナイドに架け替えて、原料の 4 を合成した。4 に、3-ヒドロキシブタン酸エチルの TBS エーテル (*R*)-5 及び (*S*)-5 をアルドール反応を用いて側鎖として導入し、Dess-Martin 酸化をおこなって、1,3-ジケトン体 (6) にした。この段階ではジアステレオマー混合物で分離精製は不可能であったので、*p*-トシル酸存在下、含水ベンゼン中で脱水的に閉環させてやることで、Neuchromenin のアセトナイド保護体 (7) を得た。



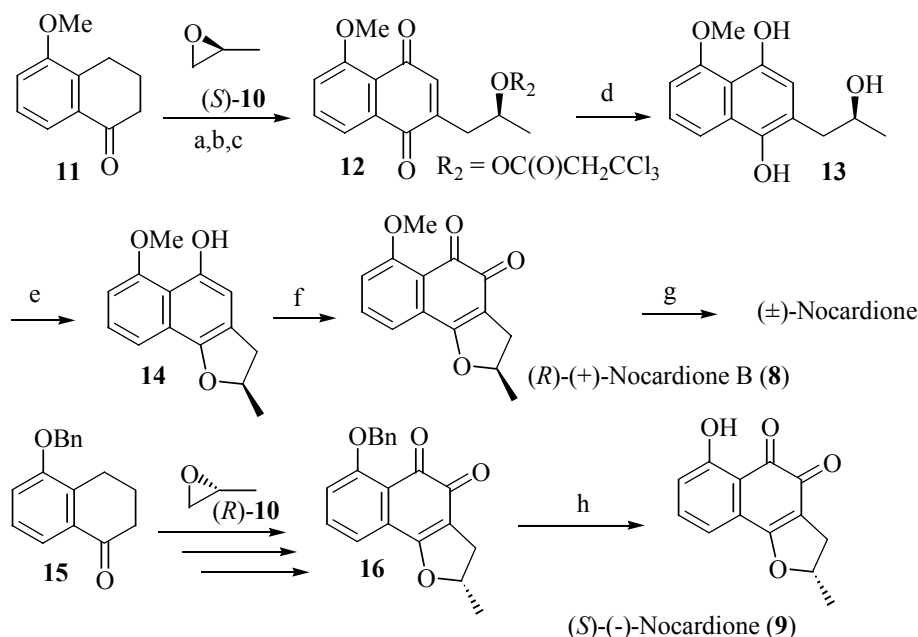
### Scheme 1

reagents and conditions: (a)  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 65 - 85 °C, 3 h (25%); (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH, room temp., 14 h (76%); (c)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -10 °C - room temp., 1 h (88%); (d)  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , MS 4 Å, reflux, 72 h (84%); (e) LDA, (R)-5 or (S)-5, THF, below -60 °C, 1 h; (f) Dess-Martin periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temp., 4 h; (g)  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 18.5 h, then  $\text{SiO}_2$  chromatog. [(R)-7; 25%, 3 steps, (S)-7; 27% 3steps]; (h) 10% HCl, THF, MeOH, reflux, 14.5 h [82%; 38% after recrystallization from EtOAc/n-hexane to give (R)-1 of 62% ee and 91%; 47% after recrystallization from EtOAc/n-hexane to give (S)-1 of 59% ee].

最後にアセトナイドを酸性条件で脱保護して、Neuchromenin を 5 より 8 段階 (*R*体; 1.4%、*S*体; 1.9%) で得た。*S*体の比旋光度の符号が天然物と一致したため、天然物の絶対立体配置は、*S*と決定した。しかし、比旋光度の絶対値が天然物の報告値よりも小さかったため、合成品の鏡像体純度を Daicel Chiralpak AD-RH<sup>®</sup>カラムを用いて HPLC で決定したところ、酸性条件下での脱保護でラセミ化を起こしていることが判明した。さらに、より詳細な検討を行った結果、酢酸エチル/*n*-ヘキサン系の再結晶操作で、Neuchromenin のラセミ体の結晶が、優先的に析出することにより再結晶母液の鏡像体純度が上昇する現象が確認された。この現象を利用して最終的に、鏡像体過剰率 91% の (*S*)-Neuchromenin の結晶  $[\alpha]_D^{33} = -491$  ( $c = 0.11$  in MeOH) {lit.  $[\alpha]_D^{20} = -520$  ( $c = 0.1$  in MeOH)} を得ることに成功した。

