

氏名	平井秀一
生年月日	
本籍	千葉県
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第207号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	抗腫瘍性スチリルラクトン化合物の高立体選択的合成
論文審査委員	(主査) 花岡美代次 (副査) 津田喜典, 染井正徳 石橋弘行, 向智里

学位論文要旨

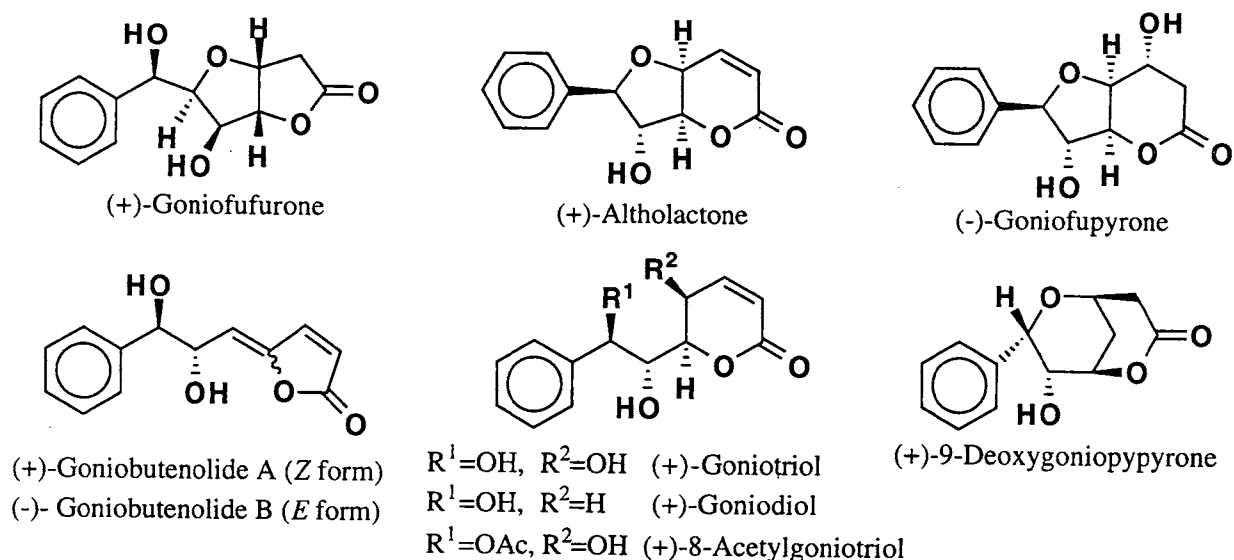
Abstract

Recently, several novel styryl-lactones have been isolated from *Goniothalamus giganteus* in Thailand and shown to have cytotoxic activities toward human tumor cells. I intended to be able to develop highly efficient syntheses of these antitumor styryl-lactones from the common key intermediate, γ -lactone **2**, prepared from the reaction of (η^6 -*o*-trimethylsilylbenzaldehyde)-chromium(0) complex(**1**) in a highly stereoselective manner.

This work constitutes successful examples of transformation of the γ -lactone **2** into various type of styryl-lactones. γ -Lactone compounds such as goniobutenolide A and B were synthesized from the first key intermediate, γ -lactone **2** and δ -lactone compounds such as altholactone, goniofupyrone, gonioidiol, goniotriol, 8-acetylgoniotriol, and 9-deoxygonioppyrone were synthesized from the second key intermediate, δ -lactone **7** which was transformed from γ -lactone **2**.

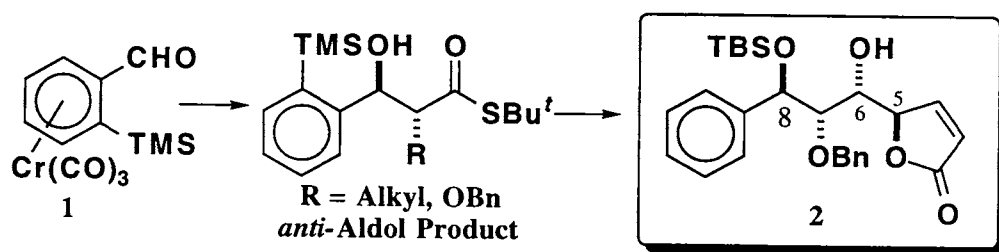
1. はじめに

近年、*Goniothalamus giganteus* の樹皮から Figure に示すような抗腫瘍性スチリルラクトン化合物が数多く単離されている。これらスチリルラクトン化合物は、シキミ酸より誘導される共通生合成中間体を経て生合成されるものと考えられている。著者はこれら抗腫瘍性スチリルラクトン化合物の高立体選択的合成法の開拓に際し、生合成類似の共通鍵中間体を創製することにより、すべてのタイプのスチリルラクトン化合物を効率良く合成できるのではないかと考えた。



