

氏名（本籍）	早川 智久	（神奈川県）
学位の種類	博士（薬学）	
学位記番号	乙第120号	
学位授与年月日	平成15年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者	
学位論文の題名	テトロン酸を合成素子とした反応の開発と天然物合成への応用	
論文審査委員	主査 教授	本多 利雄
	副査 教授	河合 賢一
	副査 教授	東山 公男

論文内容の要旨

生理活性物質を合成する際、官能基導入或いは立体化学の制御を高選択的に行うことは必要不可欠であり、また効率的合成法確立のためには有用な合成素子の開発が求められている。テトロン酸は、4-オキシ- γ -ブチロラクトン構造を有し、天然物合成等に活発に利用されているブテノリドに比較すると更に酸化段階の高い等価化合物として考えられる。この特徴を利用すれば、テトロン酸は多くの酸素官能基を有する複雑な天然物合成における合成素子として有用であると思われる。著者はテトロン酸及びテトロン酸誘導体に着目し、テトロン酸のキレーション制御を基盤とするケトン、アルデヒド、イミンへの求核付加反応及びアルキル化反応を検討し、更にその応用として数種の天然物合成を行った。

1. テトロン酸ジアニオンとケトンとのアルドール反応

アルドール反応はカルボニル化合物から導かれるエノラートを、同一あるいは別のカルボニル化合物と反応させることにより、立体選択的に炭素-炭素結合を形成する有機合成化学において最も重要な反応の一つである。著者はテトロン酸とカルボニル化合物とのアルドール反応がどのように進行するかに興味を持ち、その反応機構の解明、更には本反応における位置及び立体選択性の向上を目的として、その条件検討を行った。また、テトロン酸は酸素官能基を多く有することから、アルドール反応においてはキレーション効果が期待される。そこで、本反応がキレーション制御下に進行した場合における金属の効果について検討を加えることを計画した。

テトロン酸と LDA によりジアニオンを製した後、Mg などの金属とメタル交換

し、これにカルボニル化合物をゆっくり滴下したところ、アンチ-付加体が主成績体として得られることが明らかになった。その中で $MgBr_2$ を用いた時、収率ならびに立体選択性ともに最も良好な結果を与えた。本反応におけるアンチ-選択性は、7員環キレーション遷移状態よりもよりエネルギー的に有利な6員環キレーション遷移状態を経て反応が進行したと考えられる。本反応は、ポリオール構造を有する天然物の合成法として期待できる (Fig. 1)。

2. テトロン酸誘導体とアルデヒドとのアルドール反応

テトロン酸誘導体とアルデヒドとのアルドール反応は、Pelter 等により報告されているが、その立体選択性に関する詳細な研究は行われていない。そこで、テトロン酸のエノール性水酸基を $MOMCl$ で保護したメトキシメチルテトロネートを LDA で処理することによりリチウムエノラートとし、種々のアルデヒドをゆっくり滴下した後に生成したアルドール付加体であるリチウムアルコキシドを $TMSCl$ で捕捉したところ、benzaldehyde との反応ではシン-付加体のみを与え、dihydrocinnamaldehyde についてもシン-付加体を主成績体として与えた。このシン選択性は、アルデヒドとメトキシメチルテトロネートのリチウムエノラートが7員環遷移状態をとり、より立体障害が小さい遷移状態を経由して反応が進行したためと考えられる (Fig. 2)。

続いて、本法の適応範囲を拡大し不斉導入を行うべくアルデヒドとして不斉中心を持つ (*R*)-2,3-*O*-シクロヘキシリデングリセルアルデヒドとテトロン酸誘導体とのアルドール反応を検討したところ arabino-type 付加体を主成績体として与えた。本反応において観察された立体選択性は、グリセルアルデヒドとテトロン酸誘導体のリチウムエノラートが7員環遷移状態をとり、より立体障害が小さい遷移状態を経由して反応が進行したことにより説明される (Fig. 3)。