次に、富山県小杉町の土壌中から単離採集された *Nocardia* 属放線菌菌株 TP-A0248 の培養液中より単離された化合物で、ホスファターゼ *cdc25B* の阻害作用により腫瘍細胞などの細胞内のシグナル伝達を阻害し、抗腫瘍活性を呈するとともに抗菌作用を併せ持つため、単剤での抗癌剤と抗菌作用を併せ持つ薬剤の開発につながると考えられる化合物 Nocardione B (8) 及び Nocardione A (9) の合成を行った。市販の (*S*)-プロピレンオキサイド (10) を 5-メトキシ-1-テトラロン (11) のエノラートと触媒量のスカンジウムトリフラート存在下に反応させて側鎖を導入し、生じた 2 級水酸基を保護した後に、二酸化セレン酸化をおこなってキノン体 (12) を合成した。還元的に 2 級

水酸基の脱保護と同時に、**12** を **13** へ還元し、光延反応で2級水酸基の立体配置の反転を伴いながら閉環して **14** を得た。



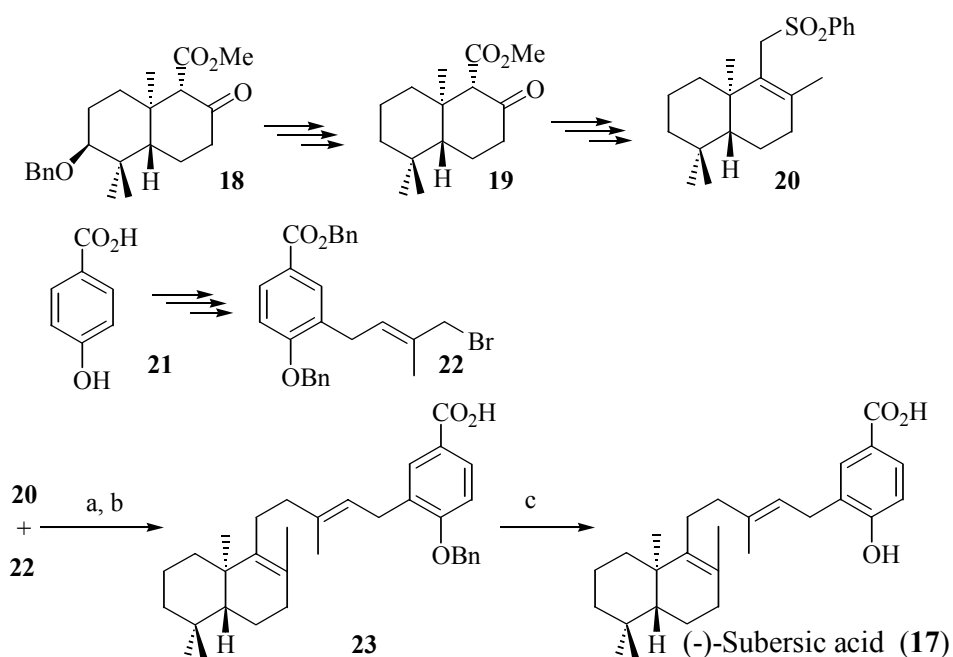
**Scheme 2**

reagents and conditions: (a) 1.0 M LHMDS in *n*-hexane, toluene,  $-5 \sim 0^\circ\text{C}$ , 1.5 h then 10 mol%  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , room temp., 22 h; (b)  $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Cl}$ , pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h then room temp., 10.5 h; (c)  $\text{SeO}_2$ , 1,4-dioxane, reflux 11 h (32% in three steps); (d) powdered zinc,  $\text{AcOH}$ , under Ar atmosphere, room temp., 1 h then 10% Pd/C, EtOAc under  $\text{H}_2$ , room temp., 1.5 h (81%); (e) DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF, room temp., 18 h (22%); (f)  $(\text{PhSeO})_2\text{O}$ , THF,  $50^\circ\text{C}$ ., 0.5 h (71%); (g)  $\text{AlCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h then room temp., 13.5 h, (quant.); (h) 10% Pd/C, DMF,  $\text{H}_2$ , room temp., within 10min. (50%)

