

氏名（本籍）	慶野 勝 幸	（神奈川県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	乙 第153号	
学位授与年月日	平成18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	フランを合成素子として活用する生理活性ステロイド、withanolide 及びbrassinolideの合成	
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

生理活性ステロイド類には、withanolide、brassinolide や cephalostatin 類に見られるように、母核のみならず側鎖部にも数多くの不斉炭素を有しているものが多々知られている。生理活性を発現するためには、母核や側鎖部における官能基及びその立体構造が大きく影響するため、それらをいかに効率良く、立体選択的に合成するかがステロイド類の合成においては重要な課題である。

一般に、複雑な骨格や官能基を有する化合物を効率的に合成する有力な方法として、機能的な合成素子を活用する手法があげられる。その中で著者が注目した合成素子であるフランは π 過剰系複素環であり、電子密度が高いためプロトンのような求電子試薬や酸化剤により容易に攻撃を受けてピラノンへと変換される。また、ピラノンは 1,4-ジカルボニル等価体であり、位置及び立体選択的な官能基導入が可能であり、多機能性合成素子と考えられる。著者はピラノンを経由する種々の生理活性ステロイドの高選択的合成法の開発を目的として以下のように検討を行った。

まず、著者は 20-カルボキサルデヒドから 22*S*-フリルアルコールへの立体選択的な変換を検討した。2-リチオフランによる *anti*-Cram 選択的な付加反応は困難であったので、22*R*-フリルアルコールから対応する 22*S* 体への変換を検討したところ、22-ケトン体の L-セレクトリドによる還元反応で主生成物として得られることが判明した。次いで、22*S*-フリルアルコールからピラノンを経由することで withaferin A 型側鎖の高選択的合成法を確立した。また、海産性 withanolide である minabeolide-3 の合成にも成功し、ラクトン環上に種々の置

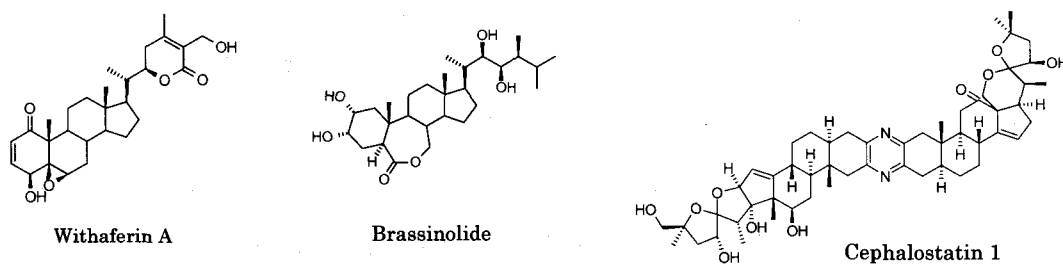
換様式を有する withanolide の合成に広く応用できる手法を確立した。

続いて著者は、植物のステロイドホルモンである brassinolide の側鎖合成法の研究を行った。Withanolide 型側鎖の合成研究において、2-リチオフランの 20-カルボキサルデヒドへの求核付加は *si* 面からの攻撃が優先することが判明したので、brassinolide の 22 位と同様の立体化学を有する 22*R*-フリルアルコールを利用する 2 つの合成経路を検討した。第 1 番目として、22*R*-フリルアルコールから得られるラクトール誘導体への立体選択的な化学修飾による合成法を確立した。すなわち、ラクトール誘導体への立体選択的な 1,4-付加反応、alkyl 化反応、還元反応を順次行うことにより、brassinolide 型側鎖の合成に成功した。第 2 番目の方法は、22*R*-フリルアルコールを(22*R*、23*R*)-23-ヒドロキシ不飽和ラクトンに誘導後、この不飽和ラクトンへの立体選択的な官能基の導入により brassinolide 型側鎖の合成法を開発しようとするものである。すなわち、22*R*-フリルアルコールを不飽和ラクトンへと誘導し、還元反応、1,4-付加反応を順次行うことにより castasterone の合成に成功した。Castasterone は既に brassinolide へと変換されており、ここに brassinolide の立体選択的合成を確立することができた。

