

氏名（本籍）	松尾宗一郎	（千葉県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	甲第125号	
学位授与年月日	平成20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	Wittig 転位反応を用いた抗腫瘍活性サポニン OSW-1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

OSW-1 はユリ科の多年性植物 *Ornithogalum Saundersiae* から単離された強力な抗腫瘍活性サポニンである。OSW-1(1) (Fig. 1) は、既存の抗腫瘍薬よりも 10~100 倍の細胞増殖抑制作用を示すと共に、*in vitro* において副作用の発現が正常細胞と比較して 10~100 倍以上の開きがあった。OSW-1 はその構造上の新規性と顕著な細胞毒性を有することから、合成研究も活発に展開され現在までに数例の全合成と共に多くの誘導体合成が行われている。

著者は、チオフエンメチルエーテル類の [2,3]Wittig 転位反応を用いる新規な OSW-1 の合成を計画した。鍵反応となる [2,3]Wittig 転位は、Claisen 転位と同様のシグマトロピー転位の一種であり、そのオレフィンの幾何異性がそのまま生成物に反映されることから、合成化学的に非常に有用な反応である。

著者はまず、アリルチオフエンメチルエーテル類の Wittig 転位を検討した。種々のチオフエンメチルエーテル類にいくつかの塩基を用いて処理したところ、塩基としては *t*-BuLi が最も適していた。すなわち、チオフエンのベンジル位に相当する  $\alpha$  位で優先的に脱プロトン化が起こり、さらに [2,3]転位が優先して起こることが明らかとなった (Scheme 1)。また、アリル位に相当する  $\alpha'$  位の脱プロトン化には *s*-BuLi がもっとも適している事が判明した。

以上の結果を基に OSW-1 の合成を開始した。まずモデル実験として、既知のアリルアルコールと 2-ブロモメチル-4-メチルチオフエンとのエーテル化により 16 $\alpha$ -チオフエンメチルオキシステロイド 2 を調製した。化合物 2 を *t*-BuLi で処理すると、予想通り [2,3]Wittig 転位が優先して進行し、中程度の

収率ながら[2,3]転位成績体 3 が得られた(Scheme 2)。

なお、22 位での立体選択性は  $\alpha:\beta \approx 3:1$  であった。これらのジアステレオマーの絶対配置は、新 Mosher 法で決定した。

モデル実験で良好な知見を得られたので、OSW-1 の全合成に取り掛かった。先と同様に既知のアリルアルコール 4 のエーテル化でチオフエンメチルオキシステロイド 5 とした。モデル実験と同様に *t*-BuLi を用いて[2,3] Wittig 転位反応に付すと、アルコール 6 を収率 58.6 %、 $\alpha:\beta \approx 3:1$  で得た。アルコール 6 を Dess-Martin 酸化に付し、ケトン 7 を得、さらに OsO<sub>4</sub> による 16、17 位のジオール化を行い *cis*-ジオール 8 へと変換した(Scheme 3)。

更に、Swern 酸化、NaBH<sub>4</sub> による還元を行うことでアグリコンである *trans*-ジオール 9 を得た。この時ヘミケタール体はほとんど存在しなかった。次いで、文献既知の方法で得られたトリクロロアセトイミデート 10 を用いて *trans*-ジオール 9 のグリコシル化を行い、糖ステロイド 11 を合成した。その後、保護基を除去して thiophene-OSW-1(12)を合成し、続いて OSW-1(1)の合成にも成功した。(Scheme 4)

続いて著者は、thiazole-OSW-1 (18) の合成に着手した(Scheme 5)。アリルアルコール 4 と 2-ブロモメチルチアゾールを先のチオフエンメチルエーテル 5 合成と同様の条件下で反応したところ、ワンポットでエーテル化-Wittig 転位が進行し、(20*S*)-22-ヒドロキシステロイド 12 が得られた。続いて 22 位の酸化を行い、ケトン 13 とした後、OsO<sub>4</sub> によるジオール化を行い、*cis*-ジオール 14 を得た。種々の官能基変換を行うことにより *trans*-ジオール 15 を得た。アグリコン 15 とトリクロロアセトイミデート 10 とのグリコシルは進行しなかった。そこで、フェニルスルフィド 16 を用いてグリコシル化を行い、糖ステロイド 17 を得た。現在、糖ステロイド 17 の脱保護及び選択的酸化の検討中であり、thiazole-OSW-1 (18) の合成を達成する予定である。

