

## 2-ヒドロキシ-3(2H)-フラン骨格をJBIR-108の全合成およびSpiropreussione Aの全合成研究

著者	藤原 広一
号	48
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博5号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00121668">http://hdl.handle.net/10097/00121668</a>

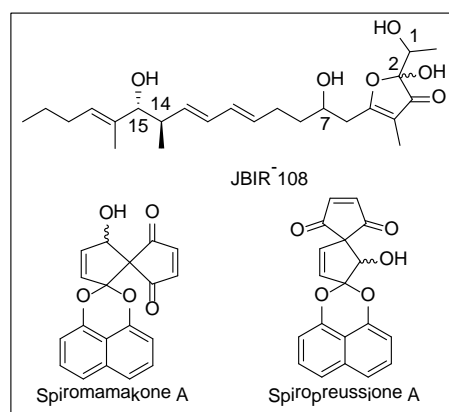
## 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格を有する JBIR-108 の全合成

### および Spiroreussione A の全合成研究

反応制御化学分野 B2YD1006 藤原 広一

本論文は「2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格を有する JBIR-108 の全合成および Spiroreussione A の全合成研究」と題し、以下の 5 章より構成されている。

第 1 章「序論」では、医薬品とその構造、特に絶対立体配置の重要性を解説し、立体選択的な有機合成はその決定法として強力な手段の一つであることを説明した。また、JBIR-108 の絶対立体配置決定および C1 位の立体化学を維持しながら合成する難しさを過去の 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格構築例と共に述べ、本論文で述べる 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格構築法の開発および JBIR-108 の全合成による絶対立体配置決定の意義を明確にした。



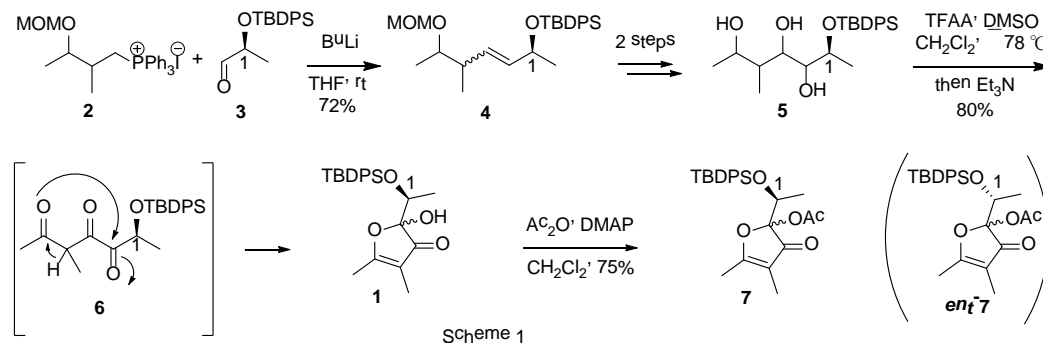
さらに、新規作用機序を有する抗がん剤の開発の重要性について述べ、spiromamakone A と spiroreussione A およびその類縁体はその候補として期待できることを示した。また、これらの化合物が有する 1,8-ナフタレンアセタール構造は通常酸性条件での構築が困難であることを述べた。さらには 1,8-ナフタレンアセタール構造構築法の必要性、および spiroreussione A の合成研究の意義と目的を明らかにしている。

第 2 章「2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格構築法の開発」では JBIR-108 の C1 位に相当する 2 級水酸基に関して、両対掌体を得ることができる 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格構築法について論じている。

2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン **1** を JBIR-108 のモデル基質として設定し、合成することにした。2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格は対応する 1,2,4-トリケトンが自発的に環化することで合成できると考えられるが、JBIR-108 において C1 位の立体化学は 1,2-ジケトンの  $\alpha$  位に存在するために、ケト・エノール互変異性により容易に消失してしまうと懸念される。このため、1,2,4-トリケトン成分を同時に発生させ、素早く環化させることで C1 位の立体化学を損なうことなく合成できると考えた。

ホスホニウム塩 **2** とアルデヒド **3** の Wittig 反応によりアルケン **4** へと導いた後に、MOM 基の除去、アルケン部位のジヒドロキシル化により 1,2,4-トリオール **5** を得た。その後、TFAA を用いた Swern 酸化条件で、3 つの水酸基を同時に酸化して 1,2,4-トリケトン **6** が自発的に環化した 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン **1** を 1:1 のジアステレオマー混合物として得ることに成功した。また、2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン **1** の水酸基をアセチル基で保護

