

## 論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成 29 年度博士課程 進学

氏名 帯津陽一

指導教員名 滝川浩郷

論文題目 シロノタモギタケモドキ由来のセスキテルペノイド Pleurospiroketal 類の合成研究

【背景】 がんは 1981 年以降患者数が年々増加しており、平成 27 年時点で日本人の死亡原因の第 1 位で、約 3 人に 1 人がこれにより亡くなっている。今までに様々な種類の抗がん剤が開発されてきたが、そのいずれもが人体に対する重篤な副作用を有するという問題および、汎用性が低いという問題を抱えていた。一方で、細胞のがん化およびがんの重篤化の原因の一つが一酸化窒素 (NO) 過剰産生による DNA の損傷や酵素の失活であると近年になり注目されている。そこで、NO の過剰産生を阻害し適度な量に調節することで発がんを予防する新規医薬品の開発が望まれている。

2013 年に食用キノコのシロノタモギタケモドキ (*Pleurotus cornucopiae*) の酢酸エチル抽出物より、pleurospiroketal A-E (11-15) が単離された (Figure 1.)。Pleurospiroketal 類のうち pleurospiroketal A, B, C についてはリポ多糖で活性化されたマクロファージの NO 産生阻害活性および HeLa 細胞への毒性が報告されており、新規抗がん剤リード化合物として期待されている。しかしながら、pleurospiroketal 類による NO 産生阻害活性の詳細な作用機序は不明である。そこで、作用機序の解明および構造活性相関研究のための試料供給を目的として pleurospiroketal 類の合成研究を行った。まずは、5 種類の中で最も強い NO 産生阻害活性を有する pleurospiroketal A およびそのスピロ中心のジアステレオマーである pleurospiroketal B の合成に着手した。

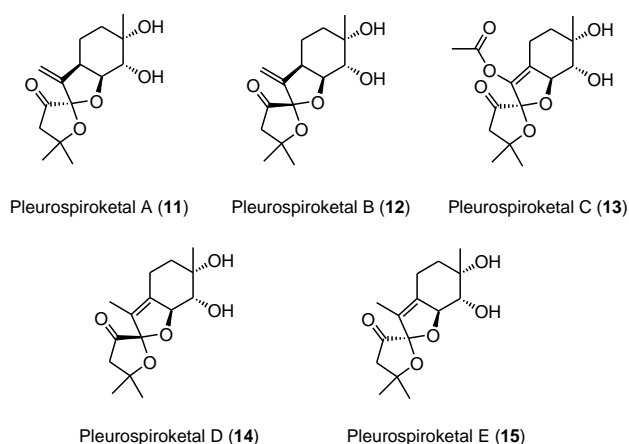
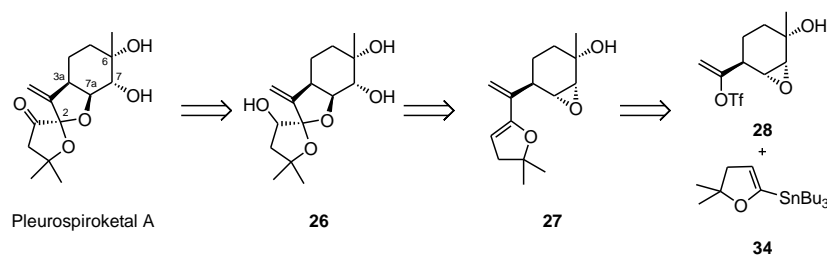


Figure 1. Pleurospiroketal 類

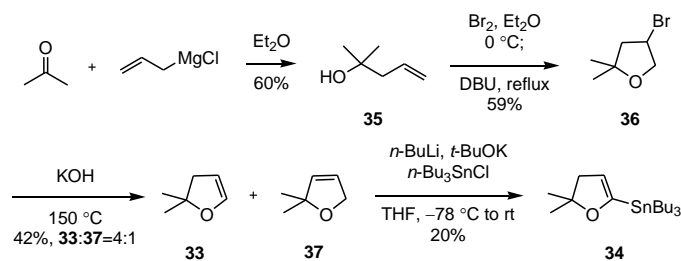
【C2 位ケトンへの水和を起点とした、C7, C7a 位エポキシドの開環を鍵反応とする合成】

Scheme 1 に当初の逆合成を示す。Pleurospiroketal 類の合成における課題は「C6, C7, C7a, C3a 位に連続する不斉炭素の制御」である。筆者は、エポキシドに対する  $S_N2$  反応を用いることで C7, C7a 位の不斉点を立体選択的に構築可能であると考え合成に着手した (Scheme 1.)。