ここで得られた生成物の立体化学は、アラビトールペンタアセテート及びリビトールペンタアセテートに導くことにより決定した (Fig. 4)。

本法の開発は、連続する水酸基を有する天然物、特にマクロライド等の化合物合成に有用な手段を提供するものである。

3. テトロン酸ジアニオンのイミンへの求核付加反応

一般に医薬品を始めとする生理活性化合物には窒素原子を含むものが多いことから、含窒素化合物の新規合成法の開発は重要であると考えられる。また、イミンはアルデヒドのカルボニル酸素が窒素に置き換えられた化合物であり、アルデヒドと

同様の選択性が期待できる。そこでアルデヒドの場合と同様にテトロン酸誘導体のイミンへの求核付加反応を試みたが、本反応においてはテトロン酸のエノール性水酸基が保護された誘導体から得られるリチウムエノラートを用いると反応は進行しなかった。

そこでテトロン酸ジアニオンのイミンへの求核付加反応を検討したところ、シン-付加体が主成績体として得られた。このシン選択性は、より安定なイス型キレーション遷移状態を経て反応が進行したためと考えられる。また、リチウムエノラートや有機リチウム化合物のイミンへの求核付加反応は、一般に収率良く進行しないことが知られているが、本反応においては収率及び選択性ともに良好な結果を与えた。更に得られた付加体は容易にアミノアルコールへと誘導でき、アルカロイド等の含窒素天然物の合成に応用できると考えられる (Fig. 5)。

4. テトロン酸のアルキル化反応

Pelter 等は、テトロン酸の C-5 位のアルキル化を 4-メトキシ-2-トリメチルシリルオキシフランを経由して行っているが、本法を改良し、より単行程でアルキル化を行うことを目的として、テトロン酸誘導体とアルキルハライドとのアルキル化について検討を行った。本反応により生成した γ -アルキルテトロネートは、接触還元反応に付す事によりシン-ジオールへの変換であることから、本反応はシン-ジオール単位を有する天然物合成に適応可能であると考えられる (Fig. 6)。

5. Sesbanimide A,B の立体選択的形式合成

Sesbanimide A,B は、1983 年にマメ科植物の *Sesbania drummonii* の種より単離された顕著な抗腫瘍作用を有するアルカロイドである。その興味ある薬理作用に加え、これらのアルカロイドは連続した不斉中心を持ち、かつ独立した 3 個のヘテロ環を有するという合成化学上極めて注目に値する骨格を持つアルカロイドである。そこで著者は、(R)-2,3-O-シクロヘキシリデングリセルアルデヒドとメトキシメチルテトロネートのリチウムエノラートとのキレーション制御求核付加反応により得られる arabino-type 付加体を出発原料とし、sesbanimide A,B の立体選択的形式合成に成功した (Fig. 7)。

6. Restricticin 及び lanomycin の立体選択的形式合成

Restricticin は、1991 年に *Penicillium* 属のカビより単離され、真菌の P-450 lanosterol 14 α -demethylase を阻害することによって顕著な抗真菌作用を示す新

