

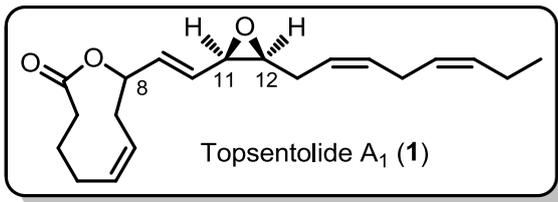
論文の内容の要旨

応用生命化学専攻 平成 26 年度博士課程入学
氏名 小林 宗隆
指導教員 渡邊 秀典

論文題目 がん細胞に対して細胞毒性を有する天然有機化合物の合成研究

天然には多種多様な生理活性を有する天然有機化合物が存在し、人類は古くから顕著な生理活性を有するものを医薬として利用してきた。がんは現代において重要な克服課題であり、その治療の一翼を担うのが抗がん剤を利用した化学療法である。現在用いられている抗がん剤の約半数は天然より得られた化合物であり、常に新たな医薬の開発が望まれる一方、がん細胞に対して細胞毒性を有するものの詳細な作用機序の調査が為されていないものや、絶対立体配置が未決定であるものが存在する。筆者はそのような化合物に着目し、異なる 2 種の天然有機化合物の合成研究を行った。

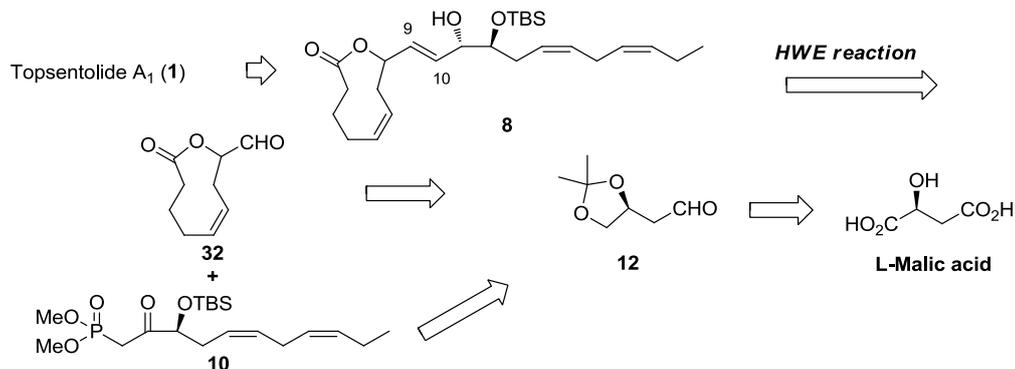
Topsentolide A₁ の合成と絶対立体配置の決定



Topsentia 属の海綿より単離されたオキシリピンである Topsentolide A₁ (1) は、様々な癌細胞に対して細胞毒性を有する。本化合物はエポキシドが *cis* 配置であること以外は 3 つの不斉炭素の立体化学は決定されておらず、4 種の立体異性体が考えられる。また天然より極微量にしか得ることができないことから詳細な作用機序は調べられておらず、私は本化合物の絶対立体配置の決定と、作用機序の解明や活性試験に供することを目的とし、考えられる 4 種の異性体の合成に着手した。

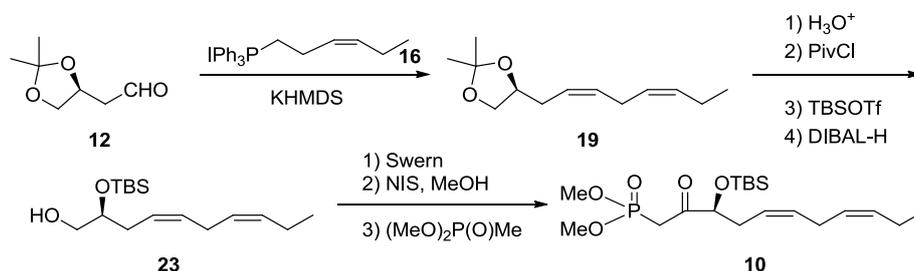
逆合成解析を以下に示す (Scheme 1)。天然物の立体化学の決定を第一義とし、効率的に各ジアステレオマーを作り分けることを考え、最終段階でエポキシドを形成することとした。つまり、化合物 8 を共通中間体として用い、 α -および β -エポキシドを有する異性体を効率的に作り分けることが可能である。中間体 8 はラクトン部分 32 と側鎖部分 10 より 9 位と 10 位の HWE 反応と、続く立体選択的なケトンの 1,2-還元により導くこととした。ラクトン部分 32 は山口法により構築することとし、32 と 10 は共にリンゴ酸から得られるキラルな共通中間体 12 よりそれぞれ得られると考えた。