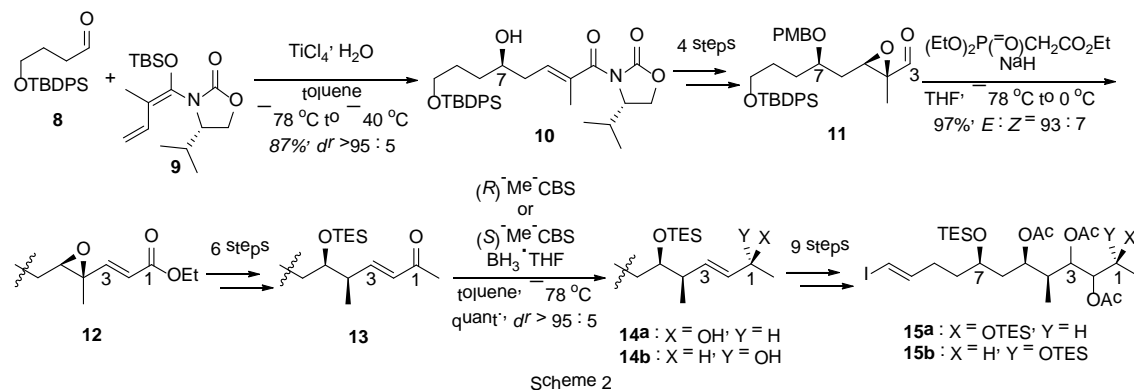
したアセタート **7** も 1:1 のジアステレオマー混合物として合成した。同様に、アルデヒド **3** のエナンチオマーを出発原料として用いることにより、アセタート **ent-7** も合成した (Scheme 1)。



JBIR-108 の C1 位に相当する 2 級水酸基の立体化学が本合成法において保持されているかを確認するために、キラル HPLC による分析を試みた。合成したアセタート **7** および **ent-7** の 4 種類の立体異性体を分離する条件を見出し、分析を行ったところ、目的の立体化学は合成過程において保持されていることが分かった。すなわち、JBIR-108 の C1 位に相当する 2 級水酸基に関して、両対掌体を得ることができる 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フランオン骨格構築法を確立することができた。

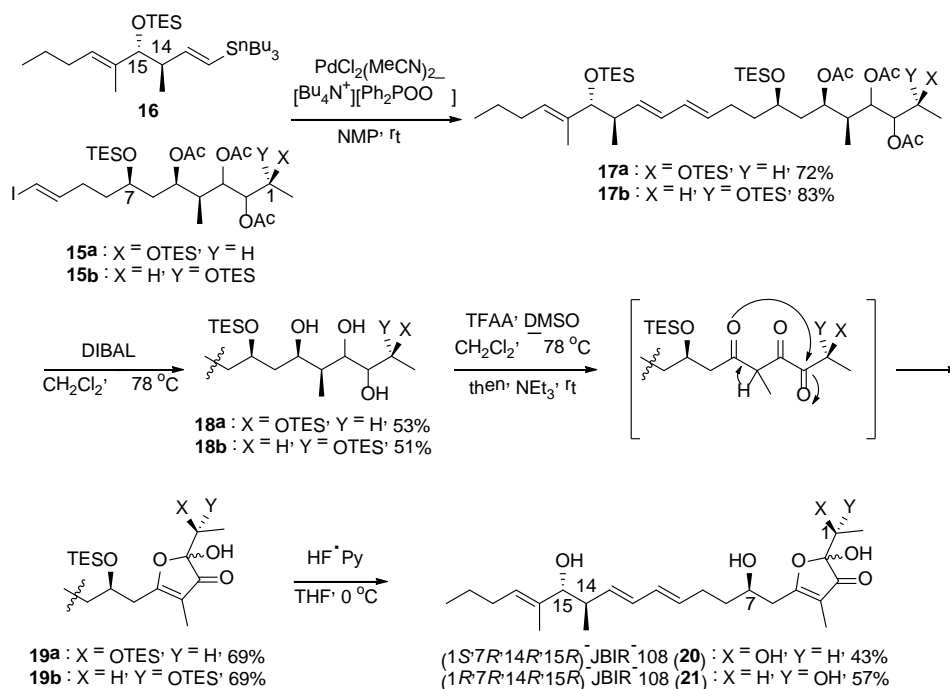
第 3 章「JBIR-108 の全合成および絶対立体配置の決定」では JBIR-108 の全合成と絶対立体配置決定の詳細について論述している。

アルデヒド **8** を用いてビニロガス向山アルドール反応を行うことで、C7 位の立体化学を構築してアルコール **10** を得た。その後、Sharpless 不斉エポキシ化反応を含む 4 工程の変換によりアルデヒド **11** へと導いた。アルデヒド **11** に対して、Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりエステル **12** へと誘導後、パラジウム触媒を用いたエポキシドの立体・位置選択的開環反応を含む 6 工程の変換によりエノン **13** を合成した。得られたエノン **13** に対して (*R*)-Me-CBS を用いる不斉還元を行うことで、C1 位の立体化学を構築してアルコール **14a** を得た。そして、アルケン部位のジヒドロキシル化、高井反応を含む 9 工程の変換によりヨウ化アルケニル **15a** を合成した (Scheme 2)。また、(*S*)-Me-CBS を用いる不斉還元を行う