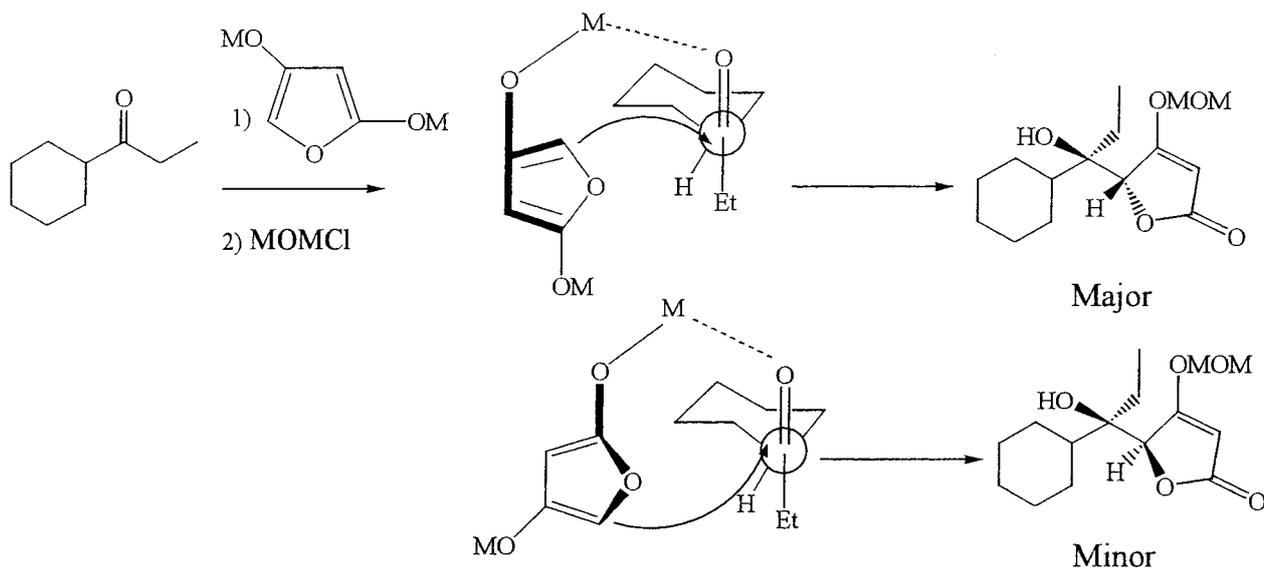
規骨格を有するポリエン系抗生物質である。この合成においては、4つの連続する不斉中心をいかに構築するかが重要である。そこで著者は、(R)-2,3-O-シクロヘキシリデングリセルアルデヒドとメトキシメチルテトロネートのリチウムエノラートとのキレーション制御求核付加反応により得られる arabino-type 付加体を出発原料とし、restricticin 及びその類縁体である lanomycin の立体選択的形式合成に成功した (Fig. 8)。

7. (±)-Pestalotin の形式合成

Pestalotin は、1972年に植物病原菌である *Pestiarotia cryptomeriaeolca* より単離構造決定されたジベレリンと類似の作用を示す化合物である。本化合物の構造上の特徴は、 α 、 β -不飽和 δ -ラクトン環を有すること及び2つの隣接する水酸基をシン型に有していることである。そこで著者は、メトキシメチルテトロネートのC-5位へのアルキル化を利用することにより(±)-pestalotin の形式合成に成功した (Fig. 9)。

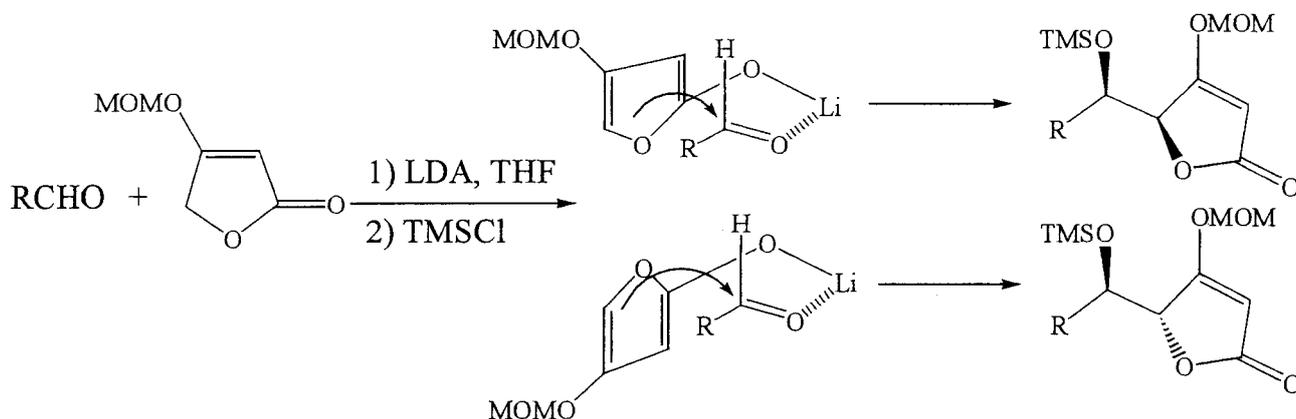
以上のように、著者はテトロネ酸のキレーション制御を基盤とする求核付加反応が位置及び立体選択的に進行することを明らかにし、またアルキル化反応が位置選択的に反応が進行することを明らかにした。更に、これらの反応を利用して得られた生成物が天然物合成における有用な合成素子となりうることを見出した。