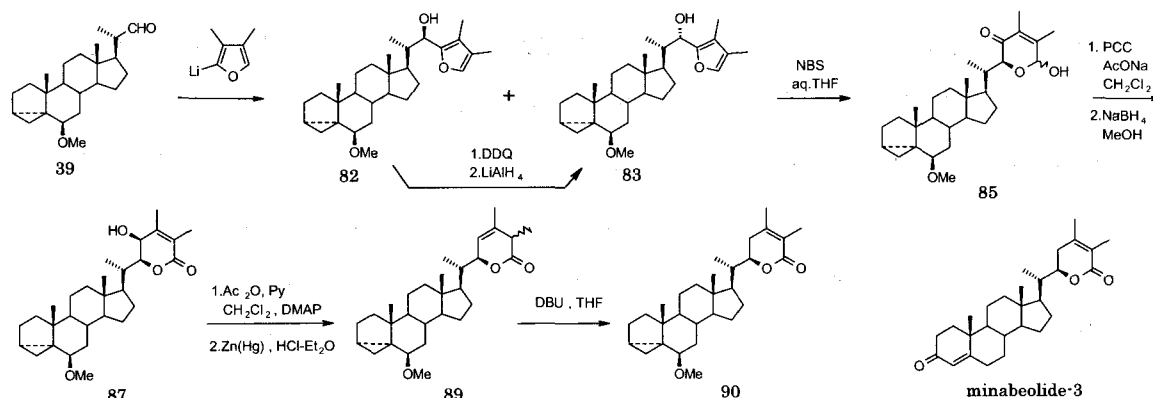
著者が開発した、フリルアルコールから誘導されるピラノール及びピラノンを経由する brassinolide 型側鎖の合成法を応用することにより、より高活性化合物探索を目的とした brassinolide 類縁体合成が可能である。著者は 25-methylcastasterone 及び 24-phenylbrassinone の合成に成功し、本合成法の有用性を証明することができた。

以上のように、著者はフランの潜在機能である 1,4-ジカルボニル化合物との等価性に着目し、これをラクトールやピラノンに誘導することにより引き出し、合成素子としてのフランの有用性を証明した。さらに、その多機能性を応用して withanolide 及び brassinolide 等の生理活性ステロイドの立体選択的合成に成功した。

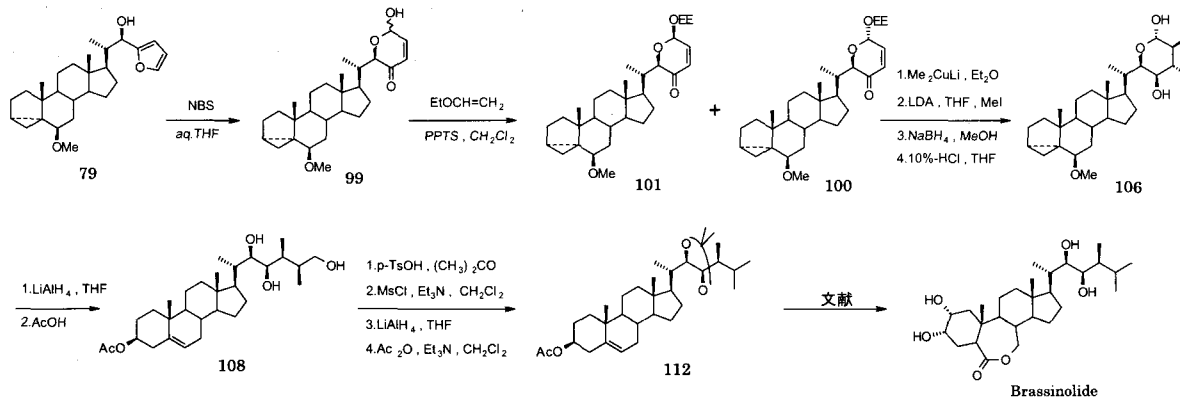
Figure1 生理活性ステロイド類



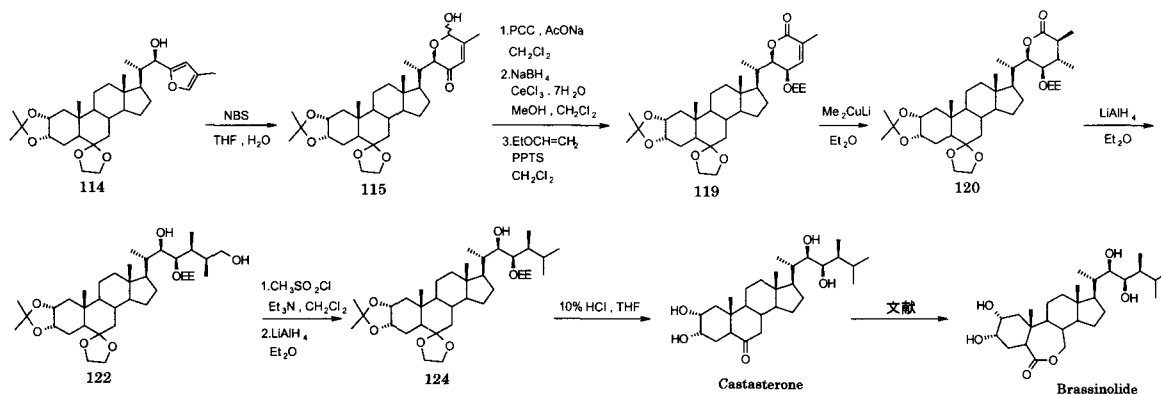
Scheme1 Withanolide 側鎖の簡易合成法の開発とその Minabeolide-3 合成への応用



