

学位論文題名

抗腫瘍活性を有する海洋性天然物ハリコンドリンBの全合成研究

- C1-C15フラグメント及び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

ハリコンドリンB (1) は1985年、クロイソカイメンから単離、構造決定されポリエーテルマクロリド化合物で非常に高い抗腫瘍活性を示し、その構造は高度に官能基化された大変複雑なものである。これ以後炭素鎖の位置番号及び環の名称はハリコンドリンBの位置番号及び環の名称に従わせていただく。1はC1-C36位マクロラクトン部分(2)とC27-C54位ポリエーテル部分(3)の2つの化合物がF環部分で重ね合わせた構造と考え、1の全合成を達成するために先ず2,3の効率の良い合成ルートを確認できるならば、2を合成した後に3の合成法に従い1を、あるいは3を合成した後に2の合成法に従うことができ柔軟で効率的な合成ルートに成り得ると考えた。実際の合成では1をC1-C15位部分(4)、C16-C26位部分(5)、C27-C36位部分(6)、C37-C54位部分(7)の4つのフラグメントに分け合成を進めることにした。既に4つのフラグメント並びにマクロラクトン部分(2)の合成は完了している。今回筆者は2の特徴的構造であるC1-C15位部分(4)及びC27-C54位部分からなるポリエーテル部分(3)の効率的かつ立体選択的合成研究を行った。

先ずC1-C15位部分の合成を行った。最初にC環を構築し次にhydroxy α,β -不飽和エステルを用いて分子内Michael付加反応により2,6-*trans*型のTHP環であるB環と2,6-*cis*型のTHP環であるA環を立体選択的に作り分けた。D-グルコースを出発原料にC環構築後、C6, C7, C14位の増炭、C11位水酸基の反転及び保護基の変換を行いB環構築前駆体へと導いた。B環は速度論的条件下に環化反応が進行し望みの立体配置で構築された。A環については予想に反しC3位についてジアステレオマー混合物を与えがC14位一級水酸基をTr基で保護した後、再度TBAFで処理すると平衡が完全に*cis*体側に寄り望み高い立体選択性で構築することに成功した。最後に β -ケトホスホネートへ変換し合成が完了した。筆者が合成した4を用いて、堀田らにより2の合成が既に完了している。

次に6と7の効率的な新規合成ルートの開発を行った。初めに7の改良合成について述べる。先の合成ルートではL, K, J環の順に合成を進めていたが今回はC38位からC50位までに存在する C_2 対称性に着目し先ず最初にJ, K環を構築した後にL環を構築することにした。この合成ルート上次の三点が問題となる。(1) C42位, C46位への立体選択的メチル基の導入、(2) J, K環構築後いかにして C_2 対称性を崩すか、(3) L環を構築するためのC47位MPM基の選択的除去である。一番目の問題点は有機銅試薬による計二回のMichael付加反応により解決された。種々条件を検討した結

果、Hanesian らの手法による TMSCl 存在下 Me_2CuLi を用いる条件にて高い選択性で最初のメチル基を導入することができ、二度目のメチル基の導入は Me_2CuLi だけで反応が進行し高い選択性で導入することができた。二番目の問題点は J, K 環構築後、TBS 基により 2 つの一級水酸基のうち一方のみを選択的に保護することにより解決された。最後の問題点はアリルアルコール体へ誘導後、Bartlett らの手法に従ったヨードエーテル化反応を用いることによって解決された。すなわちヨードエーテル化反応により C47 位 MPM 基の除去と同時に L 環が立体選択的に構築され、さらに C51 位不斉中心導入に非常に都合の良いヨードヒドリン体を高選択的かつ効率良く得ることができた。最後に C53-C54 位部分の合成を行い β -ケトホスホネートへ変換し合成が完了した。

6 は 2 と 3 の重複部分であり、1 の全合成研究を進めていく上でその大量供給は切実な問題であった。今回 D-グルコースを出発原料に用いることにし、(1) 1 の C31 位に相当するメチル基の導入、(2) C33 位立体配置の反転の二点が問題となった。C31 位メチル基は末端オレフィンに対する面選択的な接触還元により導入することにしたが、このとき C33 位酸素官能基の立体配置が接触還元の選択性に大きな影響を与えることが分かった。すなわち C33 位の立体配置が天然物と同じ場合、水素添加を行うと高い選択性で 1 と同じ立体配置を有する C31 位メチル基が導入されるのに対して、その逆では還元反応の選択性は無く C31 位についてジアステレオマー混合物が得られるのみであった。C31 位メチル基導入後今回は 3 の合成を考慮しベンジルアセタール体として合成した。