Figure

最近、向らは光学活性 (η^6 -*o*-trimethylsilylbenzaldehyde)chromium(0)錯体 **1** と鎖状 *O*-silyl ketene *O,S*-acetal との高 *anti* 選択的不斉アルドール反応を開発し、(+)-goniofufurone の全合成を達成している。即ち、光学活性クロム錯体(+)-**1** から、2 度の高立体選択的不斉アルド



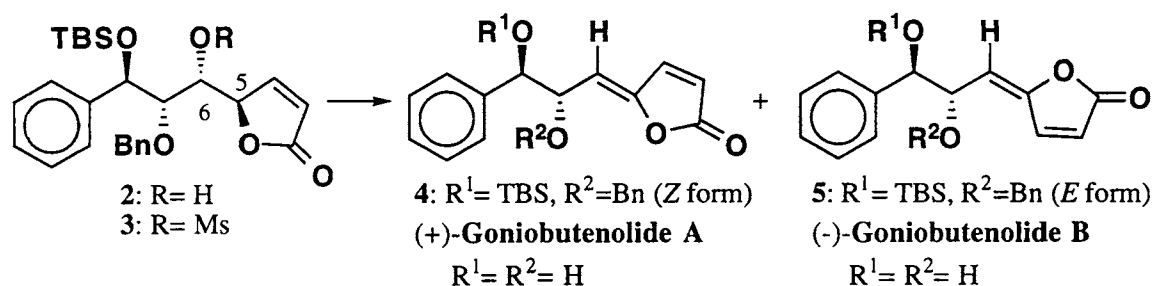
Scheme 1

ール反応により中間体(-)-**2** を経て、(+)-goniofufurone の高立体選択的合成を達成する経路である(Scheme 1)。著者はこの中間体 **2** に着目した。この **2** は Figure に示したスチリルラクトン化合物の基本骨格となる 13 個の炭素を内蔵する事より、スチリルラクトン化合物の共通中間体として機能すると思われる。以下、(-)-**2** からの各種スチリルラクトン化合物の合成について概説する。

2. Goniobutenolide A 及び B の合成

光学活性クロム錯体(+)-**1** より 6 工程で(-)-**2** を得た後、最初に γ -ラクトン化合物である goniobutenolide A 及び B の合成を検討した。6 位水酸基を活性化し、適当な塩基処理を行えば脱離反応の立体を制御できるのではないかと考え、水酸基をアセチル化、トリフルオロアセチル化、及びメシル化後、溶媒や塩基などの脱離条件を種々検討した。その結果、 γ -ラクトン(-)-**2** の 6 位水酸基をメシル化し **3** とした後、diisopropylamine 処理により、対応

する脱離成績体(Z体)-4 を選択的に得た(Z : E = 93 : 7)。次に 4 の保護基を除去して(+)-goniobutenolide A の高立体選択的合成を達成した。またメシル体 3 を、diisopropylamine の代わりに 10% K₂CO₃ aq. と処理して脱離反応を行うと、E 体である 5 が選択的に得られることを見出し(Z : E = 15 : 85)、先と同様に 5 の脱保護を行い(-)-goniobutenolide B の高立体選択的合成にも成功した。以上のように 2 から γ -ラクトン構造を持つ goniobutenolide A 及び B の高立体選択的合成経路を開発した(Scheme 2)。



