

学位論文題名

抗腫瘍活性を有するハリコンドリンBの合成研究：

C₂₇～C₅₄ポリエーテル部分の立体選択的合成

学位論文内容の要旨

強い抗腫瘍活性を有するポリエーテルマクロリド、ハリコンドリンBの全合成研究の一環として、その重要なポリエーテル部分であるC₂₇～C₅₄フラグメントの立体選択的合成を行なった。C₂₇～C₅₄フラグメント中のC₃₂,C₃₃位、C₄₀,C₄₁位、C₄₇,C₄₈位の6つの不斉中心が酒石酸と同一の立体配置を有することに着目し、C₂₇～C₅₄フラグメントを2つに分けたC₂₇～C₃₆及びC₃₇～C₅₄フラグメントそれぞれを天然型酒石酸より導かれる化合物を共通の原料として用いて立体選択的合成を行ない、両フラグメントのカップリングによりC₂₇～C₅₄フラグメントの立体選択的合成を達成した。結果を以下に要約する。

- 1) 容易に入手可能な天然型のL-(+)-酒石酸ジメチルを原料として用い、C₂₇～C₃₆フラグメントおよびC₃₇～C₅₄フラグメントの共通の中間体となるアルコール誘導体を、大量合成にも耐え得る効率的な方法により合成した。
- 2) 共通中間体のアルコール誘導体をC₃₁～C₃₄部分として用い、立体選択的なC₂₇～C₃₆フラグメントの合成を達成した。
- 3) 立体選択的なC₂₇～C₃₆フラグメント合成の過程において、エポキシドに対する求核試剤としてジメチルマグネシウムを用い、位置及び立体選択的なC₃₁位メチル基の導入に成功した。
- 4) 4つの置換基が互いにアキシアルの関係にあるイドース型化合物である5-置換テトラヒドロピラン誘導体のC₂₇～C₃₆フラグメントの立体選択的な合成の過程において、三フッ化ホウ素エーテル錯体-トリメチルシリルトリフレート-複合ルイス酸を用いる効率的な立体選択的C-グリコシル化反応を見出し、C₂₉位不斉炭素の構築に成功した。
- 5) 複合ルイス酸を用いたC-グリコシル化反応において選択性が得られる詳細について検討を加え、以下に述べる段階的な経路によって立体選択的C-グリコシル化反応が進行することを明らかにした。
 - i) 水酸基をシリル基で保護した基質に三フッ化ホウ素エーテル錯体を加えると水酸基の脱保護が生じ、アルコール体が生成する。

- ii) 次いで三フッ化ホウ素がアルコール部分に配位することにより基質のコンホメーションが、いす型からねじれ船型へと変化する。
- iii) トリメチルシリルトリフレートにより、ねじれ船型コンホメーションから立体選択的 C-グリコシル化反応が進行し、目的とする α -アリル体のみが得られる。
- iv) 同時に三フッ化ホウ素が水酸基に配位することにより、アンヒドロ体を経由する β -アリル体やテトラヒドロフラン誘導体が生成する副反応を抑制する。
- v) その結果、効率的かつ高選択的に α -アリル体が生成する。

著者の知る限りにおいて、水酸基を保護しない基質を用いて立体選択的 C-グリコシル化を達成した例は無く、本例が最初である。また、C-グリコシル化におけるルイス酸の役割としてオキソカルベニウムイオンを発生させる以外の働きについても新しい知見を得ることができた。

6) 容易に入手可能な D-(-)-酒石酸ジエチルを原料として用い、立体選択的な C₃₈~C₄₃フラグメントの合成を達成した。

7) 立体選択的 C₂₇~C₃₆フラグメントの合成において原料として用いたアルコール体を C₄₆~C₄₉部分として用い、効率的かつ立体選択的な C₄₄~C₅₄フラグメントの合成を達成した。

8) 立体選択的に合成した、ヨウ素誘導体の C₃₈~C₄₃フラグメントから調製したセリウム塩とラクトン誘導体の C₄₄~C₅₄フラグメントをカップリングさせた後、一炭素増炭させて β -ケトホスホナート誘導体である C₃₇~C₅₄フラグメントの立体選択的合成を達成した。

