

氏名（本籍）	寺山直樹（北海道）
学位の種類	博士（工学）
学位記番号	博甲 第134号
学位授与の要件	学位規則 第4条 第1項
学位授与年月日	平成27年2月27日
学位論文題目	Sekothrixideの全合成
論文審査委員	主査 南雲紳史 副査 今村保忠 小山文隆 秋田弘幸（東邦大学） 長岡博人（明治薬科大学） 中田忠（東京理科大学） 宮下正昭（北海道大学名誉教授・前工学院大学教授）

論文要旨

序論

自然界に生息する生物から得られる有機化合物の中には、誰もが予想しなかったユニークな化学構造を持つものがある。例えば Brevetoxin-1 のようなポリ環状エーテル構造、多環性骨格を持つアルカロイド (+)-Manzamine A、ポリプロピオネート構造を有する Erythromycin などがある (Figure 1)。またそのような

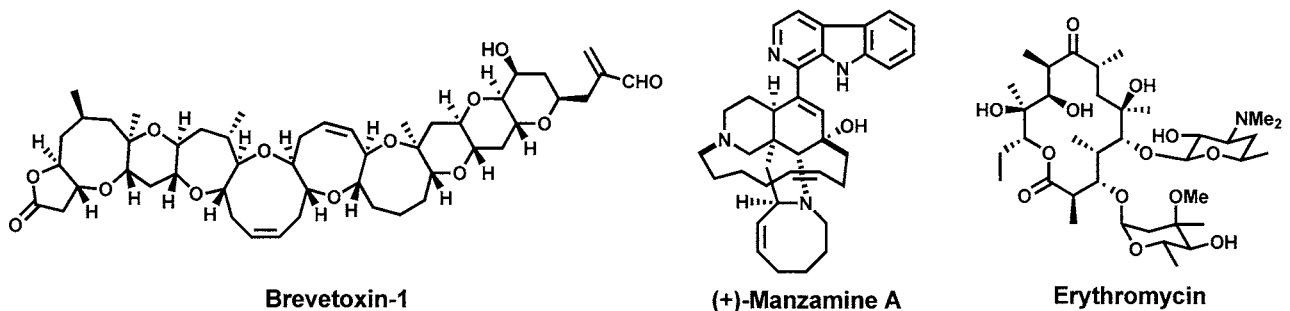


Figure 1

報告されてきた手法を用いただけでは達成不可能な場合がある。このことは、全合成研究とは単なる過去の反応の組み合わせではなく、新たな反応開発の機会でもある。すなわち複雑な天然物の全合成は、合成化学者にとって大きな挑戦である。

例えば上記に示す Erythromycin は 1952 年に放線菌 *Saccaropolyspora erythraea* の代謝物から単離されたが、その全合成は約 30 年後の 1981 年に Woodward らの研究グループによって達成された。天然物が単離されたとしても、数々の合成手法や分析方法の開発が進められなければ、手に負えなかったのである。しかしひとた

化合物は、顕著な薬理活性を示すことがあるが、天然からは微量しか得られない場合もあり、それゆえ化学合成による供給が強く求められている。またユニークな化学構造の構築法の開発は、化学者にとって興味の対象であり絶えず研究され続けてきた。そして生物は決まった構造の代謝物しか生産しない場合が多く、化合物の構造の変更を望んだとしてもかなわないため、人の手が加えられる全合成研究が必要となってくる。

複雑な構造の天然物を人類が合成する場合、それまで

び画期的な化学反応が開発されると、それがブレイクスルーとなって、これまで合成不可能であったターゲット化合物の合成が出来たり、また既知の合成ルートより短段階で効率よく合成が可能になったりする。その様な反応として、オレフィンメタセシス反応が良い一例である。

先の Erythromycin の場合マクロラクトン部だけでも 10 か所の不斉中心を持っており、全合成の達成にはそれらと完全に一致した構造の化合物を合成しなければならない。時には報告された天然物の構造が誤っている場合もあり、その議論のためにも特に不斉中心の構築には慎重にならざるをえない。

ところでメチル基と水酸基が交互に隣接したポリプロピオネート構造の構築法として、アルドール反応が知られている。このアルドール反応によって得られる生成物は2つの不斉点を有しているため、原理的に4種の立体

異性体が生成する (Figure 2)。仮に不斉アルドール反応を行って単一のアルドール生成物が得られたとしても、どの立体化学を有しているかその証明が困難な場合がある。

