

氏名(本籍)	高橋万紀	(神奈川県)
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	甲第101号	
学位授与年月日	平成17年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者	
学位論文の題名	フルフリルエーテル類のWittig転位反応を用いる生理活性天然物の合成研究	
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

炭素-炭素結合形成反応は有機化学において基本的な反応であるとともに最も重要な反応のひとつであり、種々の反応が開発され、天然物合成に大きな寄与を果たしている。生理活性を有する天然物の合成においては、その中間体が、天然化合物に勝る薬理作用を示す可能性も秘めている。そのことから天然物の合成は、医薬品の開発において有用な化合物の供給源となりうるものと期待されている。このような観点から天然物の合成においては、必要に応じて立体化学並びに幾何異性を制御することは重要な課題の一つといえる。

本多らは、フルフリルメチルエーテル類を Wittig 転位反応に付すことにより効率的に 2-フランメタノール誘導体が得られる事を見出している。本反応の特徴は、塩基処理による脱プロトン化がフランに隣接する位置で起こり、対応するオキシカルボアニオンが立体選択的に [2,3] 転位する点である。

そこで著者は、本法を用いて生理活性ステロイド側鎖の立体選択的構築法の確立を目的として検討することとした。著者はまず、17(20)-エチリデン-16-フルフリルオキシステロイド **1-4** の Wittig 転位反応を鍵反応として天然型及び非天然型の 22-ヒドロキシステロイド **5-8** の新規構築法を見出した (Scheme 1)。すなわち、17*E*-17(20)-エチリデン-16 $\alpha$ -フルフリルオキシステロイド **1** を Wittig 転位反応に付すと、予想通り転位反応は立体選択的に進行し、(20*S*,22*R*) の立体配置を有するステロイド **5** を与えた。フリルカルビノール **5** は、脱皮ホルモンである ecdysone や抗腫瘍活性を有する withanolide の重要中間体と言える。一方、17*Z*,16 $\beta$ -体である **2** の Wittig 転位反応では、(20*S*,22*S*) のステロイド **6** が生成した。フリルカルビノール **6** は植物成長ホ

ルモンである brassinolide の合成に利用できるものと考えられる。本法は、容易に汎用性の高い 22-フルフリル-22-ヒドロキシステロイド類が得られることが特徴といえる (Fig. 1)。近年、OSW-1 や cephalostatin などに代表される抗腫瘍活性ステロイドの合成研究において汎用性の高い中間体として 16-dehydro-22-oxygenated steroid の重要性が示されていることから、今後 OSW-1 や cephalostatin の合成研究にも応用できるものと考えられる。

次に著者は、環状フルフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位反応を鍵反応として kallolide A や pinnatin A の 2 位と 3 位に相当する *anti*- 及び *syn*- $\beta$ -イソプロペニルアルコール単位のジアステレオ選択的合成法を検討することとした。Kallolide A は pseudopterane 類であり、抗炎症作用を示す。最近単離された gersolane 型ジテルペンである pinnatin A は、顕著な細胞毒性を示すことが明らかになった。これらの化合物に共通する構造上の特徴として  $\gamma$ -ブテノリド部位及び C 2 位と 3 位に  $\beta$ -isopropenyl alcohol を有する 12-14 員環の  $\alpha, \alpha'$ -二置換  $\beta$ -methylyfuran 骨格が挙げられる。著者はモデル化合物である環状フルフリルエーテルの幾何異性を制御することによって、ホモアリルアルコール単位の立体化学を制御に成功した。すなわち、(*E*)-環状フルフリルエーテル **E-9** を *sec*-ブチルリチウムで処理すると *anti*-ホモアリルアルコール **anti-10** を主成績体 (90 de%) として得られた。一方、(*Z*)-環状フルフリルエーテル **Z-9** を同じく *sec*-ブチルリチウムで処理すると *syn*-ホモアリルアルコール **syn-10** を主成績体 (90 %de) として得ることができた。本法は、環状フルフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位を用いる furanocembrane や pseudopterane 等の合成研究として初めての例となる。さらに不斉 [2,3] Wittig 転位反応を検討した。*tert*-ブチルリチウムとキラル配位子を組み合わせることで低収率ながら (*E*)-環状フルフリルエーテル **E-9** からは中程度 (61 %ee)、(*Z*)-環状フルフリルエーテル **Z-9** からは良好 (93 %ee) な不斉収率が観察された。