逆合成解析を以下に示す (Scheme 1)。天然物の立体化学の決定を第一義とし、効率的に各ジアステレオマーを作り分けることを考え、最終段階でエポキシドを形成することとした。つまり、化合物 8 を共通中間体として用い、 α -および β -エポキシドを有する異性体を効率的に作り分けることが可能である。中間体 8 はラクトン部分 32 と側鎖部分 10 より 9 位と 10 位の HWE 反応と、続く立体選択的なケトンの 1,2-還元により導くこととした。ラクトン部分 32 は山口法により構築することとし、32 と 10 は共にリンゴ酸から得られるキラルな共通中間体 12 よりそれぞれ得られると考えた。



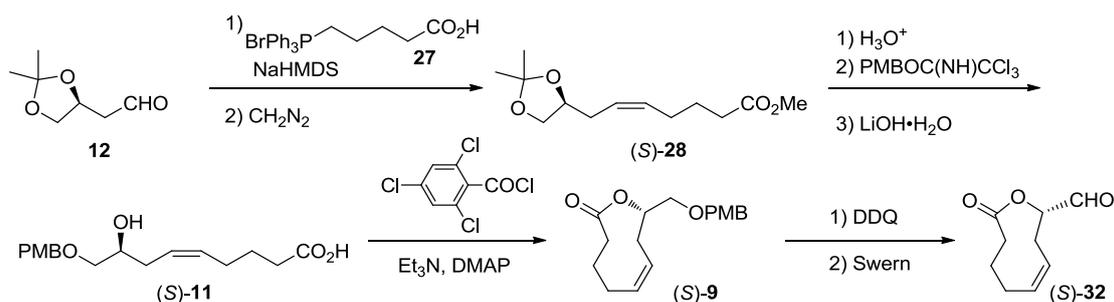
Scheme 1

まずは、側鎖部分 **10** の合成に取り掛かった (Scheme 2)。アルデヒド **12** を **16** との Wittig 反応に付し選択的に (*Z*)-アルケン **19** を得た後、7 工程を経て β -ケトホスホネート **10** の合成に成功した。



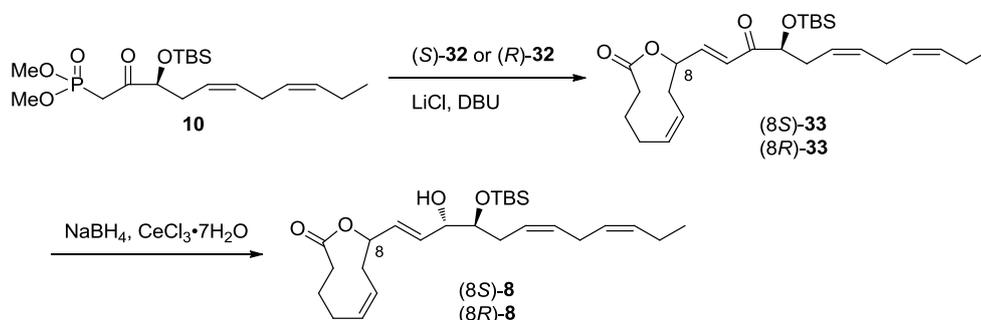
Scheme 2

次に (*S*)-ラクトン **32** の合成に着手した (Scheme 3)。アルデヒド **12** の *Z* 選択的な Wittig 反応にてアルケン (*S*)-**28** を得た。3 工程を経てヒドロキシカルボン酸 (*S*)-**11** とした後、山口法により 9 員環ラク톤を構築し、環化体 (*S*)-**9** を得た。最後に酸化反応により HWE 反応前駆体であるアルデヒド (*S*)-**32** を得ることに成功した。またアルデヒド **12** の鏡像体を原料とし、同様の工程を経て (*R*)-**32** の合成を達成した。



