

Synthetic Study of Neocarzinostatin Chromophore

著者	外山 公二
号	41
学位授与番号	1618
URL	http://hdl.handle.net/10097/38552

氏名・(本籍)	そと やま こう じ 外 山 公 二
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	理博第1618号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	Synthetic Study of Neocarzinostatin Chromophore (ネオカルジノスタチンクロモフォアの全合成研究)
論文審査委員	(主査) 教授 平 間 正 博 教授 吉 藤 正 明, 教授 宮 仕 勉

論 文 目 次

- Chapter 1. Introduction
- Chapter 2. Expeditious Synthesis of Both Enantiomers of *trans*-4,5-Dihydroxy-2-cyclopenten-1-one Derivatives
- Chapter 3. Synthesis of Epoxydiyne Fragment
- Chapter 4. Synthesis of Epoxybicyclo[7.3.0]dodecenediyne Core System
- Chapter 5. Synthesis of Epoxybicyclo[7.3.0]dodecadienediyne Core System
- Chapter 6. Synthesis of Epoxybicyclo[7.3.0]dodecadienediyne Core System with Amino Sugar Moiety
- Chapter 7. Conclusion

論 文 内 容 要 旨

第1章 序 論

クロモプロテイン系抗腫瘍性抗生物質ネオカルジノスタチンは、クロモフォア(1, Scheme 1)がアポ蛋白質と会合した複合体である。その生理活性は、光、塩基性条件、チオールにより活性化された1がDNA鎖の特定の塩基配列を認識・結合し、酸化的切断を引き起こすことによって発現される。クロモフォアの特異な構造や化学反応性が興味を引き、これまでにモデル分子も含め多くの合成研究が行われてきた。N-メチルフコサミンの α -選択的なグリコシル化や高歪み9員環コア部の構築が合成上の問題点であったが、最近、マイヤーズによってアグリコンコア、当研究室からは、5員環上の官能基を全て備えたアナログや9員環エンジインの合成が報告されている。

本研究の目的は、これまでのアナログ合成やグリコシル化反応のモデル実験の収束点である、クロモフォア1の全合成とその中心となる9員環コア部2の合成である(Scheme 1)。熱、光、pH6以上の条件下に不安定な1や2の合成には、最終段階の8, 9位二重結合の導入法や高度に官能基化されたシクロペンテン(−)5, アルキン6の効率的かつ大量の供給可能な合成法の確立が必要である。

第2章 トランス-4,5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オンのエナンチオ選択的合成

コア部5員環部に必要なトランス-4,5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン(−)-5は、酵素を用いた不斉加水分解によりトランス-3,4-シクロペンテンジオールの光学分割を行い、アリル位を酸化し合成した。しかし、アリル位酸化の収率が低く、他の酸化反応においても良好な結果が得られなかった。そこで、シクロペンタンエポキシドへ誘導し、ベンゼンセレニルアニオンを付加させた。エポキシドの開環、続くセレノキシドの脱離共に位置選択的に進行し、シクロペンテノール9が良好な収率で得られた。アルコールを酸化し、エノンを合成した。このルートで、約二倍程度にまで全収率を向上させることができた。シクロペンテノール9の構造に着目すると、9よりTES基を外した化合物はメソジオール8となる。8の二つの水酸基を区別できれば、容易に光学活性体を得ることができる。そこで、8の酵素を用いた不斉化反応を利用したルートを検討した(Scheme 2)。

シクロペンタジエンより誘導した7に対して一重項酸素とのDiels-Alder反応、生成したエンドパーオキサイドの還元を行い、得られたジオールをピヴァレートエステルとした。次に、珪素炭素結合を酸化的に開裂させ、メソジオール8へと導いた。8より、リパーゼ(アマノAK)を用いて不斉エステル化反応を行い、得られた(−)-10を酸化して、(−)-5を>99%eeの光学純度で合成することに成功した。

また、本合成法では、8より誘導したジアセテートの不斉加水分解を行い、(+)-10, (+)-5をエナンチオ選択的に合成することが可能である。

第3章 エポキシジイン部の合成

当研究室では、既にエポキシジイン6の合成法が確立していたが、エポキシ化の立体選択性が低く、6の大量供給が困難であった。そこで、E- α, β -不飽和エステル11を出発物質として、不斉エポキシ化反応を利用したジアステレオ選択的な6の合成を計画した(Scheme 3)。