Lophotoxin や bipinnatin は lophotoxin 類に属し、自律神経節のニコチン性アセチルコリン神経伝達系を阻害することで麻痺や仮死を引き起こすことが知られている。lophotoxin、bipinnatin、pinnatin A などの全合成は多くの研究が行われているが、複雑な構造であるだけでなく不安定なために未だ達成されていない。そこで著者は、環状フルフリルエーテルの Wittig 転位反応で得られた知見を基に、顕著な生理活性作用がある lophotoxin と構造的に類似していることからフラノセンブランである bipinnatin J の合成を検討すること

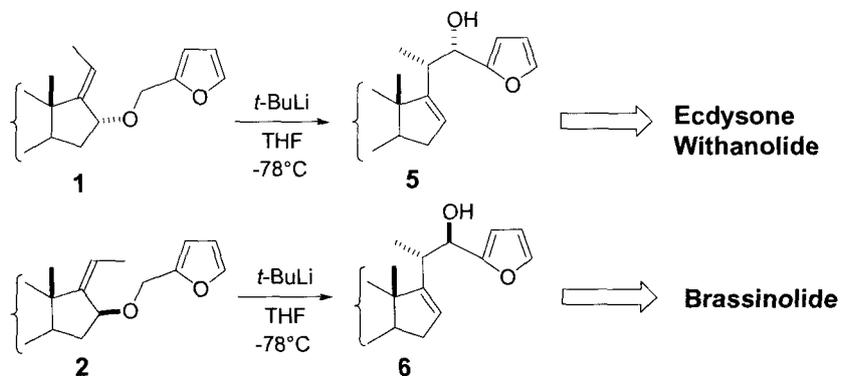
にした。

D-グリセルアルデヒドから誘導したビニルスズ **11** とブロモフラン **12** との Stille カップリング反応を用いることにより三置換フラン **13** へと変換し、bipinnatin J の中間体である環化前駆体である化合物 **14** の合成に成功した。一方、モデル化合物であるアレニルアルコール **15** から  $\gamma$ -ブテノライド **16** への変換も行った。今後、環化反応を行った後、Wittig 転位に付し、最後にルテニウム触媒による環化カルボニル化反応により bipinnatin J の合成研究を行う予定である。

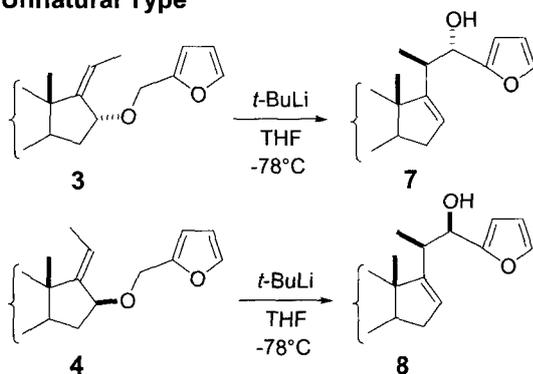
以上のように、著者は鎖状並びに環状フルフリルエーテルの Wittig 転位反応を生理活性ステロイド側鎖並びに環状フラノジテルペン類の立体選択的構築に応用し、達成することができた。フリル基を安定化基とする Wittig 転位反応は対応するベンジルエーテル類に類似しており、中程度の立体選択性を有する。著者は、環状フルフリルエーテル類の Wittig 転位反応に応用することで高いジアステレオ選択性の発現に成功した。ここで得られたフリルカルビノールは機能性合成素子であることから、多くの天然物や有用物質の合成できるものだと考えられる。