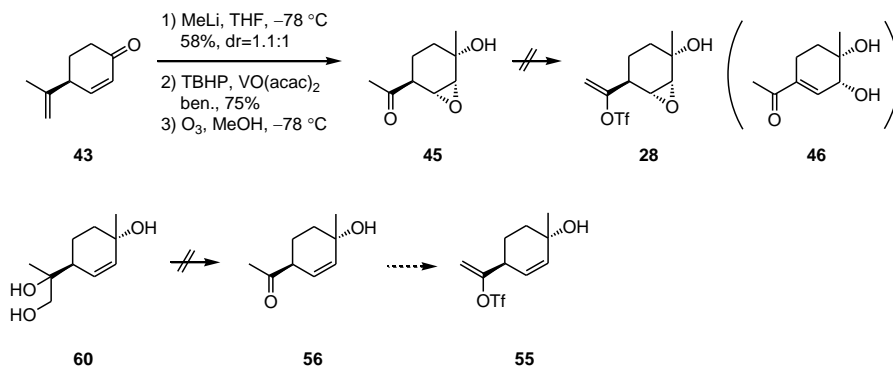
Scheme 1.

ビニルスズ **34** は acetone から簡便に調製することができた (Scheme 2.)。33 まではシリカゲルカラムクロマトグラフィーが必要ないため、スケールアップ容易な合成法である。



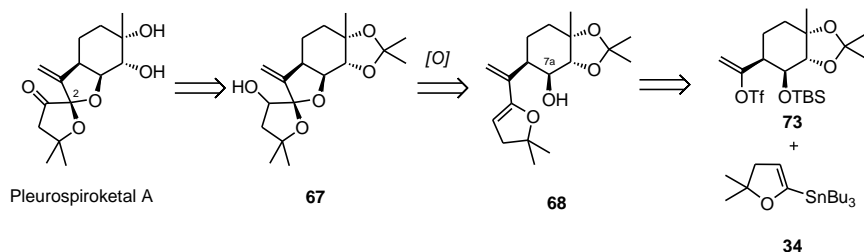
Scheme 2.

エノールトリフラートユニット **28** は既知のエノン **43** から導かれたケトン **45** をエノールトリフラート化することで得られると考えたが、種々の検討にもかかわらず得られるのはエポキシドが開環したジオール **46** であった。なお、エポキシドの導入をカップリング後に行おうとした場合、必要なエノールトリフラート **55** の合成は困難であった (Scheme 3.)。



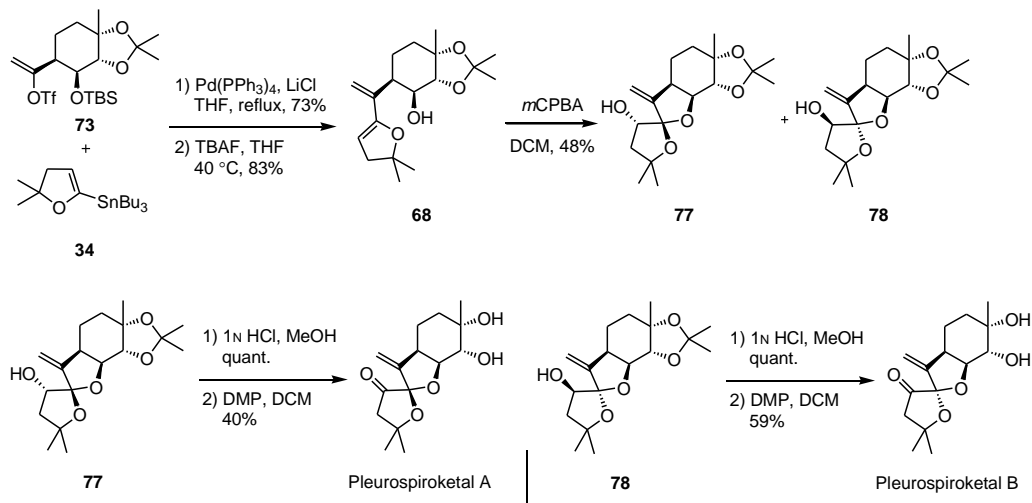
Scheme 3.

以上の結果から、C2 位ヒドロキシ基の SN2 反応による C7, C7a 位エポキシドの開環を鍵反応とした合成計画に代わり、C7a 位にあらかじめ水酸基を導入しておき、その水酸基を利用してスピロ環を構築する合成計画を新たに立案した (Scheme 4.)。



Scheme 4.

