

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	吉光 佑二
論文題目	Synthetic Studies of Tetrahydrofuran-containing Natural Products (テトラヒドロフラン環を有する天然物の合成研究)		

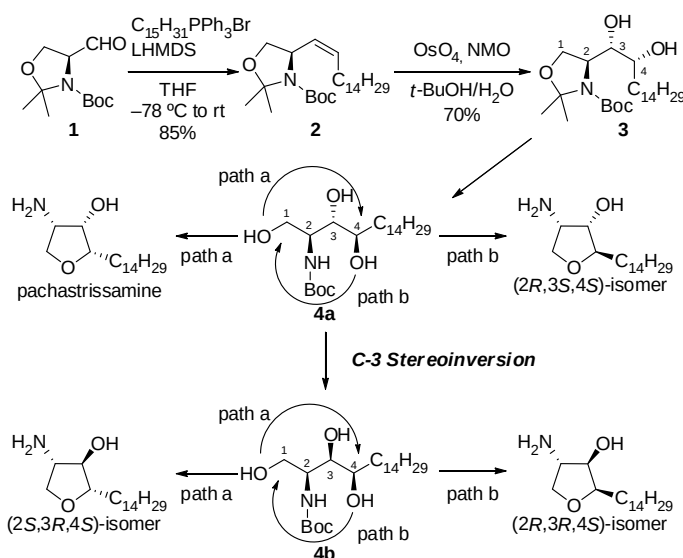
(論文内容の要旨)

自然界にはテトラヒドロフラン環を有する天然物が多く存在し、バンレイシ科アセトゲニンを含め、生物活性化合物が数多く知られている。著者は、三置換テトラヒドロフラン骨格を有する pachastrissamine (jaspine B) およびその立体異性体 (第 1 章)、並びに八員環縮環型テトラヒドロフラン構造を有する laurendecumallene B (第 2 章) に焦点を当て、合成研究および構造活性相関研究を行った。

第 1 章第 1 節 : Pachastrissamine およびそのジアステレオマーの分岐的合成と構造活性相関研究 (Scheme 1)

Pachastrissamine は沖縄近海に生息する海綿より単離されたスフィンゴシン類縁体であり、様々な癌細胞株に対して細胞毒性を示すことが知られている。著者は、pachastrissamine の全てのジアステレオマーを分岐的に合成できる方法論の確立を行い、立体化学が活性に与える影響を精査した。

著者は (S)-Garner's aldehyde から 2 工程で調製できるジオール

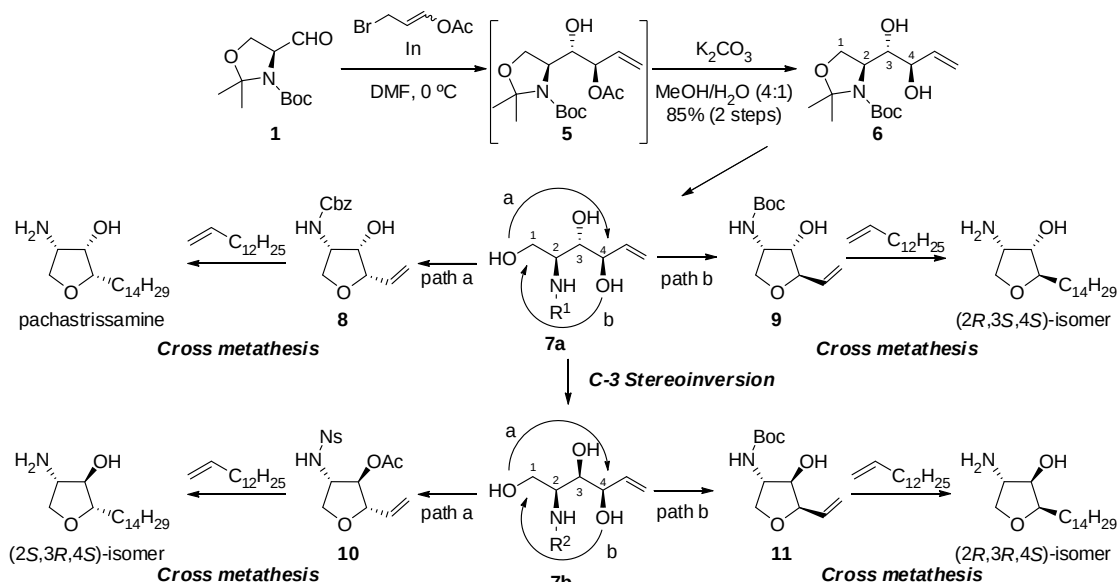


Scheme 1. Stereoselective Synthesis of Pachastrissamine Stereoisomers.