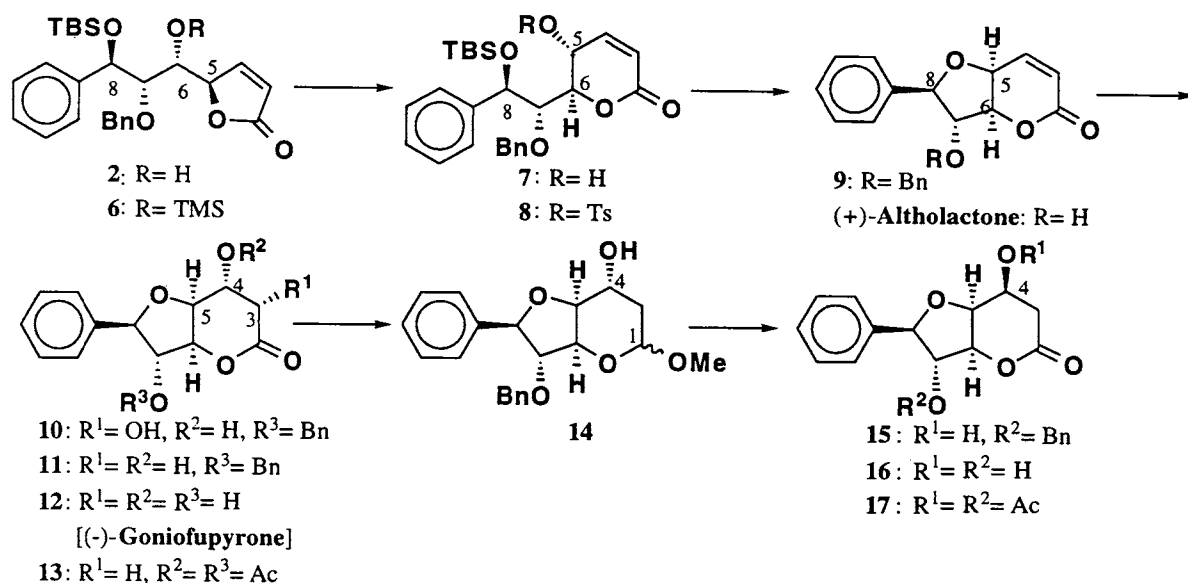
Scheme 2

3. Altholactone 及び Goniofupyrone の合成

γ -ラクトン化合物 goniobutenolide A 及び B の合成に成功し、 γ -ラクトン 2 が共通中間体として有用である事を立証できたので、次に δ -ラクトン化合物への適用を検討した。 γ -ラクトン 2 から δ -ラクトン化合物合成には、効率の良い環変換が必須となる。環変換の検討、並びにジオキサピシクロ骨格を有する altholactone と goniofupyrone を標的化合物として合成を検討した(Scheme 3)。

γ -ラクトン(-)-2 の 6 位水酸基を TMS 基で保護し 6 とした後、シリル基の転位による環変換を行った。6 を DIBAH 還元により対応するラクトール体とし、-60°C で tBuOK 処理により環拡大を起こさせ、PDC 酸化によるラクトンの再生、酸処理による TMS 基の除去を連続的に行い、環拡大した(-)-7 を効率良く得ることに成功した。この 7 の 5 位水酸基をトシル化後[(-)-8]、TBAF-HF 処理による TBS 基の除去を行うと、同時に 8 位水酸基の 5 位に対する S_N2 型の環化反応も進行し、ジオキサピシクロ体(+)-9 が生成した。この 9 のベンジル基を除去し、(+)-altholactone の合成に成功した。

次に goniofupyrone の合成を検討した。Goniofupyrone は altholactone と類似のジオキサピシクロ骨格を有する化合物であるが、その合成は未だ報告されていない。McLaughlin らによりスペクトルデータより 16 のような推定構造が提出されている。著者は共通中間体 2 の有用性の拡張と goniofupyrone の構造の確定を目的として合成を行った。先に合成した(+)-9 の二重結合を OsO₄酸化してジヒドロキシ体(+)-10 を得た。10 の 3 位水酸基を SmI₂