9) β -ケトホスホナート誘導体の C₃₇~C₅₄フラグメントとアルデヒド誘導体の C₂₇~C₃₆フラグメントをカップリングさせ、ハリコンドリンBの炭素鎖の半分に相当する重要なポリエーテル部分である C₂₇~C₅₄フラグメントの立体選択的合成を完了した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 米 光 宰
副 査 教 授 森 美和子
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 助 教 授 浜 田 辰 夫

学 位 論 文 題 名

抗腫瘍活性を有するハリコンドリンBの合成研究：

C₂₇～C₅₄ポリエーテル部分の立体選択的合成

わが国の太平洋岸に広く生息するクロイソ海綿の一種より1985年に極微量成分として数種のハリコンドリン類が分離された。その中、ハリコンドリンB (1) は大変強い抗腫瘍活性を持つばかりでなく、極めて複雑な化学構造を持つポリエーテル・マクロリド系化合物を代表するものとして良く知られている。1は、32個の不斉中心、連続したテトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、5-5および6-6スピロケタール構造、大環状ラクトン環などの複雑で特徴的構造を有する分子式C₆₀H₈₆O₁₉、分子量1110の化合物であり、その合成は極めて困難であることが予想される。

本研究はハリコンドリンB (1) 分子のほぼ半分当たるポリエーテル部分のC₂₇-C₅₄フラグメント (2) を多くの反応を巧みに駆使して高立体選択的に合成したもので、レベルの高い精密合成化学の成果の一つと言える。2の合成は2を更に2つに分け、C₂₇-C₃₆部分に相当するアルデヒド (3) およびC₃₇-C₅₄部分に相当するケトホスホネート (4) をそれぞれ天然型酒石酸エステルより誘導される2つの不斉中心を有する共通中間体アルコール (5) より立体選択的に合成し、両者をホーナー・エモンズ型反応により縮合して完成している。以下に本研究の特色、すぐれた点を列記する。

- 1) 天然に大量にえられる天然型酒石酸を原料として、マクロリドやポリエーテル合成に広く利用可能な共通中間体アルコール (5) の大量合成法を確立した。
- 2) C₂₇-C₃₆フラグメントのアルデヒド体 (3) を共通中間体アルコ

ール (5) を原料として合成するに当り、2つの重要ステップを完全に立体選択的に進行するようにコントロールしている。即ち、第一は、立体選択的導入の困難であったC31位のメチル基をエポキシドに対します試薬を工夫して高収率で完全に選択的に導入した。第2は、C29位のCグリコシレーションに当り、触媒となるルイス酸を徹底的に検討し、三フッ化ホウ素、TMSトリフレートとの2つのルイス酸の組合せにより、完全立体選択的Cグリコシレーション法を確立した。同時に2つのルイス酸それぞれの役割をはっきりさせ、ねじれ舟型の間体を経る新しい反応機構を明らかにした。

- 3) C37-C54ケトホスホネート (4) は10個の不斉炭素、2,5-シス型テトラヒドロフラン環、6-6スピロ環と複雑な構造を有するフラグメントであるが、エポキシ経由の閉環反応、アセチレン体に対する立体選択的反応など随所に工夫を重ね、巧みに殆ど完全に立体選択的に合成している。
- 4) アルデヒドとケトホスホネートをベースで縮合するホーナー・エモンズ縮合は、マクロリド、ポリエーテルをはじめとする天然物合成にしばしば用いられている。しかし、3と4のように比較的大きな分子同志の縮合は難しい。本研究では反応条件の検討により高収率で縮合に成功している。

以上、本研究は当初、合成が大変困難と考えられていたハリコンドリンB (1) のポリエーテル部分のC27-C54フラグメント (2) を高選択的に合成したもので、現在の高度に発達した精密合成化学の中でも、世界的にもトップクラスのレベルの高いもので、創薬などの基礎となる合成化学の新しい発展に大いに寄与していると言える。従って、この研究を行った申請者は博士 (薬学) の学位を受けるに充分価すると認定した。