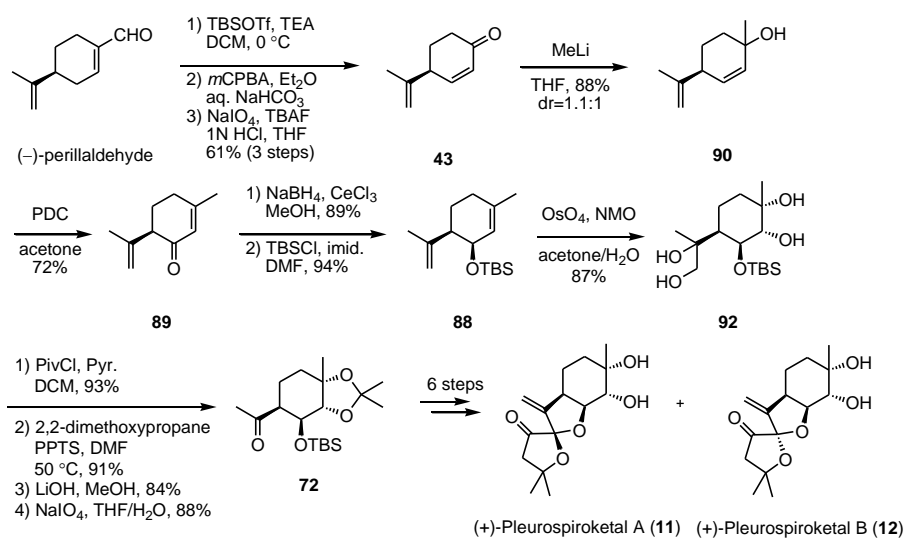
エノールトリフラート **73** は既知であったので、合成済みのビニルスズ **34** との Stille クロスカップリングを行った。得られたカップリング成績体の TBS 基を除去し、アルコール **68** とした。**68** は通常のシリカゲルに対し不安定であったが、トリエチルアミンを添加することで精製可能であった。アルコール **68** に対し *m*CPBA を作用させると、電子豊富なジヒドロフラン環のエノールエーテルが選択的にエポキシ化され、[5,5]-スピロアセタールを構築した **77** と **78** を得ることができた。これらをシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、アセトニドの除去と 2 級水酸基の酸化によりラセミ体の pleurospiroketal A および B の合成を達成した (Scheme 5.)。



Scheme 5.

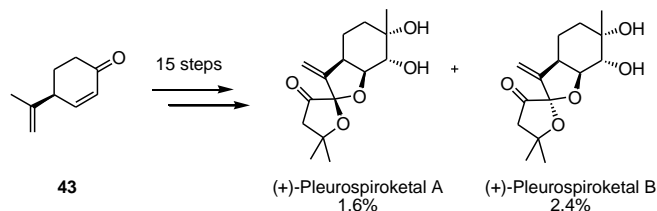
ラセミ体の pleurospiroketal A, B を得ることができたので、光学活性体の合成に着手した。(−)-Perillaldehyde から 3 工程で得られる既知のエノン **43** から得られるアリルアルコール **90** のジアステレオマー混合物に PDC を作用させることで酸化的転位反応が進行

し、エノン **89** を得た。**89** を Luche 還元し、水酸基を TBS 基で保護することで **88** とした。**88** のイソプロペニル基を直接、位置選択的に酸化的開裂をすることは収率及び再現性の面で問題があったため、一旦テトラオール **92** へと変換した。**92** の 1 級水酸基を選択的にピバロイル基で保護し、官能基変換を行うことで光学活性なケトン **72** を収率よく得ることに成功した。その後は **72** をラセミ体合成で用いたエノールトリフラー **73** へと変換し、先と同様の 5 工程の変換を行い天然型 pleurospiroketal 類の不斉全合成を達成した (Scheme 6.)。



Scheme 6.

以上、本研究を総括する。筆者は NO 産生阻害活性を有するセスキテルペノイド pleurospiroketal 類の合成研究を行った。まずはラセミ体の合成を行い、pleurospiroketal A, B をそれぞれ単一異性体として得ることが可能な合成経路の確立に成功した。さらに、確立された合成経路を用いたキラルプール法による天然型 pleurospiroketal A, B の不斉全合成も達成することができた。Pleurospiroketal A はエノン **43** より 15 工程、総収率 1.6%であった。また、pleurospiroketal B はエノン **43** より 15 工程、総収率 2.4%であった (Scheme 7.)。



Scheme 7.