# Studies on Wittig rearrangement of furfuryl ethers in steroidal side chain synthesis

## Natural Type



## Unnatural Type



Scheme 1

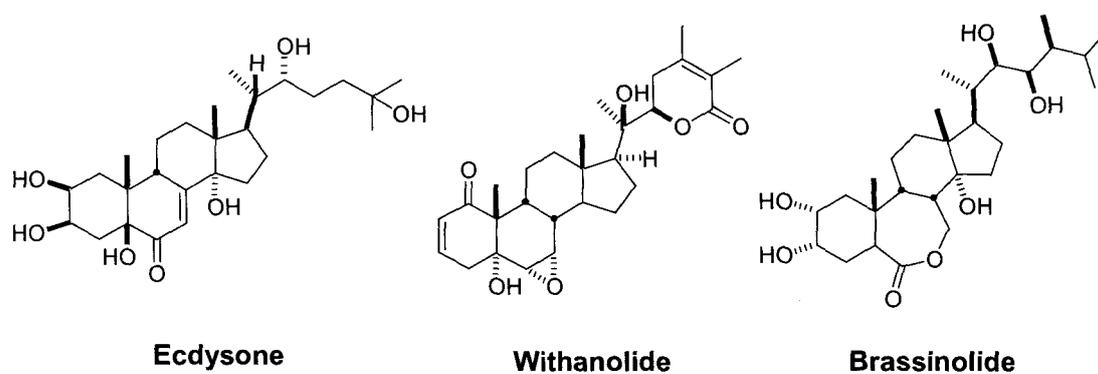


Fig. 1

[2,3] Wittig rearrangement of cyclic furfuryl ethers

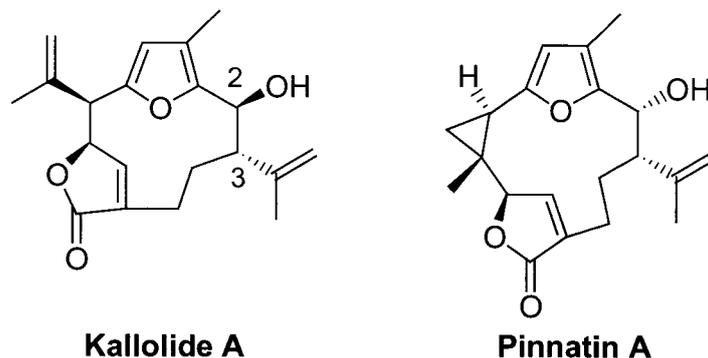
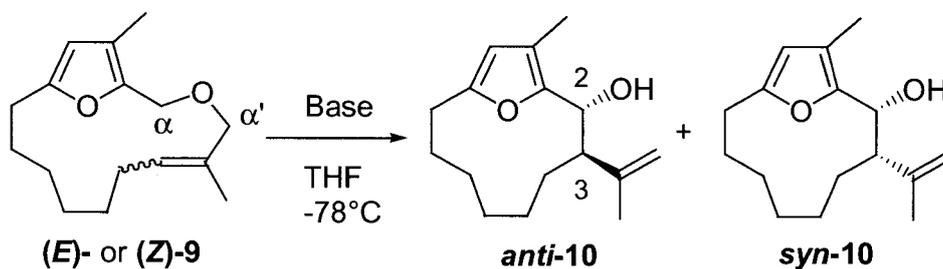


Fig.2



Entry	Substrate	Base <sup>a</sup>	Yield (%)	Ratio of <i>anti</i> - and <i>syn</i> -10	
1 <sup>b</sup>	<b>(E)-9</b>	<i>n</i> -BuLi	52	89	11
2		<i>s</i> -BuLi	75	95	5
3		<i>t</i> -BuLi	73	92	8
4 <sup>b</sup>		LDA	70	78	22
5 <sup>b</sup>	<b>(Z)-9<sup>c</sup></b>	<i>n</i> -BuLi	77	4	96
6		<i>s</i> -BuLi	84	5	95
7		<i>t</i> -BuLi	80	8	92

<sup>a</sup> *n*-BuLi (10 equiv), *s*-BuLi (3 equiv), *t*-BuLi (6.6 equiv), and LDA (10 equiv) were employed except as noted. <sup>b</sup> T(°C):-78 to 0. <sup>c</sup> 91% Z.