Scheme 3

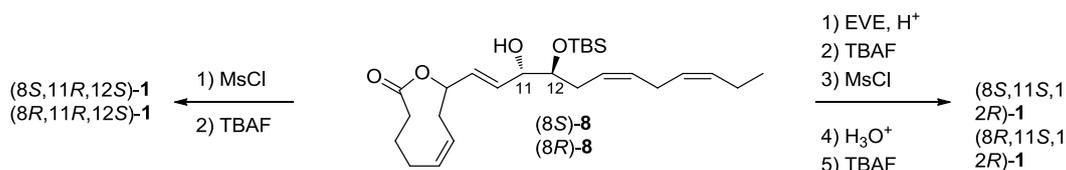
アルデヒド (*S*)-**32** とホスホネート **10** との HWE 反応には正宗法による温和な条件を用いることにより、良好な収率で *E* 選択的に進行した。生じた共役ケトン (*8S*)-**33** を Luche 還元 に付すと立体選択的に 1,2-還元が起こり、望む (*8S*)-**8** を高収率にて得ることができた。同様の工程を (*R*)-**32** を原料として行い、良好な選択性・収率で (*8R*)-**8** を得た (Scheme 4)。



Scheme 4

中間体 (*8S*)-**8** および (*8R*)-**8** が得られたので、目的物である 4 種の異性体の合成に着手した (Scheme 5)。11 位と 12 位に存在する 2 つの酸素官能基のうちどちらを脱離基とするか

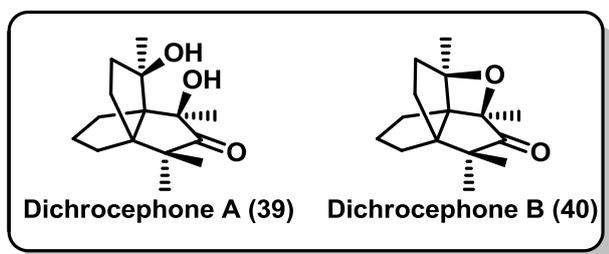
によって、それぞれ 2 工程または 5 工程を経てエポキシド形成を行い、(8*S*)-**8** より (8*S*,11*R*,12*S*)-**1** と (8*S*,11*S*,12*R*)-**1** を効率的な作り分けに成功した。また、同様の手法を用い、(8*R*)-**8** より (8*R*,11*R*,12*S*)-**1** と (8*R*,11*S*,12*R*)-**1** をそれぞれ合成することができた。



Scheme 5

Topsentolide A₁ と考えられる 4 種の異性体すべてが得られたので、これらの物性データを比較した。その結果、比旋光度と NMR スペクトルの比較により、天然物の絶対立体配置を 8*R*,11*R*,12*S* と決定した。また得られた 4 化合物の細胞毒性を確認したところ、これらはすべてヒトリンパ芽球様細胞に対し弱い毒性を示し、異性体間による毒性の差異はほとんど無いことを確認した。

Dichrocephone A および B の合成研究

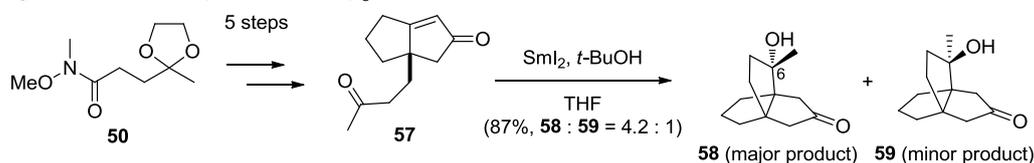


Dichrocephone A (**39**) 及び B (**40**) は、2013 年にキク科の一年草 *Dichrocephala benthamii* より単離された、がん細胞に対する細胞毒性を有するセスキテルペンである。[3.3.3]propellane 骨格を有するトリキナンであり、5 つの連続する四級炭素を有する混み合った構造を持つ。絶対立体配置は計算値と

の ECD スペクトルの比較により決定されているものの、未だ全合成の報告はなく、筆者はその特徴的構造に興味を持ち合成に着手した。合成の鍵となるのは[3.3.3]propellane 骨格の構築と、混み合った炭素への官能基化であり、これらの課題に対し異なる 3 種の環化方法による全合成を目指したので以下に述べる。