3 を共通の鍵中間体として、トリオール 4a に変換後 1 位もしくは 4 位の水酸基を脱離基に変換する 2 通りの環化様式と、3 位水酸基の立体反転を組み合わせることにより、4 種類のジアステレオマーの立体分岐的合成法を確立した。また同様に、(R)-Garner's aldehyde を出発原料とすることで、それぞれのエナンチオマーを合成した。さらに著者はこれらの生物活性評価を行い、pachastrissamine の全立体異性体がスフィンゴシンキナーゼ阻害活性を示すことを見出した。これらのうち数種の非天然型異性体は、スフィンゴシンキナーゼ (SphK) 阻害剤として知られている N,N-dimethylsphingosine よりも強力な阻害作用を示した。

第 1 章第 2 節 : クロスメタセシスにより合成終盤に C-2 側鎖アルキル基を導入する pachastrissamine ジアステレオマーの多様性指向型合成法の確立 (Scheme 2)

Pachastrissamine の長鎖アルキル基部分の構造最適化に適応できる多様性指向型合成法の確立を目的として、クロスメタセシスを用いて合成終盤に側鎖アルキル鎖を導入する新規合成経路の開発を行った。

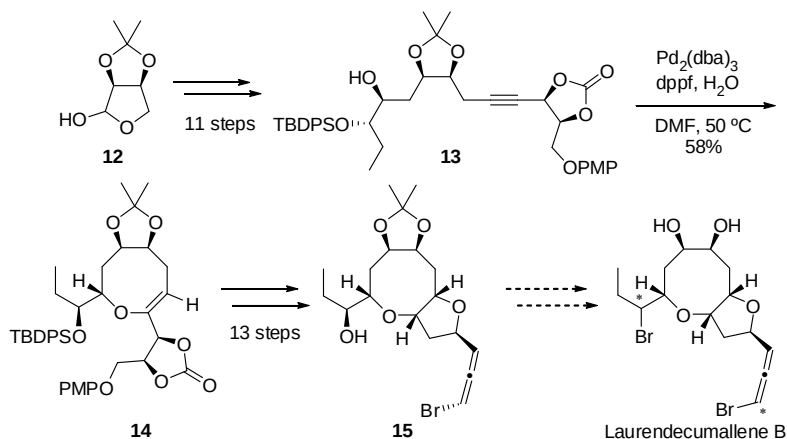


Scheme 2. Synthesis of Pachastrissamine Stereoisomers by the Late-stage Introduction of the C-2 Alkyl Side-chain by Cross Metathesis.

(S)-Garner's aldehyde から 2 工程で調製できるジオール **6** を共通の鍵中間体として、トリオール **7a** に変換後第 1 章第 1 節に示した合成経路と同様に、3 位水酸基の立体反転および 2 通りの分子内求核置換反応を利用して、ビニル基を有する pachastrissamine 誘導体の各異性体 **8**–**11** を合成した。さらにクロスメタセシス反応によりアルキル基を導入した後、各種官能基変換を行うことにより、pachastrissamine の 4 種のジアステレオマーの合成プロセスを確立した。

第 2 章：パラジウム触媒によるプロパルギルカルボナートの中員環形成反応を利用した laurendecumallene **B** の合成研究 (Scheme 3)