ことで同様の手法によりヨウ化アルケニル **15b** についても合成した。

C14 位と C15 位の立体化学を Brown クロチル化反応を用いて構築したアルケニルスズ **16** と前述のヨウ化アルケニル **15a,b** を用いて Migita-Stille カップリングを行い、共役ジエン **17a,b** を得た。その後、アセチル基の除去、トリオール **18a,b** の酸化、続く自発的環化により 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン **19a,b** へと導いた。全ての TES 基を除去することにより、(1*S*,7*R*,14*R*,15*R*)-JBIR-108 (**20**) および (1*R*,7*R*,14*R*,15*R*)-JBIR-108 (**21**) をともに C2 位のヘミアセタールに関して 2:1 の混合物として全合成を達成した (Scheme 3)。



Scheme 3

(1*S*,7*R*,14*R*,15*R*)-JBIR-108 (**20**) および (1*R*,7*R*,14*R*,15*R*)-JBIR-108 (**21**) と天然体の JBIR-108、そして、これらの tri-(*R*)-MTPA エステル体 (Figure 1) を用いて、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR および UPLC による分析を行った。その結果、天然体の JBIR-108 は (1*S*,7*R*,14*R*,15*R*)-JBIR-108 (**20**) を主成分とする (1*R*,7*R*,14*R*,15*R*)-JBIR-108 (**21**) との 5:2 の

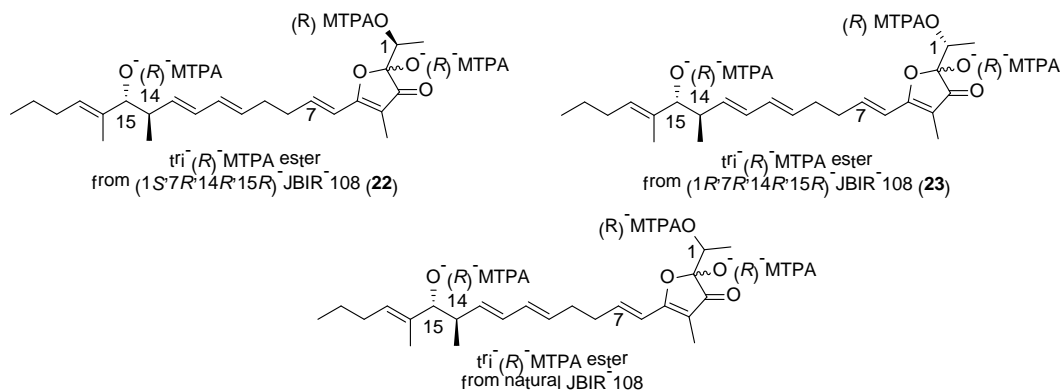
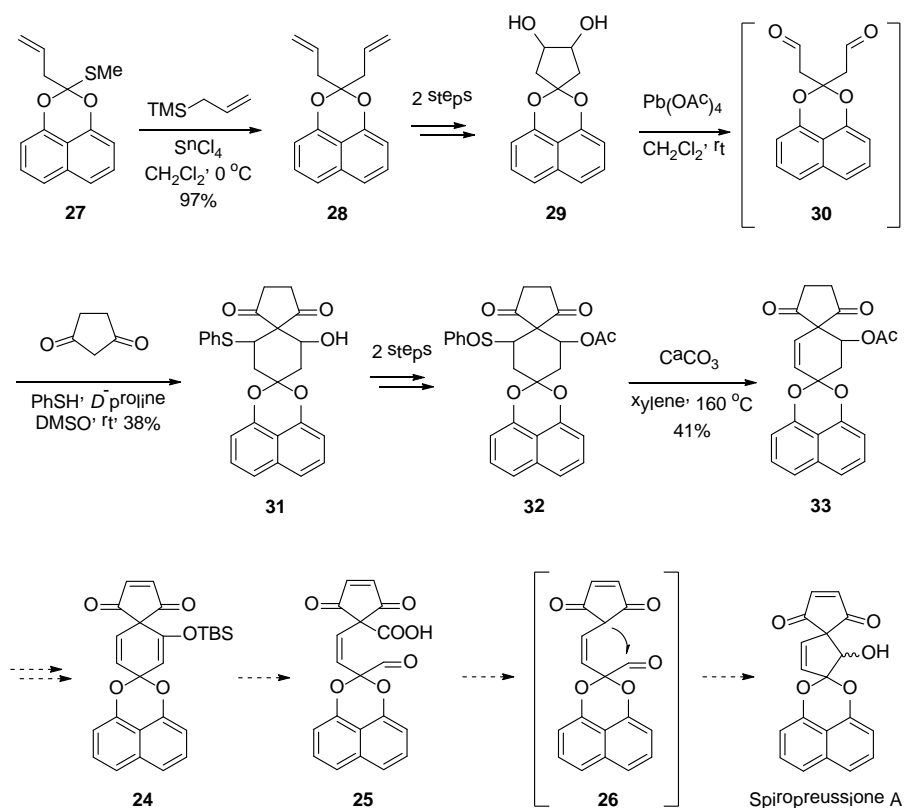