エステル11より段階的にジブromoオレフィン12へと誘導した後、ブチルリチウムと反応させたが、エンジインは得られなかった。アセトナイドのフラグメンテーションが起っている可能性があるため、アセトナイド基を除去し、13へ誘導した。アリル位を無置換にすることで、13の反応は速やかに完結し、好収率でエンジイン14を与えた。続いて、 α -エポキシドの導入を行い、ジアステレオ選択的なエポキシジイン6の大量合成ルートが確立できた。また、これよりカルボネートの導入条件を検討した。トルエンスルホン酸、メタノールの条件で6のアセトナイドを脱保護させたところ、メタノール付加体やフランが生成した。トリフルオロ酢酸を用いた加水分解に変更すると、ジオールのみが定量的に得られた。カルボニルジイミダゾールと処理し、環状カルボネートの導入に成功した。

第4章 エポキシビシクロ[7.3.0]ドデセンジインの合成

コア部の合成は、最終段階である8, 9位の二重結合の導入が鍵段階となる。そこで、1,4-脱離、および1,2-ジオールの還元的脱離によるルートを計画した(Scheme 4)。

シクロペンテノン(−)-5より誘導した5員環部とアルキン6をカップリングさせ、 α, β -不飽和アルデヒド16および β, γ -不飽和アルデヒドを合成した。塩化セリウム存在下、リチウムアミドと処理し、9員環環化を行った。しかし、 α, β -不飽和アルデヒド16からは、二量体17が生成した。一方、20, 21の環化反応は、9員環環化体22, 23のみを良好な収率で与えた。 α, β -不飽和アルデヒド16では、アルデヒドとアセチリドの間で分子内求核付加に適切な角度がとりにくいため、分子間反応が優先し二量体を与えたと考えられる。

続いて、22, 23の8, 9位ジオールの還元的脱離、または8位アルコールを還元的に除き、残った9位

アルコールの脱離による二重結合の導入を検討した。しかし、ジェンジインを合成することは出来なかった。

第5章 エポキシビシクロ [7.3.0] ドデカジエンジインコアの合成

21の直接還元的脱離は、加熱が必要であり、熱に不安定なジェンジインは得られなかった。低温下で二重結合の導入を行うために、25の8位または、29の9位アルコールの脱離反応を試みた (Scheme 5)。

シクロペンテノン (-)-5から誘導した5員環部をアルキン6とカップリングさせ、環化前駆体24へ誘導した。24を酸化して得られたアルデヒドを塩化セリウム存在下、リチウムアミドと処理すると、反応は速やかに進行し、良好な収率で9員環化体25を合成できた。次に、25の水酸基をトリフレートとして脱離させ、ジェンジイン26を合成することに成功した。ジェンジイン26は、溶液ならば室温下で取り扱うことが可能だが、濃縮すると非常に不安定であった。

8位2級水酸基の脱水反応は、ジェンジイン26の生成が遅く、脱離が未反応のトリフレートが得られた。そこで、3級アルコール29の脱水反応を検討した。環化前駆体27を合成し、5-6位間で9員環化を行い、29へ誘導した。29の脱離は25に比べ速やかに進行し、ジェンジイン26を得ることに成功した。

第6章 アミノ糖部を有するエポキシビシクロ [7.3.0] ドデカジエンジインコアの合成

ネオカルジノスタチンクロモフォアの全合成には、N-メチルフコサミンの α -選択的なグリコシル化が必要である。2-アミノ糖では隣接基関与が起こり β -選択的である。そこで、アジド糖31をドナーに用いて、アクセプター30とのグリコシル化を行った (Scheme 6)。エトキシエチルエーテルの脱保護の後、精製すると目的の32- α が約3対1の比で優先して得られた。アジド32- α を一級アミンへ誘導し、還元的N-アルキル化を行い、N-メチルフコサミンアルファグリコシドを有する5員環部33の合成に成功した。また、アミンの保護基を検討する目的で、32- β はトリフルオロアセトアミド36へ誘導した。