Laurendecumallene **B** は中国近海に分布しているソゾ属の紅藻から単離された 8,5 縮環エーテル構造を有する C_{15} アセトゲニンである。その構造決定は NMR によってなされているが、臭素原子およびブromoアレン部位の相対立体配置、並びに分子全体の絶対立体配置は決定されていない。著者は、パラジウム触媒を利用したプロパルギル化合物の中員環形成反応により laurendecumallene **B** の八員環構造を構築する合成計画を立案した。市販の L-アラビノースから容易に誘導できる **12** を出発物質として、11 工程で基質となる **13** を合成した。続くパラジウム触媒を用いた環化反応により、目的の八員環構造を有する **14** を中程度の収率で得た。続く官能基変換により、laurendecumallene **B** 中心骨格を有するブromoアレン **15** へ誘導し、本方法論が中員環縮環型テトラヒドロフラン構造の構築に有用であることを示した。



Scheme 3. Synthesis of Laurendecumallene **B** via Palladium-catalyzed Medium-sized Ring Formation. Abbreviation: PMP = *p*-methoxyphenyl.

著者は、パラジウム触媒を利用したプロパルギル化合物の中員環形成反応により laurendecumallene **B** の八員環構造を構築する合成計画を立案した。市販の L-アラビノースから容易に誘導できる **12** を出発物質として、11 工程で基質となる **13** を合成した。続くパラジウム触媒を用いた環化反応により、目的の八員環構造を有する **14** を中程度の収率で得た。続く官能基変換により、laurendecumallene **B** 中心骨格を有するブromoアレン **15** へ誘導し、本方法論が中員環縮環型テトラヒドロフラン構造の構築に有用であることを示した。

(論文審査の結果の要旨)

著者は(S)-Garner's aldehyde を原料として、三置換テトラヒドロフラン骨格を有する jaspine B および 3 種のジアステレオマーの分岐的合成法を確立した。さらに、合成終盤に側鎖アルキル基を導入可能な jaspine B ジアステレオマーの多様性指向型合成法を確立し、本合成経路がアルキル鎖部分に関する誘導体合成に有用であることを明らかにした。さらにパラジウム触媒によるプロパルギル化合物の中員環形成反応を利用して、八員環縮環型テトラヒドロフラン構造を有する laurendecumallene B の合成研究を行った。

最初に著者は、(S)-Garner's aldehyde から容易に調製できるジオールを共通の中間体として、2 通りの環化様式と、3 位水酸基の立体反転を鍵として、jaspine B および 4 種類のジアステレオマーの立体分岐的合成法を確立した。

引き続き著者は、得られた 4 種類のジアステレオマーに加え、それぞれのエナンチオマー 4 種類を調製し、これら全立体異性体が SphK 阻害活性を有すること、および立体化学が SphK 阻害活性に及ぼす影響について明らかにした。

続いて著者は、jaspine B の長鎖アルキル基部分の構造最適化を視野に入れ、合成終盤にアルキル基を導入する多様性指向型新規合成経路の開発を行った。インジウムを用いた(S)-Garner's aldehyde の立体選択的なアセトキシアリル化により、共通の中間体となるジオールを合成したのち、上記と同様な方法論を応用することで、ビニル基を有する jaspine B 誘導体の各異性体を得られることを明らかにした。続いてクロスメタセシスによりアルキル鎖を導入し、jaspine B ジアステレオマーおよびアルキル側鎖部分に関する誘導体合成を行うことで、本合成経路がアルキル鎖部分に関する誘導体の合成に有用であることを示した。

さらに著者は、以前所属グループが開発した π プロパルギル錯体中間体を經由するヘテロ中員環形成反応を利用して、laurendecumallene B の八員環エーテル構造を構築した。得られたエノールエーテルから数工程の変換を経ることで、laurendecumallene B と同一のスペクトルおよび旋光度を有する化合物へと誘導し、合成品の立体化学については精査が必要であるが、本合成法が 8,5 縮環エーテル構造を有する laurendecumallene B の骨格構築に有用な手法となることを明らかにした。以上、著者はテトラヒドロフラン環を有する天然物およびその立体異性体の合成を行った。著者の合成戦略は、共通の中間体から各種類縁体を分岐的に合成可能であるため、さらなる構造活性相関研究にも応用できるものと期待される。

よって本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成 25 年 2 月 22 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 25 年 7 月 1 日以降