以上のように、チオフエンとチアゾイルメチルエーテル類の Wittig 転位反応をステロイドサポニンである OSW-1 の合成に応用し、その効率的な全合成並びに数種の新規誘導体合成にも成功した。本合成戦略はこれまでとは全く異なる新規 OSW-1 誘導体合成に有用である。

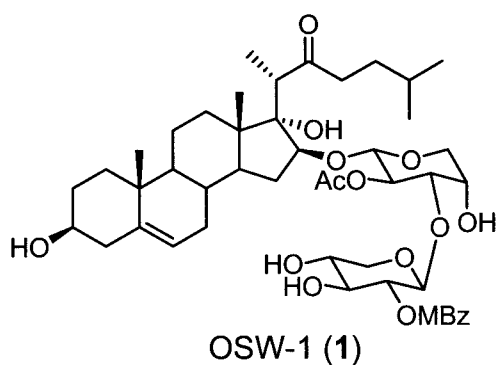
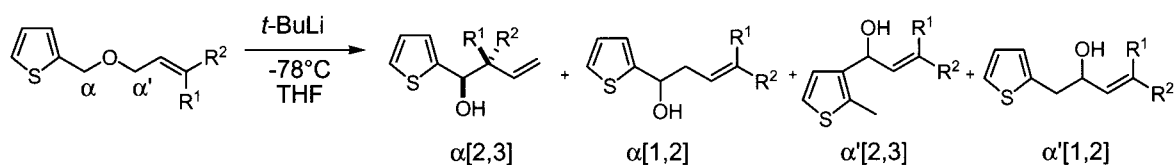


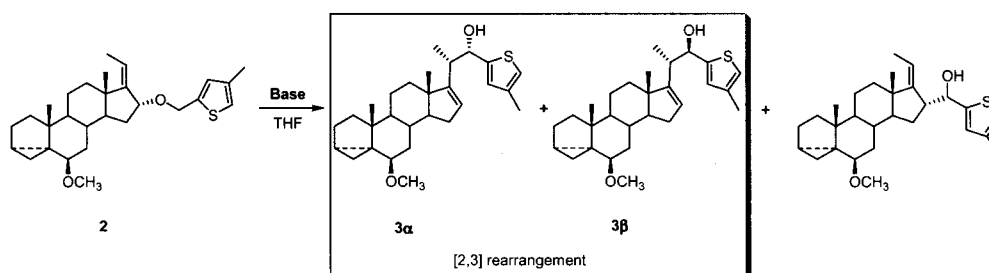
Fig. 1



Entry	Substrate	Yield (%)	Product Distribution (%)			
1	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	84	44	-	25	31
2	R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	88	68 (47 : 53) <sup>a</sup>	-	10	22
3	R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H	82	52(100 : 0) <sup>a</sup>	10	8	30
4	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	82	76	4	-	20