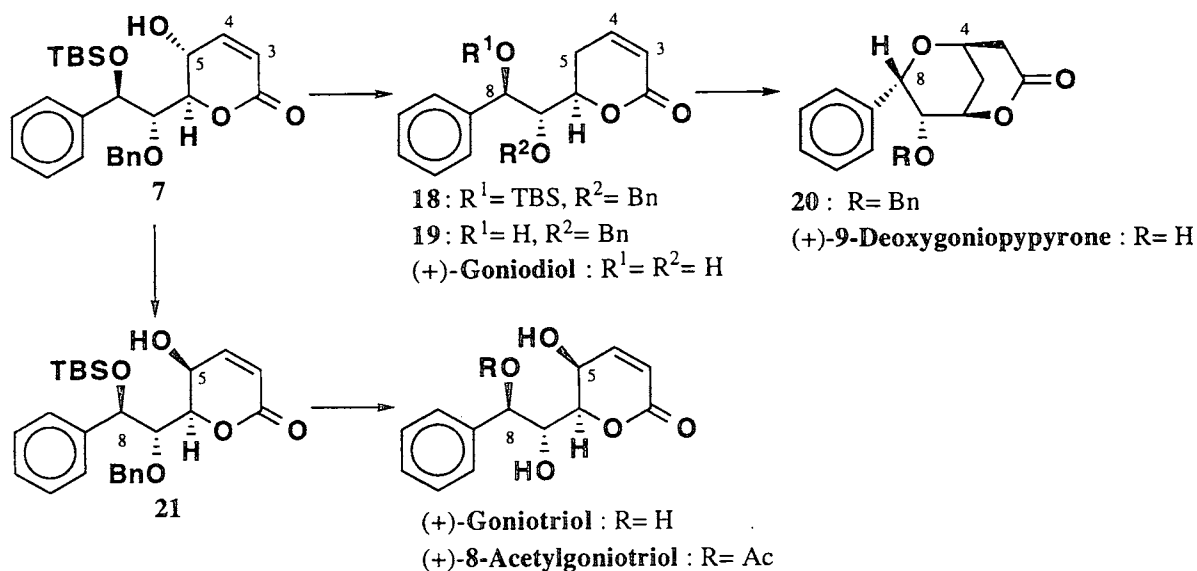


Scheme 3

還元により選択的に除去し、(+)-**11** へ導いた。この **11** のベンジル基を除去し提出されている推定構造 **16** の 4 位 *epi* 体(-)-**12** を合成し、その各種スペクトルデータを文献記載の goniofupyrone のそれらと比較したところ、非常によく一致した。さらに常法により、ジアセチル体(-)-**13** に誘導し、文献記載のデータとの比較を行ったが、やはり各データはよく一致した値を示した。この事実は goniofupyrone の構造は提出されている **16** ではなく、その 4 位 *epi* 体 **12** であることを強く示唆している。そこでこの事をさらに確認する為、4 位水酸基の反転を行い、**16** の合成を行った。**11** から直接 Mitsunobu 反転を試みたが β 脱離による二重結合の導入が起り、期待した成績体は得られなかった。次に水酸基を酸化し、引き続き還元する事により水酸基を反転する経路を検討したが、生成したケトンがエノール化してしまい、還元反応が進行しなかった。そこで、まず **11** の DIBAH 還元、引き続き MeOH 中での TsOH 処理によりアセタール体 **14** とした。この **14** の水酸基を連続的に TPAP 酸化、LAH 還元し、*m*CPBA と BF₃·Et₂O による酸化を行い、4 位水酸基の反転した(-)-**15** を主成績体として得ることに成功した。この **15** のベンジル基を除去し(-)-**16** へ変換し、**16** と goniofupyrone のスペクトルデータと比較したところ、明らかな相違が認められた。さらに **16** を(-)-**17** に誘導し、**17** と goniofupyrone diacetate とのスペクトルデータの比較においても相違が確認できた。このことより(-)-goniofupyrone の構造は提出されているような **16** ではなく、その *epi* 体である **12** の立体配置を持つ事が明らかになった。以上のように、(-)-goniofupyrone の最初の全合成を完成させると共に提出されている推定構造の訂正も行った。

4. Goniodiol, Goniotriol, 8-Acetylgoniotriol, 及び 9-Deoxygonioppyrone の合成

著者は γ-ラクトン(-)-**2** を共通中間体として 4 種のスチリルラクトンの合成に成功した。さらにその応用として goniodiol, goniotriol, 8-acetylgoniotriol, 及び 9-deoxygonioppyrone の合成を行った(Scheme 4)。