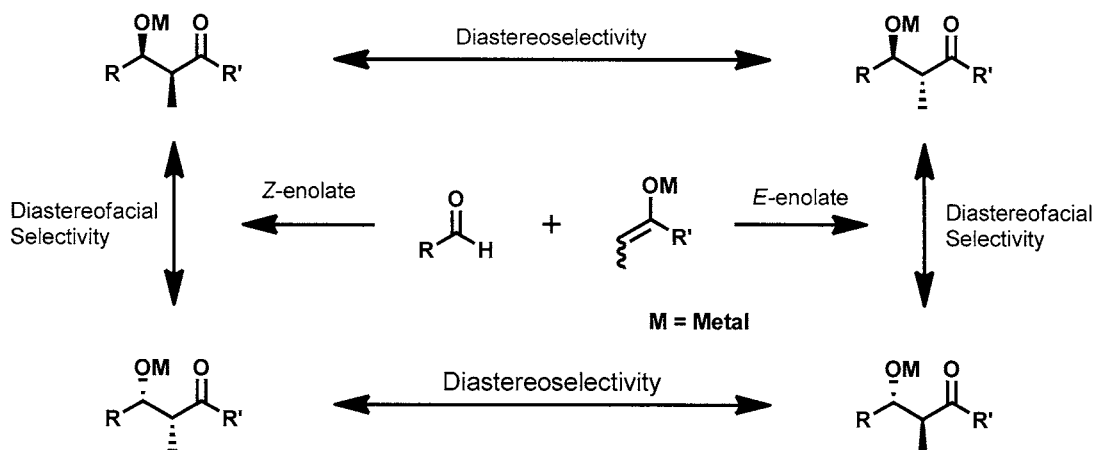


Figure 2

他のポリプロピオネート構造を得るための反応として、エポキシドに対する求核置換反応がある。この反応は S_N2 で進行することが知られており、故に生成物の構造はエポキシドの立体化学に依存するため証明が容易である。エポキシドの立体選択的構築法はこれまでいくつか開発されており、中でも香月-Sharpless エポキシ化は非常に広く用いられている。しかしエポキシドには2つの反応点があり、求核置換反応を行う際には位置選択的に進行させなければならない。そのため反応点

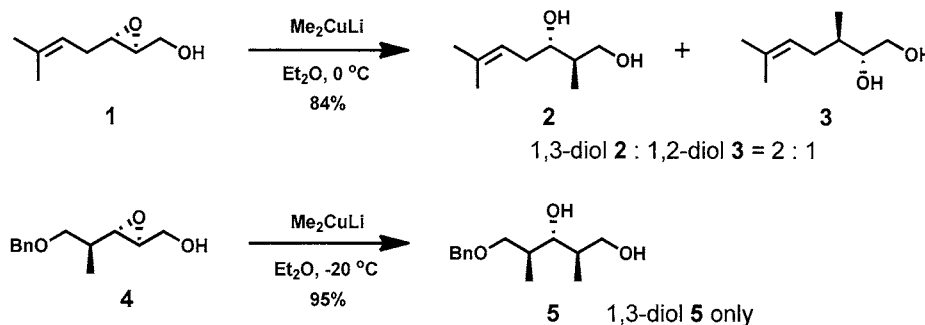
の制御に関する反応開発が求められている。

そこで今回著者は新たなエポキシドの位置選択的求核置換反応の開発と、顕著な薬理活性を持つ天然物の全合成研究を行った。第一章ではこれまで報告例の少ない、2級エポキシアルコール類に対する位置選択的求核置換反応を開発したので詳述する。そして第二章ではこの反応を用いてポリプロピオネート構造を有する天然物である、14員環ケトライド Sekothrixide の全合成を達成したので報告する。