Scheme 2

# Synthetic studies toward furanocembrane, bipinnatin J

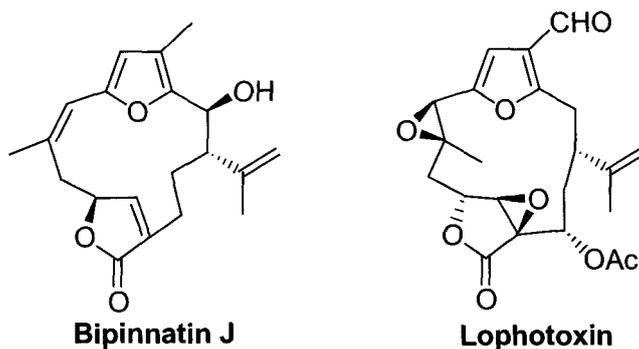
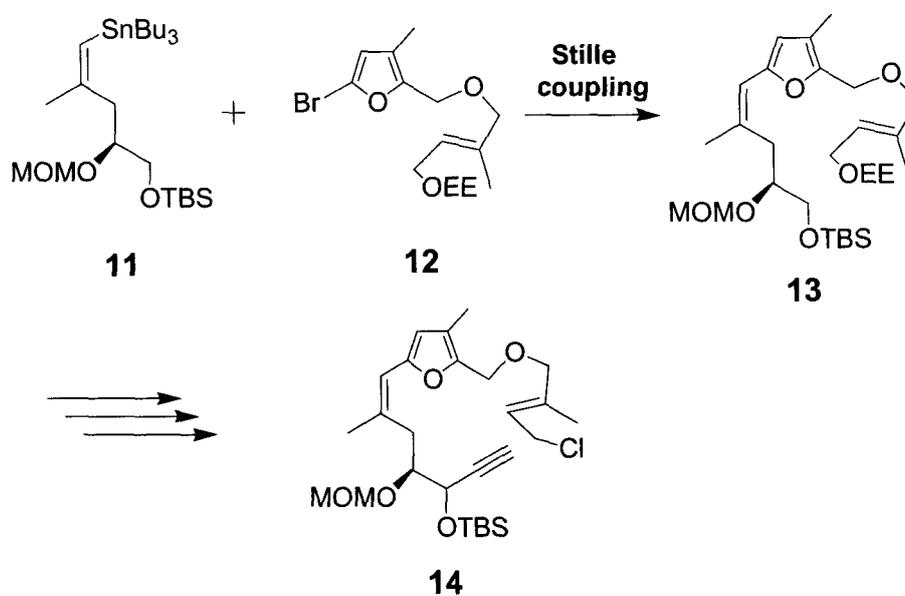
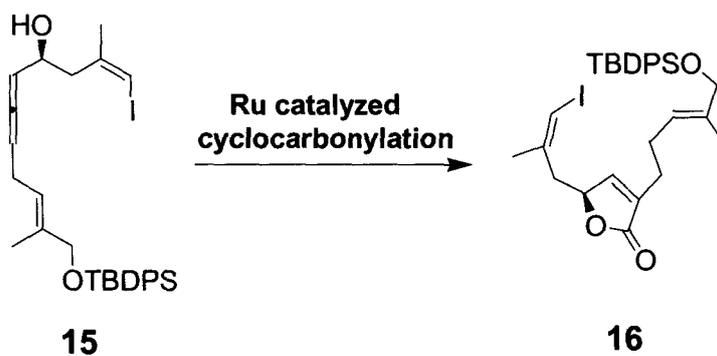


Fig. 3



Scheme 3



Scheme 4

## 論文審査の結果の要旨

複雑な構造を持ち多くの不斉炭素を有する天然物や生理活性化合物の合成において、種々の官能基の導入とともに立体化学の制御を行うことは重要な課題である。このような観点から様々な立体特異的な反応が数多く開発され、さらにそれらの反応が天然物や有用物質等の合成に応用され、着実な成果が挙げられている。