最後にポリエーテル部分 (3) の合成について述べる。筆者は当初 C29 位にアリル基を有する化合物を用いて 3 の合成を検討していた。しかしながら C29 位アリル体では H, I 環は全く構築されなかった。その原因について検討したところ G 環部分の C36 位の立体配置が 1 とは逆であり、さらにまた F/G 環部分の立体配座も 1 のそれとは異なっており、これら二点が H, I 環を構築できない最大の理由と推定した。そこで C27-C38 位部分のモデル化合物を用いて分子力場計算により G 環形成のための基質を分子設計することにした。その結果 F 環の 5 つの置換基の内 4 つが axial 配置の立体配座とる化合物を基質として用いる時に望みとする G 環が構築できるのではないかと予想された。筆者が合成してきた関連化合物の立体配座を再度調べ直したところ C29 位にアリル基を導入する前の C29 位がアノマー炭素である化合物がそれに該当した。実際に C29 位にアノマー炭素を有する基質と 7 を縮合させた後、分子内 Michael 付加反応を行ったところ C36 位が 1 と同じ立体配置を有する G 環を構築することができた。G 環の構築に成功したので次に H, I 環の構築を行なったところスピロケタール化はスムーズに進行し H, I 環が形成されが C38 位について約 1:1 のジアステレオマー混合物であった。しかしながら C29 位ベンジル基を除去した後 Wittig 反応により α, β -不飽和エステル導いた後酸処理すると今度は完全に異性化し、単一生成物でスピロケタール体が得られてきた。続いて分子内 Michael 付加反応による F 環の構築を行なったところ C₂₉ 位が天然物と同じ立体配置を有する F 環が 61% の収率で構築された。最後に脱保護しポリエーテル部分 (3) の合成が完了した。

学位論文審査の要旨

| | | | |
|----|-----|----|-----|
| 主査 | 教授 | 森 | 美和子 |
| 副査 | 教授 | 橋本 | 俊一 |
| 副査 | 助教授 | 浜田 | 辰夫 |
| 副査 | 助教授 | 堀田 | 清 |

学位論文題名

抗腫瘍活性を有する海洋性天然物ハリコンドリンBの全合成研究

－C1-C15フラグメント及びポリエーテル部分の立体選択的合成－

本論文はハリコンドリンBの全合成研究においてC1-C15位部分(4)及びポリエーテル部分(3)の効率的かつ立体選択的合成研究を行ったものである。ハリコンドリンB(1)は1985年、クロイソカイメンから単離、構造決定されポリエーテルマクロリド化合物で非常に高い抗腫瘍活性を示し、その構造は高度に官能基化された大変複雑なものである。1をC1-C15位部分(4)、C16-C26位部分(5)、C27-C36位部分(6)、C37-C54位部分(7)の4つのフラグメントに分け合成を進めることにした。既に4つのフラグメント並びにマクロラクトン部分(2)の合成は完了している。今回申請者は2の特徴的構造であるC1-C15位部分(4)及びC27-C54位部分からなるポリエーテル部分(3)の効率的かつ立体選択的合成研究を行った。

まずC1-C15位部分の合成を行った。最初にC環を構築し次にhydroxy α,β -不飽和エステルを用いて分子内Michael付加反応により2,6-*trans*型のTHP環であるB環と2,6-*cis*型のTHP環であるA環を立体選択的に作り分けた。D-グルコースを出発原料にC環構築後、C6, C7, C14位の増炭、C11位水酸基の反転及び保護基の変換を行いB環構築前駆体へと導いた。B環は速度論的条件下に環化反応が進行し望みの立体配置で構築された。A環については予想に反しC3位についてジアステレオマー混合物を与えがC14位一級水酸基をTr基で保護した後、再度TBAFで処理すると平衡が完全に*cis*体側に寄り望み高い立体選択性で構築することに成功した。最後に β -ケトホスホネートへ変換し合成が完了した。著者が合成した4を用いて、米光、堀田らにより2の合成が既に完了している。

次に著者は6と7の効率的な新規合成ルートの開発を行った。初めに7の改良合成について述べる。先の合成ルートではL, K, J環の順に合成を進

めていたが今回は C38 位から C50 位までに存在する C_2 対称性に着目し先ず最初に J, K 環を構築した後に L 環を構築した。6 は 2 と 3 の重複部分であり、1 の全合成研究を進めていく上でその大量供給は切実な問題であった。今回 D-グルコースを出発原料に用いることにし、(1) 1 の C31 位に相当するメチル基の導入、(2) C33 位立体配置の反転の二点が問題となったが C33 位の立体配置が天然物と同じ場合、水素添加を行うと高い選択性で 1 と同じ立体配置を有する C31 位メチル基が導入された。C31 位メチル基導入後 3 の合成を考慮しベンジルアセタール体として合成した。

最後にポリエーテル部分 (3) の合成は、C27-C38 位部分のモデル化合物を用いて分子力場計算により G 環形成のための基質を分子設計することにした。その結果 F 環の 5 つの置換基の内 4 つが axial 配置の立体配座とる化合物を基質として用いる時に望みとする G 環が構築できるのではないかと予想された。著者が合成してきた関連化合物の立体配座を再度調べ直し、C29 位にアノマー炭素を有する基質と 7 を縮合させた後、分子内 Michael 付加反応を行ったところ C36 位が 1 と同じ立体配置を有する G 環を構築することができた。G 環の構築に成功したので次に H, I 環の構築を行なったところスピロケタール化はスムーズに進行し H, I 環が形成されが C38 位について約 1:1 のジアステレオマー混合物であった。しかしながら C29 位ベンジル基を除去した後 Wittig 反応により α,β -不飽和エステル導いた後酸処理すると今度は完全に異性化し、単一生成物でスピロケタール体が得られてきた。続いて分子内 Michael 付加反応による F 環の構築を行なったところ C_{29} 位が天然物と同じ立体配置を有する F 環が 61% の収率で構築された。最後に脱保護しポリエーテル部分 (3) の合成が完了した。

以上のように、本論文は、ハリコンドリン B の全合成における根幹をなす部分の合成に成功したことを示している。これらの成果は、本天然物の全合成を飛躍的に発展させるものである。

従って、当審査委員会は本論文が博士 (薬学) の学位を受けるに十分な内容を持つものと認めた。