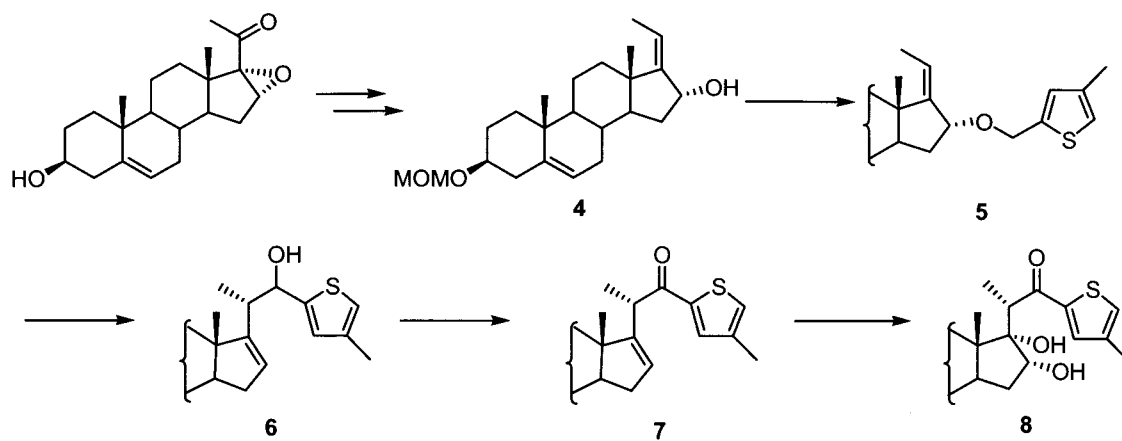
<sup>a</sup> In parentheses; the ratio of the *syn* to the *anti* product.

Scheme 1

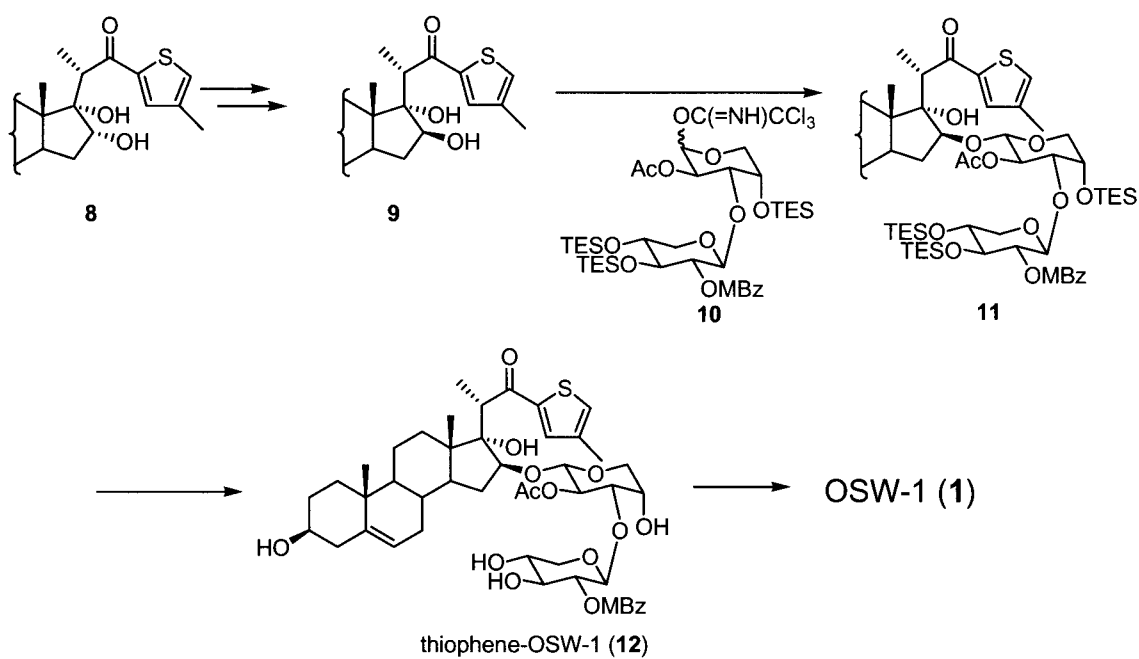


base	temp. (°C)	conc. (M)	conv. y. (%)	[2,3] 3 α : 3 β : [1,2]
<i>n</i> -BuLi (10 eq)	-78 to 0	0.1	97	23 : 24 : 54
<i>s</i> -BuLi (3 eq)	-78	0.1	62	19 : 34 : 47
<i>t</i> -BuLi (5 eq)	-78	0.1	90	40 : 18 : 42
<i>t</i> -BuLi (5 eq)	-78	0.05	83	39 : 27 : 33
<i>t</i> -BuLi (5 eq)	-78	0.2	87	39 : 18 : 43