Wittig 転位は 1942 年に Wittig と Lohmann により報告されたベンジルエーテル系での転位反応であるが、当初この反応の生成物が [1,2] 転位成績体であったためあまり注目はされなかった。その後、1966 年に Schollkopf と Makisumi 等はそれぞれアリルエーテル系を用いることで反応が [2,3] シグマトロピーで進行することを見出した。現在、Wittig 転位の一般的な定義は、オキシカルボアニオンの [2,3] シグマトロピーを指すものである。1960 年代以降、アリルベンジル系を用いた詳細な反応機構の研究が推し進められた。1980 年頃に Still と中井等はそれぞれ高立体選択的な Wittig 転位反応の開発に成功し、本転位反応の有機合成化学面での有用性を明らかにした。このように有機合成化学上での有用性が示された 1980 年代以降、Wittig 反応を用いる有機合成反応の開発は目覚しく進展し、様々なタイプの Wittig 反応が見出された。現在では、オキシカルボアニオンの安定化基としてアリール、アルケニル、アルキニル、カルボニル、ニトリル等が知られており、きわめてバラエティーに富んだシグマトロピーの一つといえる。

本論文においては安定化基としてフランを有するフルフリルエーテル系の Wittig 転位反応を鍵反応に用いることにより、生理活性ステロイドの側鎖部分の立体選択的構築法並びに環状フラノジテルペンである bipinnatin J, pinnatin A 等の 2,3 位に見られる *syn*- 及び *anti*- ホモアリルアルコール単位の高立体選択的合成法の開発に成功している。さらに、モデル実験での知見を基に bipinnatin J のキラル合成を検討し、重要中間体である三置換フランの立体選択的合成に成功している。

本論文はフルフリルエーテル系の Wittig 転位反応を生理活性天然物の鎖状並びに環状系に応用するものであり、本研究によって得られた結果は以下のようである。

### 1. 生理活性ステロイド側鎖の立体選択的合成

自然界には ecdysone, withanolide, brassinolide 等の生理活性ステロイドが知られている。これらはステロイド母核のみならず側鎖部にも多くの酸素官能基を有

している。多くの生理活性ステロイドは22位に水酸基を有していることから、20位と22位の立体化学の制御が課題となる。最近では、海洋天然物からは20位に従来とは逆の立体配置を有するものも報告されている。本研究においては、20位と22位の立体異性体の選択的な合成法の確立を目的として、17(20)-ethylidene-16-furfuryloxymethyl steroid の Wittig 転位反応により、4種の 22-hydroxy-22-furyl steroid の合成に成功している。

## 2. 環状フラノジテルペン類の $\beta$ -イソプロペニル単位の立体選択的合成

海産性フラノジテルペンである kallolide A, pinnatin A, bipinnatin J 等は顕著な生理作用を有するとともに、構造的にも  $\beta$ -イソプロペニル及び  $\gamma$ -ブテノライドを持つ環状フラン誘導体であることから興味をもたれている。これまでに数種の furanocembrane 類と pseudopterane 類の天然物が合成されているが、bipinnatin J, pinnatin A 等は未だ合成されていない。本研究においては、これら環状フラノジテルペン類における  $\beta$ -イソプロペニル単位の立体選択的合成法の確立を目的として、(E)- 及び (Z)- の環状フルフリルエーテルの Wittig 転位反応により、*anti*- 及び *syn*-ホモアリアルアルコール単位の合成に成功している。さらに、その不斉反応も検討し、化学収率に改善の余地はあるものの、中程度から良好な不斉収率が得られている。

## 3. フラノセンプランである bipinnatin J の合成研究

上記で得られた知見を基に、bipinnatin J のキラル合成を検討したところ、重要中間体である三置換フラン誘導体の合成に成功している。また、 $\gamma$ -ブテノライドの簡易合成法の開発にも成功している。

以上のように本論文は、フルフリルエーテル類の Wittig 転位反応を利用することで生理活性ステロイドの側鎖部分及び環状フラノジテルペン類での  $\beta$ -イソプロペニル単位の立体選択的合成法の確立を行うとともに、さらにその応用として天然物合成研究も行ったものであり、新規性と重要性の面から博士(薬学)論文として十分に価値のあるものと判断する。