Fig. 1



Base	Solvent	Anti : Syn	Yield (%)
LDA	THF	2.2 : 1	44
LDA	THF + HMPA	2.2 : 1	79
LDA + ZnBr ₂	THF	2.7 : 1	67
LDA + MgBr ₂	THF	6.3 : 1	81

Fig. 2



R	Syn : Anti	Yield (%)
PhCHO	>99 : <1	88
Ph(CH ₂) ₂ CHO	5.5 : 1	84

Fig. 3

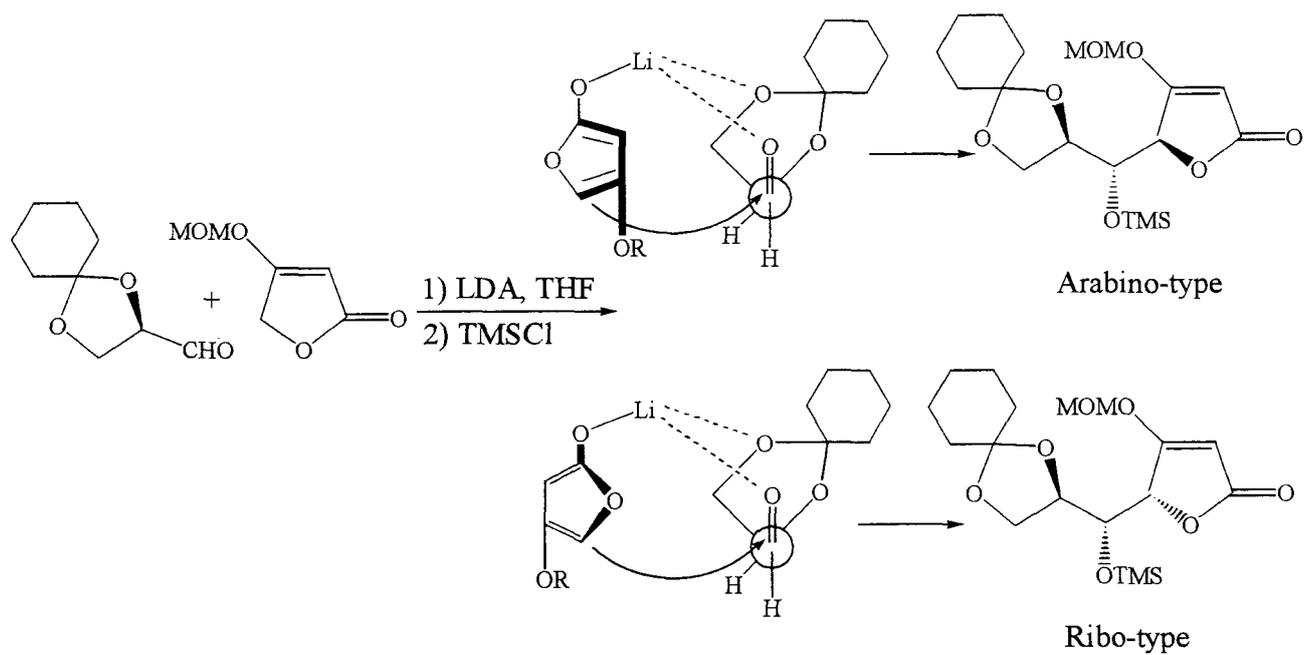


Fig. 4

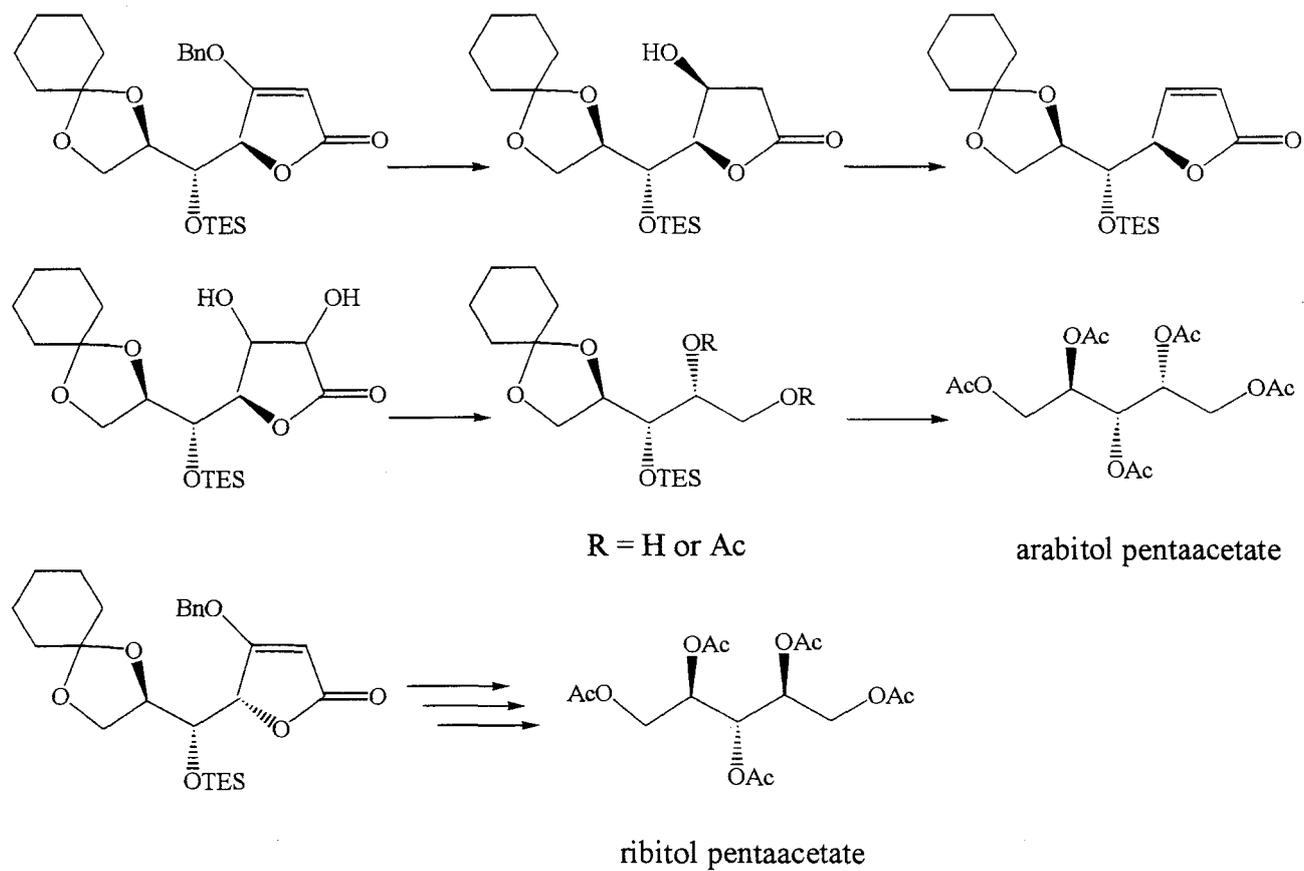
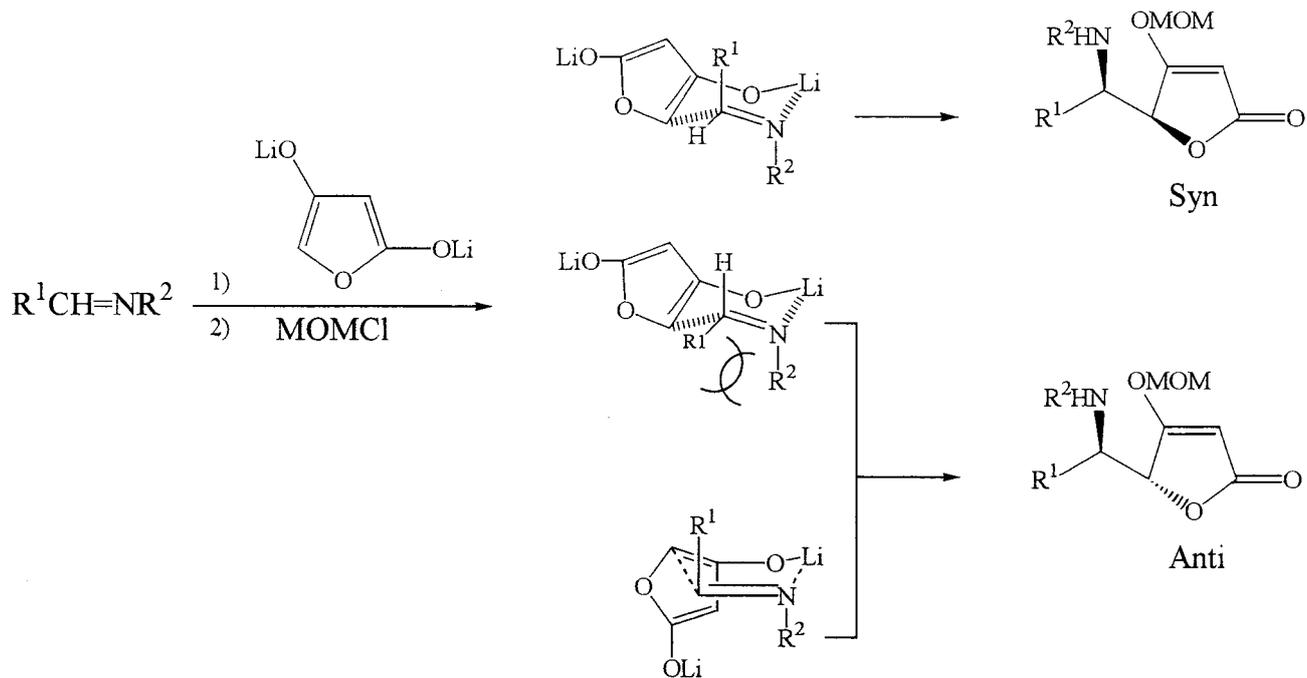