第一章 2級エポキシアルコール類の開環反応開発

今日、ポリプロピオネート構造を合成するにあたり、1級エポキシアルコールに対する有機銅試薬の求核置換

反応が数多く用いられている。そしてエポキシドに対する反応の位置選択性は、置換基の立体障害の影響を利用し制御できることが報告されている (Scheme 1)。



Scheme 1

ところで、2級エポキシアルコールに対する有機銅試薬の反応例は非常に少なく、また位置選択性に関する詳細な論文はいまだ無い。そこで反応点の制御が可能とな

れば、新たなポリプロピオネート構造の合成手法となるものと考え、以下検討を開始した (Figure 3)。

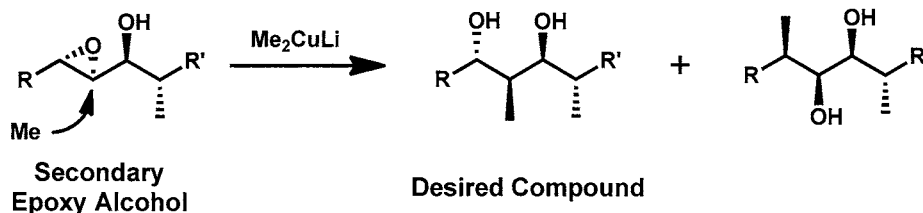


Figure 3

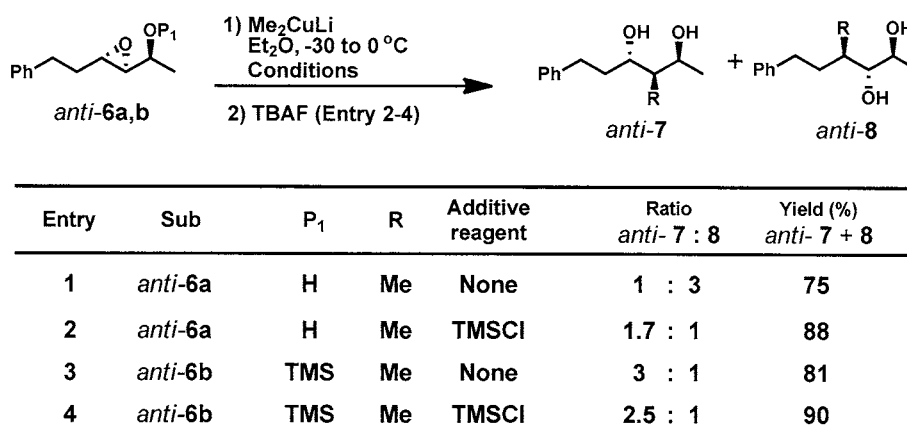
反応基質としてエポキシドとアルコールが *anti* 配置の **6** を合成し検討を行った (Table 1)。Entry 1 はギルマン試薬を 5 当量用い -30 °C から 0 °C に昇温し反応を行った。その結果、1,3-ジオール **7** と 1,2-ジオール **8** が 1 : 3 の比で得られた。目的とするポリプロピオネート構造を得るためには 1,3-ジオール体が主生成物として生成することが望まれるため、その生成比を向上させるための検討を行った。この反応では原料を消失させるために、反応温度を 0 °C まで上げた。この反応温度の上昇が選択性に影響を与えているのではないかと考え、-30 °C の低温を維持したまま反応を進行させようと考えた。

そこで、ルイス酸の添加によるエポキシドの活性化を試みた。ルイス酸として、共役カルボニル化合物に対する有機銅試薬の 1,4 付加反応時によく用いられる、

TMSCl を添加することとした。ギルマン試薬と TMSCl をそれぞれ 5 当量用い、反応温度の変化は Entry 1 と同様に行った (Entry 2)。その結果 **7** と **8** の生成比の逆転がみられた。この反応の crude の一部に、水酸基が TMS 保護されていた化合物が含まれていた。そこで選択性の変化はルイス酸によるエポキシドの活性化なのか、それとも水酸基の TMS 保護の影響なのか確認することとした。

Entry 3 はあらかじめ水酸基を TMS 基で保護した **6b** にメチル化を行った。その結果、**3** : **1** と **7** が主生成物として得られた。また Entry 4 は **6b** に TMSCl を添加しメチル化を行った。この時の選択性は 2.5 : 1 であり、**7** が主生成物として得られた。