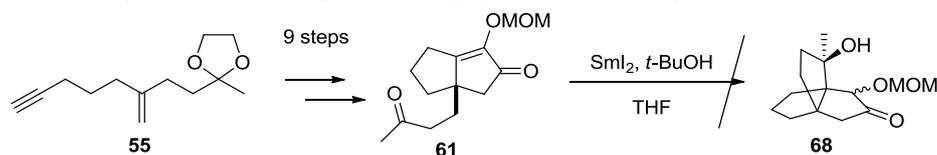
1. 還元的ラジカル反応を用いた骨格構築

ジケトンに対し SmI₂ を作用させることにより、還元的に分子内環化反応が起こることが知られており、本反応を利用した[3.3.3]propellane 骨格の構築と、6 位の水酸基の立体選択的導入を試みた。既知のアミド **50** より 5 工程で得られたジケトン **57** に対し本反応を試みたところ、収率よく環化体を得られたものの、望む立体化学を有する環化体 **59** の選択性は低いものであった(Scheme 6)。



Scheme 6

そこで配位効果による選択性の向上を意図し、酸素官能基を導入した基質 **61** を合成し同様の反応を試みたが、目的の **68** は得られず複雑な混合物を得るのみであった(Scheme 7)。

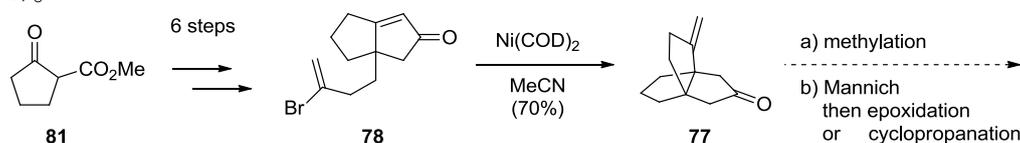


Scheme 7

また、6位への選択的官能基導入を後に行うこととし、メチル基を環化後に導入する合成を計画した。先の検討と同様[3.3.3]propellane骨格の構築を達成したものの、途中工程が低収率であったため本合成経路による検討を一旦中断することとした。

2. 有機ニッケル化合物を用いた骨格構築および官能基化

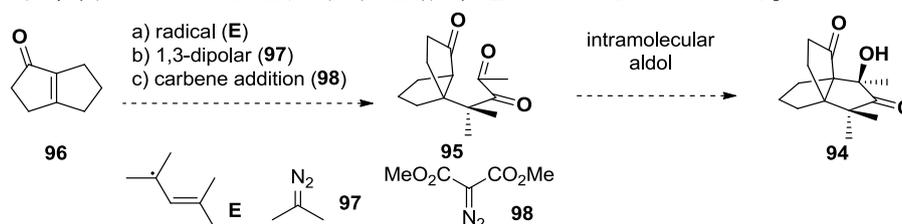
分子内にアルケンを含む臭化ビニル化合物に対し、ニッケル試薬を作用させることにより分子内環化反応が起こることが知られており、本反応を利用した骨格構築を試みた。市販のメトキシカルボニルシクロペンタノン **81** に対し6工程の変換を経て環化前駆体 **78** を合成後、化学量論量の $\text{Ni}(\text{COD})_2$ を作用させ環化体 **77** を得た。この対称性の高い環化体に対しケトンの α 位に対し、選択的なメチル化や Mannich 反応に続くエポキシ化、またはシクロプロパン化を試みたが、混み合った位置の選択的な官能基化は困難であった (Scheme 8)。



Scheme 8

3. 分子内アルドール反応を用いた骨格構築

先の合成検討により環化後の官能基化が困難であることが示唆されたため、環化前における官能基導入を意図し合成計画を立案した。ケトン **95** の分子内アルドール反応により [3.3.3]propellane 骨格の構築を計画し、二環性の不飽和ケトン **96** に対し、ラジカル反応によるアルケンへのアルキル基の付加、1,3-双極子付加環化反応と続くシクロプロパン環の形成、およびカルベン種の付加によるシクロプロパン化により四級炭素同士の結合を試みたが、いずれも原料ケトン **96** を回収する結果となった (Scheme 9)。



Scheme 9

以上の検討により、Dichrocephone 類の合成に向けて鍵となる [3.3.3]propellane 骨格の構築は達成した。続く官能基化の検討により、本骨格に対する官能基化に関していくつかの重要な知見を見出すことができた。

以上、がん細胞に対して細胞毒性を有する2種の天然有機化合物の合成研究を述べた。topsentolide A₁ の絶対立体配置の決定と、細胞毒性の調査により天然オキシリピン類に関する知見を拡充することができた。また Dichrocephone 類の合成研究の過程における種々の検討により、[3.3.3]propellane 骨格を有するトリキナン類に関する有機合成化学的知見を得ることができた。