しかし、33とカルボネートを有するアルキン34とのカップリングは、成功しなかった。アミノ糖を持たない5員環部からはカップリング体が得られたので、分子内のアミンが触媒のサイクルを阻害しているのではないかと考えた。そこで、トリフルオロアセトアミド糖36で同様なカップリングを行ったが、原料の36が回収されただけであった。アミンの塩基性ではなく、アミノ糖自体の立体障害が本反応系に関与していると考えられる。

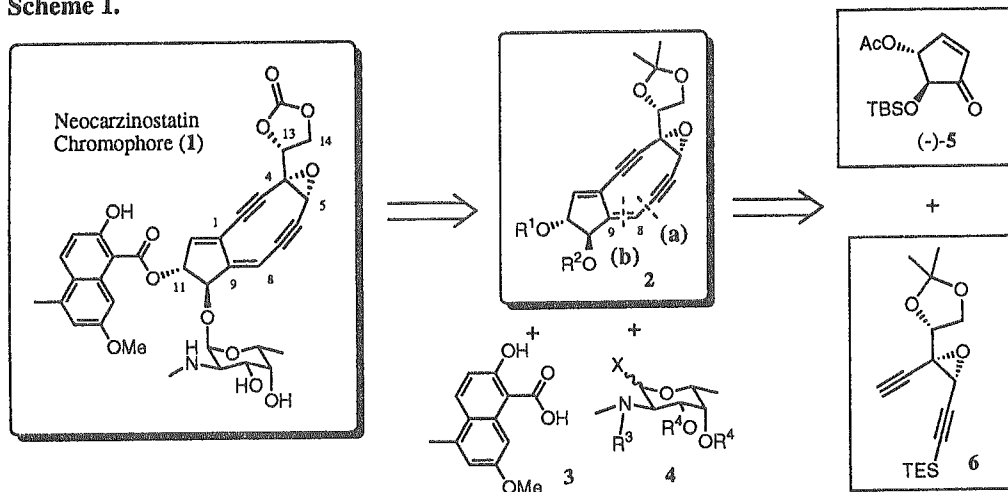
アルキン6とのカップリング後にグリコシル化を行うルートに変更し、グリコシルドナー38を合成した (Scheme 7)。38のグリコシル化反応は、反応中にエトキシエチル基の脱保護が起こり、39の生成は低収率であった。しかし、このルートで、アミノ糖の導入が可能であり、保護基を変更すれば、グリコシル化の低収率は改善できると期待される。

第7章 結 論

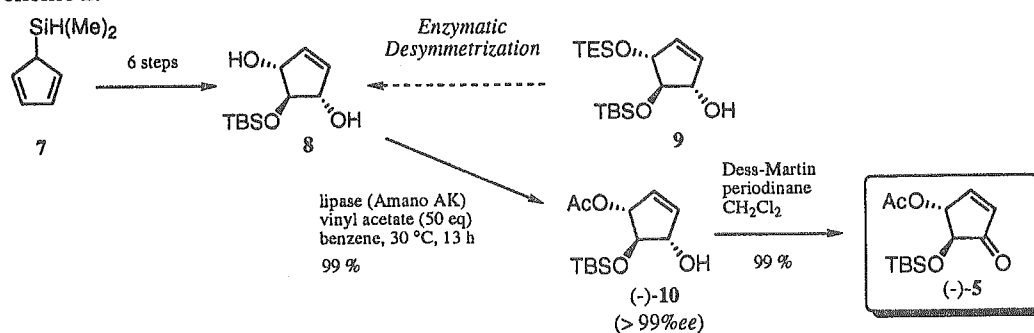
ネオカルジノスタチンクロモフォアの5員環、9員環部に相当するシクロペンテノン (-)-5、アルキン6の効率的な合成法を確立した。5員環フラグメントとアルキン6をカップリングさせ、分子内求核付加反応を行い、9員環を構築した。最終段階の二重結合には脱水反応を行い、9員環エンジインコア26の合成を達成した。

N-メチルフコサミンアルファグリコシドを導入した5員環部33を合成した。しかし、続く9員環部の構築は成功しなかった。そこで、9員環フラグメントとのカップリング後にグリコシル化を行った。これより、全合成に有効なルートを提案することが出来た。