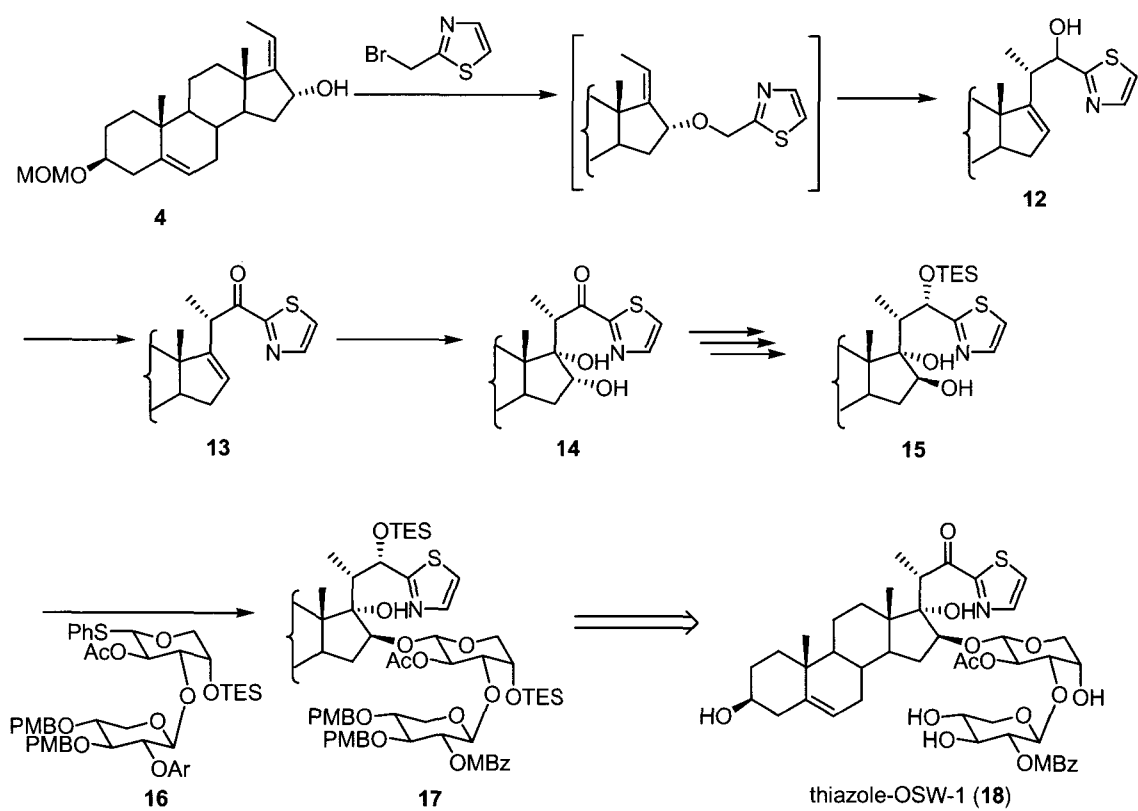
Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4



Scheme 5

## 論文審査の結果の要旨

OSW-1[3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ -trihydroxy-cholest-5-en-22-one 16-*O*-4-*O*-methoxy-benzoyl- $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)-2-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-arabinopyranoside]は、1992年、指田らによって単離されたコレスタングリコシドで、その抗がん活性は *in vitro* において既存の抗腫瘍薬の10~100倍に達し、適応の少ないすい臓がんに対しても著効を示すという報告がなされている。また、細胞内カルシウム濃度を上昇させることでアポトーシスを誘導するという新しいメカニズムで抗がん活性を発揮することから、新しい抗がん薬としての期待の大きい化合物である。しかしながら *in vivo* における正常細胞とがん細胞との選択性が低いことから誘導体の合成も含めて更なる研究が必要とされている。これまでも多くの研究者によってOSW-1の誘導体が合成されており、その中の数種類の誘導体はOSW-1の活性を超えている。しかし、側鎖に芳香環や塩基性窒素を有するOSW-1誘導体の報告例はない。