Fig. 5



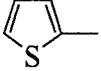
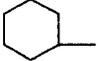
R ¹	R ²	Solvent	Syn : Anti	Yield (%)
Ph	Ph	THF	5.4 : 1	46
Ph	Ph	THF + HMPA	2.1 : 1	69
Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	THF + HMPA	3.9 : 1	98
	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	THF + HMPA	4.3 : 1	76
	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	THF + HMPA	1.3 : 1	82
	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	THF + HMPA	73.5 : 1	95
2-Phenyl-ethyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	THF + HMPA	11.2 : 1	56
Crotyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	THF + HMPA	2.0 : 1	62
<i>n</i> -Propyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	THF + HMPA	>99 : 1	70

Fig. 6

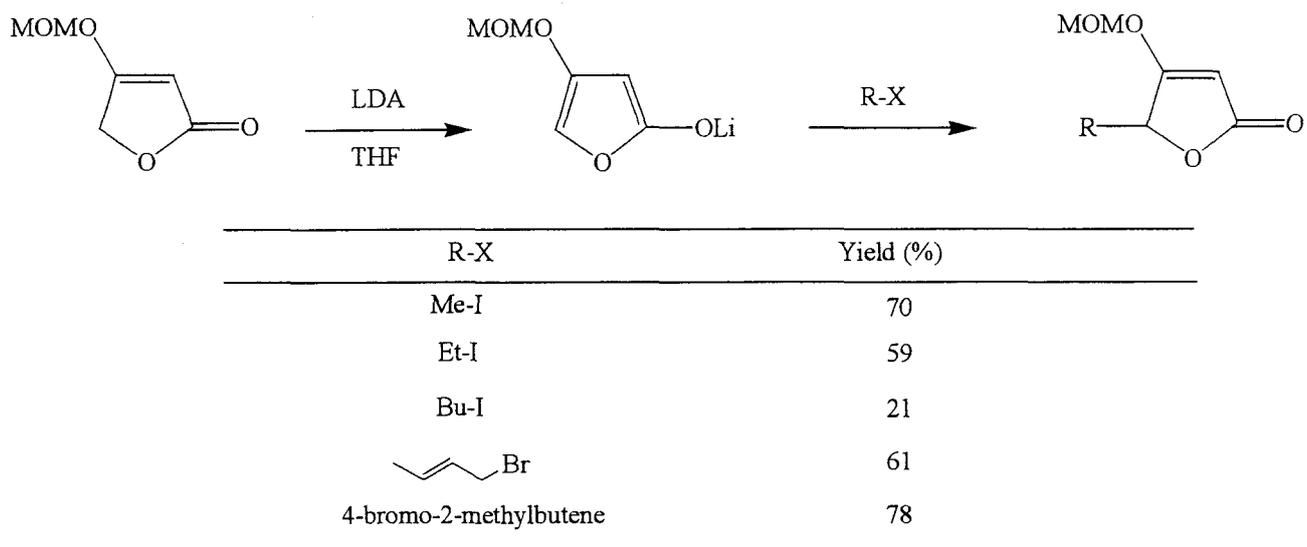
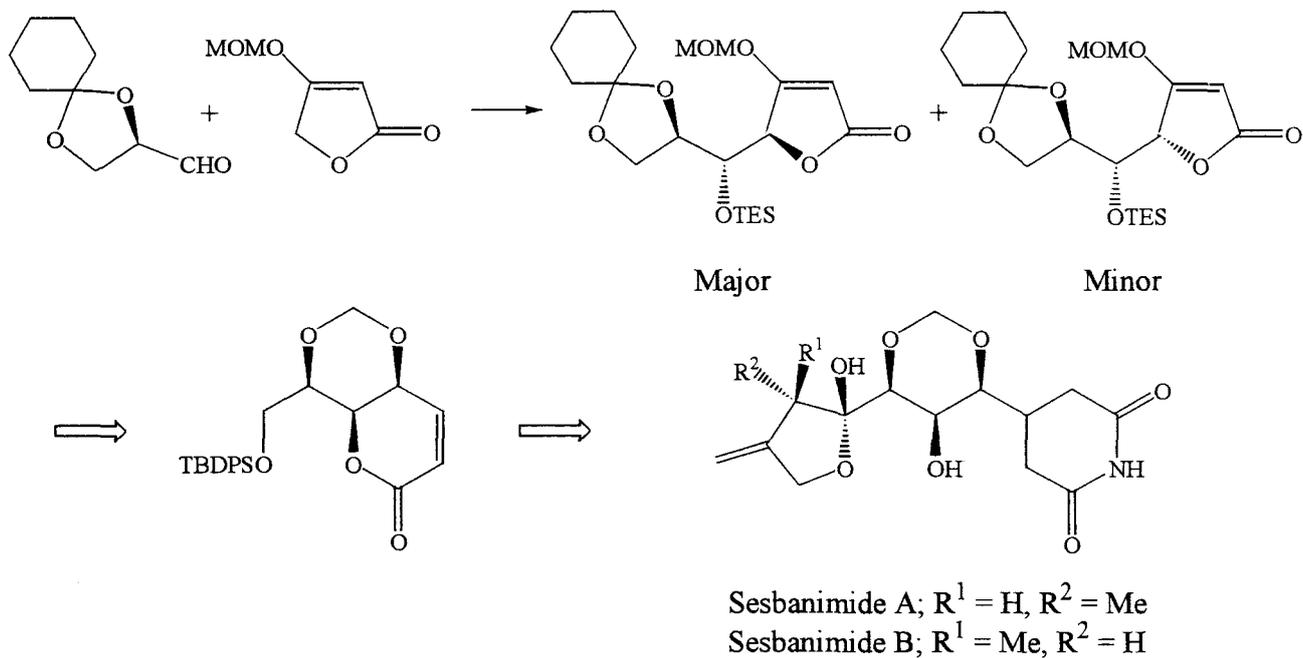