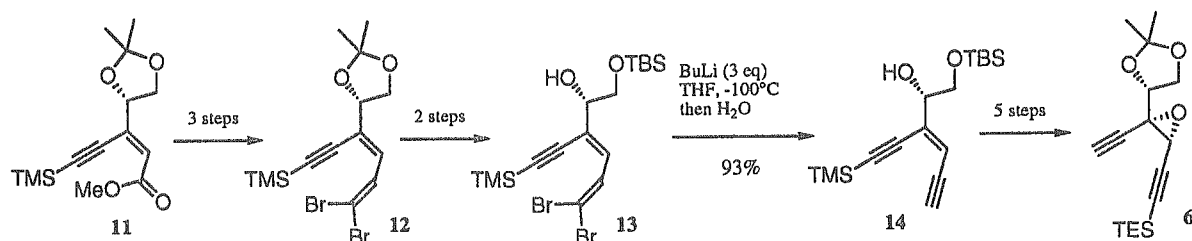
Scheme 1.



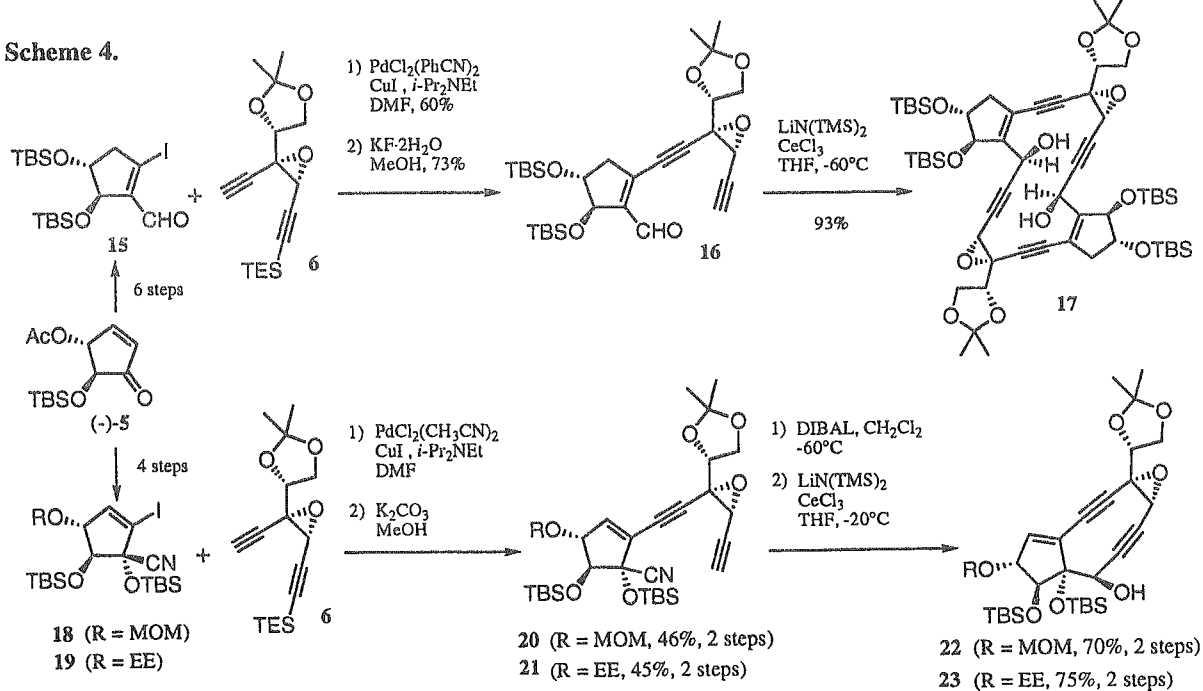
Scheme 2.