本研究ではアリルチオフェンメチルエーテル類のWittig転位反応を開発すると共に、これをOSW-1の合成に応用し、その全合成並びに誘導体合成にも成功している。本研究によって得られた結果は以下のようにまとめられている。

### 1) アリルチオフェンメチルエーテル類のWittig転位反応についての検討

アリルチオフェンメチルエーテル類のWittig転位反応について詳細に検討した結果、チオフェンのベンジル位に相当する $\alpha$ 位を脱プロトン化するには *t*-BuLiが適しているのに対して、アリル位に相当する $\alpha'$ 位を脱プロトン化するには *s*-BuLiが最も適している事が判明した。本反応の特徴は(*E*)-及び(*Z*)-クロチルエーテルでの *t*-BuLiによる転位が、対応するベンジルクロチルエーテル系に比べて高い立体選択性を持つ事が挙げられる。すなわち、基質のオレフィンの幾何異性を制御することで *anti*- 及び *syn*-2-チオフェンメタノール誘導体を作り分けられる事が出来る。とりわけ、(*Z*)-クロチルエーテル系での立体選択性は高いことから、2-チオフェンメタノール誘導体の有用な合成法を提供するものである。

### 2) Thiophene-OSW-1 及び OSW-1 の合成

アリルチオフェンメチルエーテル系のWittig転位をOSW-1の合成に応用した。17(20)-エチリデン-16 $\alpha$ -チオフェンメトキシステロイドを *t*-BuLiと処理すると、予想通り[2,3]転位が進行し、(20*S*)-22-ヒドロキシステロイドを中程度の収率ながら得ることに成功した。さらに4工程でステロイドアグリコンへと変換後、

Schmidt法によるトリクロロアセトイミデートとのグリコシル化、さらに保護基を除去することで、thiophene-OSW-1の合成に成功した。最後に、W-2 Raney Niによる脱硫反応に付すことで、目的とするOSW-1の全合成を達成した。本合成法の利点は、電子豊富なチオフェン環を利用することで22位のカルボニル基の保護を必要としない点であり、工程数の短縮化が可能となった。既知のアリルアルコールから9工程、15.6%でOSW-1の全合成を完成した。

### 3) Thiazole-OSW-1の合成研究

チアゾール環を側鎖に有するOSW-1誘導体の合成を検討した。既知のアリルアルコールと2-ブロモメチルチアゾールを先のチオフェンメチルエーテル合成と同様の条件下で反応したところ、ワンポットでエーテル化—Wittig転位が進行し、(20S)-22-ヒドロキシステロイドを与えた。チアゾールのベンジル位に相当する $\alpha$ 位は相対的に酸性度が高いことから、ワンポットでエーテル化—Wittig転位が進行したものと考えられる。22-ヒドロキシステロイドは16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -ジヒドロキシ-22-ケトン体に誘導後、各官能基の保護、脱保護を行いアグリコンを合成した。アグリコンと糖供与体のグリコシル化は、Schmidt法では進行しなかったため、Crich法を適用し目的とするOSW-1誘導体の合成に成功した。

以上のように、複素環化合物のWittig転位反応をステロイドサポニンであるOSW-1の合成に応用し、その効率的な全合成並びに数種の新規誘導体合成にも成功している。本合成戦略はこれまでとは全く異なる新規OSW-1誘導体合成に有用であるものと考えられる。また、チアゾールメチルエーテル系での合成研究途上で開発されたワンポットエーテル化—Wittig転位反応は、2-チアゾイルメタノール誘導体の効率的な合成法を提供するものである。

これらの研究を通して提供した知見は有機合成化学の分野のみならずメデイシナルケミストリー分野においても貴重かつ重要な意義を有するものであり、また論文の構成においては着実な論理に基づいて実験計画をし、かつ遂行している。

以上のことより、本論文は博士（薬学）論文として相応しく、かつ価値ある適切なものと認める。