Fig. 7



論文審査の結果の要旨

有機合成化学においては、合成対象化合物を如何に効率的に合成するかということが重要な課題の一つである。特に医薬品開発を目指した場合においては、簡便な合成法の確立はとりもなおさずその化合物の幅広い供給を意味し、人類の福利厚生に多大の福音をもたらすと言っても過言ではない。効率的合成法の確立を目指す上で、新しい反応や試薬の開発さらには新規合成方法論の確立は従来不可能或いは困難とされていた化合物の合成をも可能とし、近年の有機合成において画期的な進展をもたらしたのも事実である。一方、有用合成素子の活用も効率的合成という観点からは極めて重要であり、合成素子の開発やその応用も盛んに行われている。

本論文においては、これまで天然物や生理活性化合物の合成素子として頻繁に使用されてきた γ -butenolideの酸化段階がさらに高くなったと考えられるテトロン酸(4-oxo-g-butenolide)を合成素子とし、その反応性及び立体選択性を解明し、さらに生理活性天然物合成への応用をも検討しその有用性を証明している。すなわち、テトロン酸のアルキル化反応においては位置選択的に5位で反応が進行することを見出し、また、アルデヒドやケトンのようなカルボニル化合物とのアルドール反応においては、やはり位置選択的に5位で進行すると共に、かつ立体選択的に進行することも明らかにしている。この反応を光学活性なカルボニル化合物に応用すれば多くの酸素官能基を有する合成素子が光学活性体として得られてくることも見出している。さらにカルボニル化合物の代わりにイミンを基質として用い、医薬品合成に有用な含窒素化合物の立体選択的合成法も確立している。

本研究によって得られた結果は以下のようなものである。

1) テトロン酸とカルボニル化合物とのアルドール反応

テトロン酸の5位での位置選択的反応をアルデヒドやケトン等のカルボニル化合物とのアルドール反応に発展させたところ、反応は位置及び立体選択的に進行し、望む付加体を得られることが判明した。この反応においてはキレーション制御により立体選択性が生じることも明らかにし、その反応機構の解明を行っている。また、この際グリセルアルデヒドのような光学活性化合物を用いると光学活性な付加体がやはり立体選択的に得られることも証明し、新規なキラル合成素子の開発に成功している。

2) テトロン酸とイミンの反応

医薬品を始めとする生理活性化合物には窒素原子を含む化合物が多く存在することが知られている。そこで先のカルボニル化合物との反応を含窒素等価体と考えられるイミンに適用し、望む付加体がキレーション制御下に立体選択的に生成することを見出している。さらに、このようなアルドール反応はテトロン酸ジアニオンを用いた場合とテトロン酸の4位酸素官能基を保護した誘導体では反応性が異なることを理論的に証明している。

3) 制がん性天然物セスバニミド類の形式合成

セスバニミドは多くの酸素官能基を有する複雑な骨格をした制がん作用を有する天然物である。本化合物の合成はこれまで多段階を要して達成されていたが、本論文においてはテトロン酸とグリセルアルデヒドとの立体選択的アルドール反応を利用することにより、重要中間体のキラル合成に成功している。

4) 抗真菌性天然物レストリクチシン及びラノマイシン類の合成

レストリクチシン及びラノマイシン類は顕著な抗真菌作用を有する天然物である。これらの合成においてはテトラヒドロピラン環上に存在する4つの連続する不斉中心を如何に制御するかが大きな問題であった。本論文においてはテトロン酸のキレーション制御下のアルドール反応を鍵反応とすることにより、この問題点を見事に解決し、これら天然物の効率的合成法の確立を達成している。

5) ジベレリン類似作用を有するペスタロチンの合成

ペスタロチンは δ -ラクトン環を有しかつ側鎖に水酸基をシン配置で有する化合物である。このシン配置の2つの水酸基の立体制御をテトロン酸誘導体の接触還元で制御し目的化合物の立体選択的合成に成功している。

以上のように、本論文はテトロン酸の特性に着目し、新規な炭素-炭素結合形成反応を開発すると共にその天然物合成応用にまで言及したものであり、新規性と有用性の面から博士(薬学)論文として十分に価値のあるものと判断する。