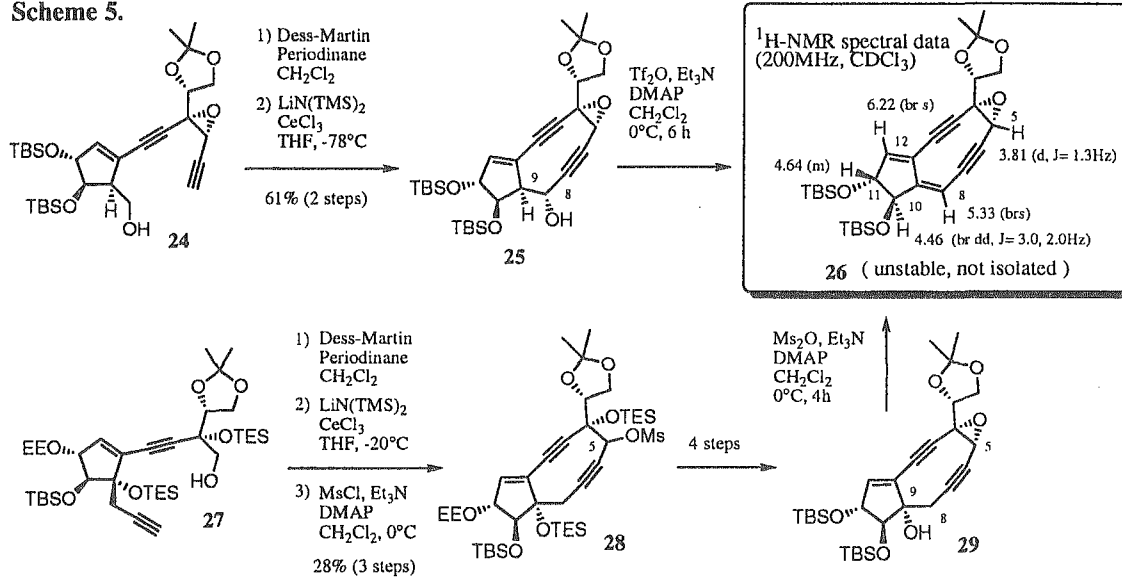
Scheme 3.



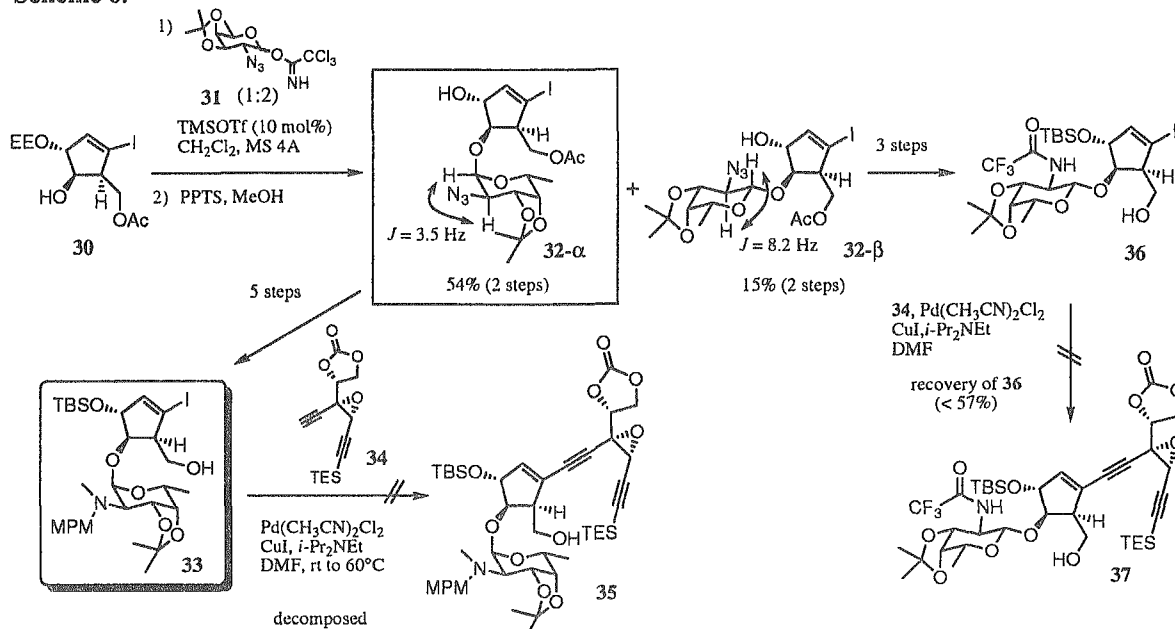
Scheme 4.