Scheme 4

δ -ラクトン(-)-7 の 5 位水酸基をアセチル化後、Zn(Hg)処理により除去、DBU による二重結合の異性化を行い、(+)-18 に導いた。この 18 の TBS 基を除去し(+)-19 とした後、ベンジル基を除去し(+)-goniodiol を合成した。また 19 の 8 位水酸基を Mitsunobu 反転させ、続いて加水分解する事によりアシル基の除去と Michael 型の閉環反応を同時に進行させ(-)-20 を得る事に成功した。この 20 のベンジル基を除去し、(+)-9-deoxygoniopyrone の合成を達成した。

次に 7 の 5 位水酸基を Mitsunobu 反応により反転し、加水分解により(+)-21 とした。この 21 の脱保護を行い、(+)-goniotriol を合成した。さらに 21 の 5 位水酸基をアセチル化し、引き続き 8 位水酸基へのアセチル基の転位、ベンジル基の除去を行い、(+)-8-acetylgoniotriol を高立体選択的に得ることに成功した。

4. 結論

著者は光学活性(+)-*o*-TMS-benzaldehyde chromium 錯体から 2 度の高立体選択的アルドール反応により得られる (-)-(1'S,2'S,3'R,4R)-4-(2'-Benzyloxy-3'-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1'-hydroxy-3'-phenylpropyl)-2-buten-4-olide(2) を抗腫瘍性 styryl-lactone 化合物群の共通合成中間体として活用し、以下の結果を得た。

- 1) 共通合成中間体(-)-2 の 5 位と 6 位の間には二重結合を導入する際に、高選択的に Z 体と E 体を作り分けることに成功し、(+)-goniobutenolide A と(-)-goniobutenolide B の高立体選択的合成に成功した。
- 2) 共通合成中間体(-)-2 から 6 員環ラクトンへの環変換経路を確立し、この手法を用い、(+)-altholactone の合成に成功した。

- 3) さらに、(-)-goniofupyrone 及び *epi* 体の最初の合成に成功し、これにより goniofupyrone の構造の訂正を行った。
- 4) (+)-Goniodiol、(+)-goniotriol、(+)-8-acetylgoniotriol、及び(+)-9-deoxygoniopyrpyrone の合成に成功した。

学位論文の審査結果の要旨

申請者は *Goniothalamus giganteus* の樹皮から単離される各種抗腫瘍性スチリルラクトン化合物の高立体選択的合成法の開発を計り、以下の成果を得た。

- 1) 光学活性 *o*-trimethylsilylbenzaldehyde-Cr(CO)₃ 錯体から2度の高立体選択的アルドール反応により得られる γ -ラクトン体(1)を重要中間体として、1から γ -ラクトン誘導体の(+)-goniobutenolide A と(-)-goniobutenolide B を各々高立体選択的に合成した。
- 2) 中間体(1)の γ -ラクトン環から δ -ラクトン環への効率よい環変換法を開発し、新たに合成した δ -ラクトン体(2)を第2の重要合成中間体として dioxabicyclo[4.3.0]nonane 骨格を有する(-)-altholactone の高立体選択的合成を完成させた。
- 3) また、 δ -ラクトン体(2)から dioxabicyclo[4.3.0]nonane 誘導体である(-)-goniofupyrone の最初の全合成にも成功し、goniofupyrone に対して提出されている構造に誤りがあることを指摘すると共に、(-)-goniofupyrone の構造を合成化学的に確定した。
- 4) 更に単環性 δ -ラクトン体の(+)-goniotriol、(+)-goniodiol、(+)-8-acetylgoniotriol 並びに dioxabicyclo[3.3.1]nonane 誘導体である 9-deoxygoniopyrpyrone の高立体選択的合成法の開発にも成功した。

以上、申請者は γ -ラクトン体(1)と δ -ラクトン体(2)を2つの重要合成中間体として活用し、8員環化合物を除くすべてのタイプの抗腫瘍性スチリルラクトン化合物群の高立体選択的合成法の開発に成功した。本化合物群に抗腫瘍活性が見出されることより、新規抗腫瘍性化合物探索の観点から多くの類縁化合物の供給が求められている。申請者の開発した合成法はその供給法を提供するものであり、薬学的意義は大きい。よって、本論文は博士(薬学)論文に値するものと判定した。