Scheme2 Brassinolide側鎖の立体選択的合成法の確立とBrassinolideの形式合成



Scheme3 Brassinolide, Castasterone及びそれら誘導体の合成



論文審査の結果の要旨

生理活性ステロイド類には、withanolide、brassinolideやcephalostatin類に見られるように、母核のみならず側鎖部にも数多くの不斉炭素を有しているものが多々知られている。生理活性を発現するためには、母核や側鎖部における官能基及びその立体構造が大きく影響するため、それらをいかに効率良く、立体選択的に合成するかがステロイド類の合成においては重要な課題である。一般に、複雑な骨格や官能基を有する化合物を効率的に合成する有力な方法として、機能的な合成素子を活用する手法があげられる。

本論文において機能的な合成素子として用いたフランは π 過剰系複素環であり、電子密度が高いためプロトンのような求電子試薬や酸化剤により容易に攻撃を受けてピラノンへと変換される。また、ピラノンは1,4-ジカルボニル等価体であり、位置及び立体選択的に官能基の導入が可能な機能性分子と見なすことができる。

本論文においては20-カルボキサアルデヒドから22*R*及び22*S*-フリルアルコールの立体選択的な構築方法を見出し、22*S*-フリルアルコールからピラノンを經由することによりwithaferin A型側鎖の高選択的合成法を確立している。また、海産性withanolideであるminabeolide-3の合成にも成功し、ラクトン環上に種々の置換様式を有するwithanolideの合成に広く応用できる手法を確立している。また、22*R*-フリルアルコールから得られるラクトール誘導体への立体選択的な化学修飾によるbrassinolide型側鎖の合成法及び22*R*-フリルアルコールを(22*R*, 23*R*)-23-ヒドロキシ不飽和ラクトンに誘導後、この不飽和ラクトンへの立体選択的な官能基の導入によるbrassinolide型側鎖の合成法を確立している。さらに、本合成法を応用し、非天然型brassinolideである25-methylcastasterone及び24-phenylbrassinoneの合成に成功している。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) Withanolide ステロイド側鎖の簡易合成法の開発と minabeolide-3 の合成

Withanolideは側鎖部に δ -ラクトン環を有する高度に酸化されたergostane型ステロイドの一群であり、抗腫瘍活性や昆虫節食阻害活性を有している。本論文においては、20-カルボキサアルデヒドから22*R*及び22*S*-フリルアルコールの立体選択的な構築方法を見出している。得られた22*S*-フリルアルコールは、その後の酸化反応によりピラノンへ誘導され、さらに化学修飾を行ってwithaferin A型側鎖の高選択的合成法を確立すると共に、海産性withanolideであ

る minabeolide-3 の合成にも成功している。本合成法の確立は、ラクトン環上に種々の置換様式を有する withanolide の合成を可能とするものであり、新規医薬品の開発に重要な知見を提供するものである。

2) ラクトール誘導体を経由する brassinolide 側鎖の合成法の開発

植物ホルモン様天然物である brassinolide は側鎖に4つの連続する不斉炭素有しており、効率的な立体選択的構築法の開発が望まれている。本論文においては22*R*-フリルアルコールから得られるラクトール誘導体への立体選択的な化学修飾による合成法を確立している。すなわち、22*R*-フリルアルコールから得られるラクトール誘導体への立体選択的な1,4-付加反応、アルキル化反応、還元反応を順次行うことにより、brassinolide 型側鎖の合成に成功している。

3) ピラノン誘導体を用いる castasterone 及び brassinolide の全合成

Brassinolideあるいはその同族体を農薬として使用するためには効率的かつ大量に資料を供給する必要がある。本論文においては22*R*-フリルアルコールを(22*R*, 23*R*)-23-ヒドロキシ不飽和ラクトンに誘導し、還元反応、1,4-付加反応を順次行うことにより効率的にcastasteroneの合成を達成している。Castasteroneは既にbrassinolideへと容易に変換されており、ここにそれらの新規六対選択的合成法が確立した。

4) 非天然型 brassinosteroid の合成

より高い生理活性化合物を有するブラシノステロイドの探索を目的とした場合、非天然型 brassinolide 類縁体を合成しなくてはならない。本論文においてはフリルアルコールから誘導されるピラノール及びピラノンを経由するbrassinolide 型側鎖の合成法を応用することにより、非天然型 brassinolide である 25-methylcastasterone 及び 24-phenylbrassinone の合成を達成している。本合成法の確立は、様々な誘導体合成を可能とするものであり、耐冷・耐病・耐塩性等作用を持つ農薬の開発に繋がるものである。

以上のように本論文はフランの潜在機能を最大限に引き出し、その1,4-ジカルボニル化合物との等価性に着目し、これをラクトールやピラノンに誘導することにより、合成素子としてのフランの有用性を証明すると共に、その多機能性を活用して withanolide 及び brassinolide 等の生理活性ステロイドの立体選択的合成を確立したものであり、多くの有用な知見を提供している。研究結果の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。