Figure 1

混合物であることを明らかにした。

第4章「Spiroreussione A の全合成研究」では通常酸性条件下では構築困難である1,8-ナフタレンアセタール構造をモノオルトチオエステルに炭素求核剤を導入して構築する方法を用いて spiroreussione A の合成に着手した。合成するにあたり、提唱されている spiomamakone A の生合成経路を模倣した。すなわち、シリルエノールエーテル **24** を酸化的に開裂した後に生じるカルボン酸 **25** を脱炭酸させることでアルデヒド **26** とし、このアルデヒド **26** が自発的に環化することで spiroreussione A を合成できると考えた。

モノオルトチオエステル **27** にアリル基を導入して 1,6-ジエン **28** を合成した。1,6-ジエン **28** を閉環メタセシス反応、続くジヒドロキシル化によりジオール **29** へ誘導した。ジオール **29** を  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  を用いてジアルデヒド **30** とした後にワンポットで Knoevenagel 縮合、続くベンゼンチオールの付加反応を行うことでアルコール **31** を合成した。そして、アルコール **31** のアセチル基での保護、得られたスルフィドを酸化することでスルホキシド **32** を得た。スルホキシド **32** をキシレン溶媒中  $160^\circ\text{C}$  でシン脱離させることでアルケン **33** を合成した (Scheme 4)。今後は得られたアルケン **33** を用いて spiroreussione A の全合成に展開できると考えている。



第5章「結論」では本論文の内容を総括した。

論文提出者 : 藤原 広一

論文審査委員 (主査) : 土井 隆行

論文題目 : 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格を有する JBIR-108 の全合成  
および Spiroreussione A の全合成研究

本論文は、天然物 JBIR-108 の全合成および spiroreussione A の合成研究についての研究成果が述べられている。

第一章「序論」では、医薬品とその構造、特に立体中心が薬理活性に与える影響について解説し、立体中心の絶対立体配置を決定することが重要であり、有機合成がその決定法の一つであることを述べている。続いて、2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格構築の実例を述べ、その骨格構築法の開発および JBIR-108 の全合成による絶対立体配置決定の意義を明確にしている。さらに、新規作用機序を有する抗がん剤の開発の重要性について述べ、spiroreussione A およびその類縁体はその候補として期待できることを示し、spiroreussione A の合成研究の意義と目的を明らかにしている。

第二章「2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格構築法の開発」では、JBIR-108 の C1 位に相当する第二級水酸基をもつ 2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格構築法の開発について論じている。すなわち 2-(1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノンが、対応する 1,2,4-トリオールを同時に酸化して得られるトリケトンの自発的環化により構築できることを明らかにしている。さらに、この反応中に JBIR-108 の C1 位に相当する立体中心が保持されることを明らかにしている。

第三章「JBIR-108 の全合成および絶対立体配置の決定」では、JBIR-108 の全合成と絶対立体配置決定の詳細について論述している。4-ヒドロキシブタナールを出発物質としてビニロガス向山アルドール反応、エノンの不斉還元、Brown 不斉クロチル化反応、および右田-Stille カップリング反応を鍵反応として合成した 1,2,4-トリオールを用い、第二章で述べた手法を用い(1*S*,7*R*,14*R*,15*R*)-JBIR-108 および(1*R*,7*R*,14*R*,15*R*)-JBIR-108 の全合成を達成している。さらに、天然物のすべての立体中心の絶対立体配置を決定し、天然物が両ジアステレオマーの混合物であることを明らかにしている。

第四章「Spiroreussione A の全合成研究」では、通常酸性条件では構築困難である 1,8-ナフタレンアセタール構造をモノチオオルトエステルに炭素求核剤を付加して構築する方法を開発した経緯について述べている。本手法により spiroreussione A に必要な炭素骨格が導入された重要な合成中間体を得ている。

結論では、本論文を総括している。

以上要するに本論文は2-(1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシ-3(2*H*)-フラノン骨格構築法を開発し、JBIR-108 の全合成を達成してその絶対立体配置を決定したことで、この手法が有機合成上有用であることを示した研究成果であり、薬学上貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として合格と認める。