ジフェニルセレニニックアンヒドリドを用いてオルトキノンへの酸化反応を行い、目的の *(R)*-Nocardione B を得た。比旋光度の符号が天然物の報告値と逆であったため、天然物の Nocardione B の絶対立体配置を *S* と決定した。種々の方法で脱メチル化を検討したが、得られた Nocardione A は完全にラセミ化を起こしてしまっていた。工程途中での保護基の架け替えは困難であることがわかったので、原料を 5-ベンジルオキシ-1-テトラロン (**15**) に代えて、*(R)*-**10** より *(-)*-Nocardione A の合成を行った。メチル保護体とはほぼ同様に反応を行い **16** を得た。最終工程のベンジル基脱保護工程は、40 wt% の Pd / C 存在下 DMF 中で、短時間(約 10 分程度)の水素添加による脱ベンジル化を行い、過剰に還元されて生成したヒドロキノン体を自然空気酸化することでキノン体に戻して目的の Nocardione A (**9**) を *(R)*-**10** より 7 段階(2.2%) で得た。合成品の比旋光度の符号は、天然物の報告値の符号と同じく *(-)* を示したため、天然の Nocardione A (**9**) の絶対立体配置は *S* であると決定した。

最後に、パプア・ニューギニアのマ ندا海域の水深 20 m で潜水により採取した海綿 *Suberea* sp. からの抽出液より得られた化合物で、human 15-lipoxygenase の阻

害作用によりアラキドン酸合成カスケードの下流で合成される種々の生理活性体内物質の合成を阻害することにより、抗炎症効果が予想される Subersic acid(17)の合成を行った。文献既知の化合物(18)のケトンを一セター保護の後、脱ベンジル、脱水、2重結合の還元、脱アセターの5段階(50%)を経て19を合成した。19を麟酸エステルを経由した Gilman 試薬との反応で2位にメチル基を導入し、エステルをアリルアルコールに還元、ハロゲン化アリルを経由して20を5段階(51%)で合成した。芳香環部分は、21の3位をプレニル化、水酸基とカルボン酸のベンジル保護、二酸化セレンによるアリル位の選択的酸化によるアリルアルコールへの変換、アリルアルコールのアリルブロマイドへの変換をおこない5段階(3.7%)で目的の22を得た。得られたアリルスルホン体とアリルブロマイドを塩基性条件でカップリングし、Na-Hgを用いて脱スルホンを行い、ベンジルエーテルを脱保護して、Subersic acidを文献既知の化合物(18)から13段階(6.7%)で合成した。立体既知の合成品の天然物と比旋光度が一致したことにより天然物の絶対配置を(5*R*, 10*R*)と決定した。



Scheme 3

reagents and conditions : (a) *n*-BuLi, HMPA, THF, -65 °C, 2.5 h ; (b) 5% Na-Hg, MeOH/THF, 0 °C, 0.5 h, r.t., 16.5 h (35% in two steps) ; (c) 1 M lithium naphthalenide, THF, -78 °C, 0.5 h (75%).

以上の3化合物の合成方法を確立し、絶対配置を決定できたことは、将来の薬理試験用のサンプル供給と、活性分子の構造研究および将来にわたる分子設計する上で寄与ができるものと考えている。