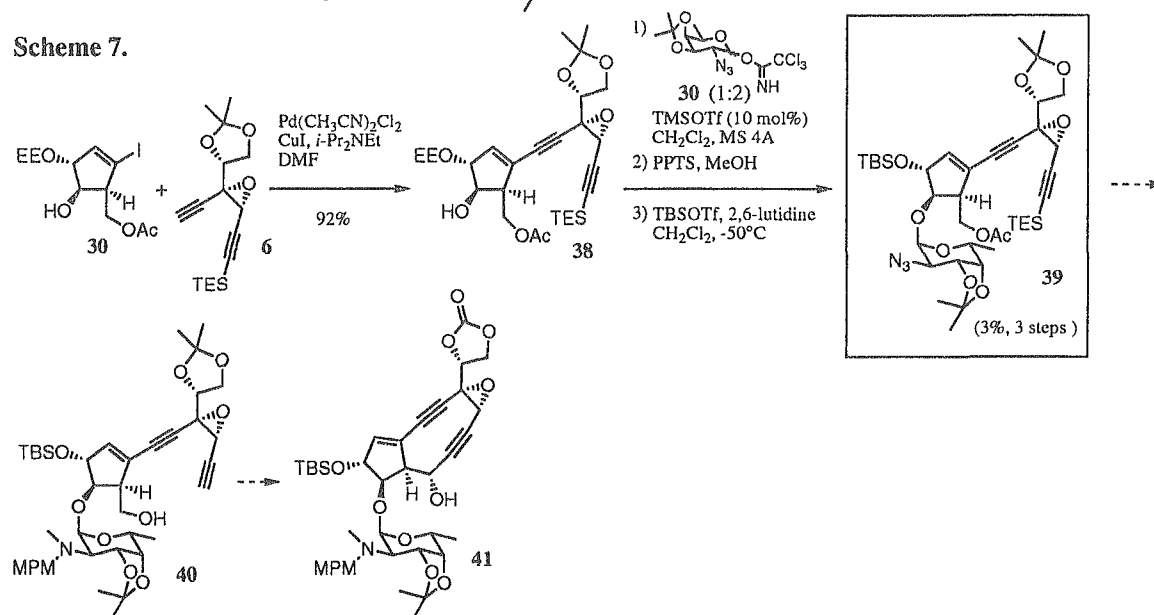
Scheme 5.



Scheme 6.



Scheme 7.



論文審査の結果の要旨

外山公二の論文は、ネオカルジノスタチンクロモフォアの合成に関する7章から構成されている。クロモプロテイン系抗腫瘍性抗生物質ネオカルジノスタチンは、クロモフォアがアポ蛋白質と会合した複合体であり、9員環ジインエポキシドコアを有する活性クロモフォアの特異な構造は、現代有機化学の合成標的として極めて挑戦的で困難な課題である。著者は、ネオカルジノスタチンクロモフォアの全合成において予想される困難な問題の全てについて解決する方法論を確立し、天然物合成化学に多大の貢献をした。

第1章では、ネオカルジノスタチンクロモフォアの構造と化学性、生物活性、その分子機構、および合成化学上の解決すべき問題について概説した。

第2章では、ネオカルジノスタチンやケダルシジンクロモフォアの重要部分構造であるトランス-4,5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オンの簡便なエナンチオ選択的合成法を開発した。

第3章では、エポキシジイン部の立体選択的大量合成法を開発した。

第4章では、エポキシビシクロ[7.3.0]ドデセンジインコアの合成を達成した。

第5章では、エポキシビシクロ[7.3.0]ドデカジエンジインコアの合成に成功した。コア部の合成においては、8,9位二重結合の導入が最も困難な問題であったが、3級アルコールの脱水反応を使って迅速に解決する手法を開発した。

第6章では、アミノ糖部を有するエポキシビシクロ[7.3.0]ドデカジエンジインコアの合成を目指し、メチルアミノ糖の立体選択的な導入法を確立した。

第7章では、ネオカルジノスタチンクロモフォア全合成上の基本的問題の解決法を全て示し、著者の研究結果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学および天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって外山公二提出の論文は、博士(理学)の学位論文として合格と認める。