Table 1

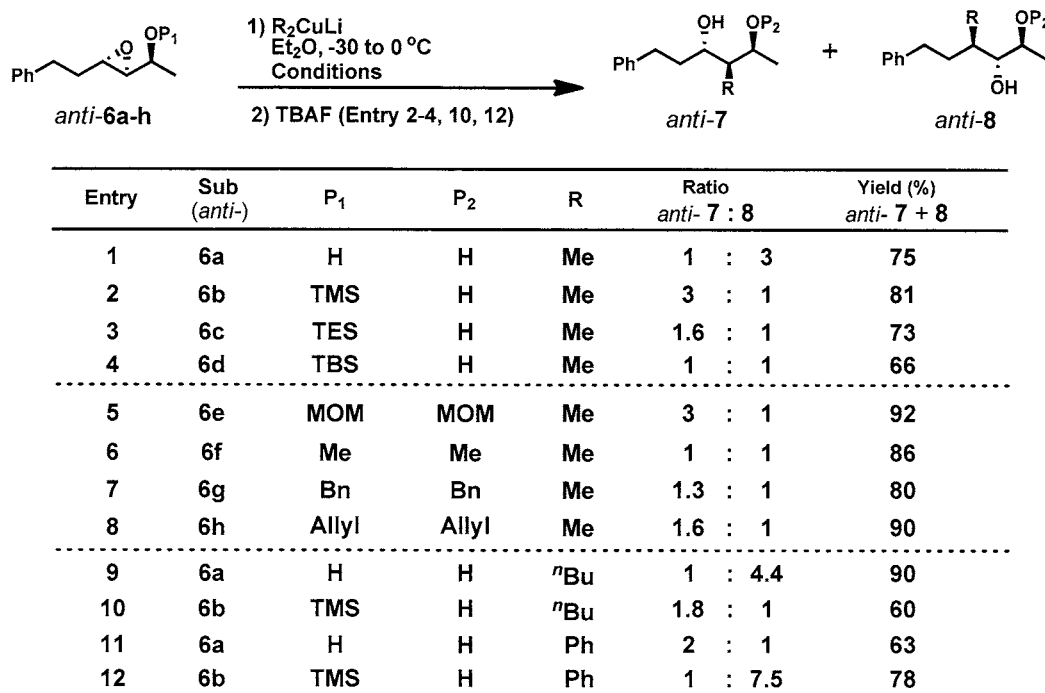


これらの検討結果から、選択性的変化はルイス酸による効果ではなく、水酸基の保護の有無によるものと考えられる。ここで興味深い点として、TMS基で水酸基を保護し立体障害が大きくなっているにもかかわらず、それに近いエポキシドの反応点にメチル基が導入されている点である。

Table 2では他の保護基での検討を行った。シリル系の保護基の場合、その高さに応じて1,3-ジオール7の

生成比が減少していった (Entry 2-4)。Entry 5-8では、MOM、Me、Bn、allylで保護した基質で反応を行った。保護基の高さと選択性に相関は見られなかったが、おおむね7が主生成物として得られた。また、求核基をMe基からnBu基やPh基に変更し、選択性的変化を観察した (Entry 9-12)。その結果Ph基の場合これまでの傾向と違い、水酸基がフリーの基質6aの時1,3-ジオール7が主として得られ、TMS保護した6bの場合は1,2-ジオール8が主生成物であった。

Table 2



次に、エポキシドと水酸基の配置が *syn* 配置の基質 9 でその選択性的変化を観察した (Table 3)。水酸基の TMS 基による保護の有無と 3 種類の求核基

を用いた組み合わせで反応をそれぞれ試みたが、いずれの場合も 1,2- ジオール 11 が主生成物として得られた。

Table 3



Entry	Sub (syn-)	P	R	Ratio <i>syn</i> - 10 : 11	Yield (%) <i>syn</i> - 10 + 11	Recovered SM (%)
1	9a	H	Me	1 : 14	43	40
2	9b	TMS	Me	1 : 28	88	—
3	9a	H	ⁿ Bu	1 : 20	92	—
4	9b	TMS	ⁿ Bu	1 : 20	85	—
5	9a	H	Ph	1 : 3.3	78	20
6	9b	TMS	Ph	1 : 50	86	—

これらの検討結果から *anti* 配置の基質 6 の場合、水酸基の保護によって望む 1,3- ジオール 7 が主生成物として得られ、*syn* 配置の基質 9 であると保護の有無にかかわらず、1,2- ジオール 11 が得られることが分かった。

つまり、ポリプロピオネート構造を得るためには、*anti* 配置の基質で水酸基を保護し Me₂CuLi によるメチル化を試みることである。

第二章 天然物 Sekothrixide の全合成研究

天然物 Sekothrixide は 1991 年に東京大学の瀬戸教授らによって、埼玉県秩父郡横瀬付近の土壤に生息している微生物 *Saccharothrixide* sp. CF24 から単離された 14 員環ケトライドである (Figure 4)。

単離された Sekothrixide の 3 次元構造の解析は次のようにして行われた。側鎖部は C10-C11 位及びエステルで切断し、そのフラグメントを化学的な手法を用いて相対構造を決定した。ケトライド部の 3 つのメチル基の立体化学は、Sekothrixide をモノアセトナイド体へと誘導し、その NMR スペクトルデータをパラメータ

として用いた計算から推定され報告された (Proposed structure of Sekothrixide in Figure 3)。Sekothrixide の化学構造上の特徴として、側鎖部の 7 連続不斉中心を持つポリプロピオネート構造と、3 つのメチル基と一つの三置換オレフィンからなる 14 員環ケトライド構造である。

その薬理活性は、コルヒチン多剤耐性を獲得した KB-C2 細胞株に対する細胞増殖抑制作用であり、IC₅₀ は 6.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。また 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のコルヒチン溶液を添加した場合の IC₅₀ は 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と向上し相乗効果を示す。

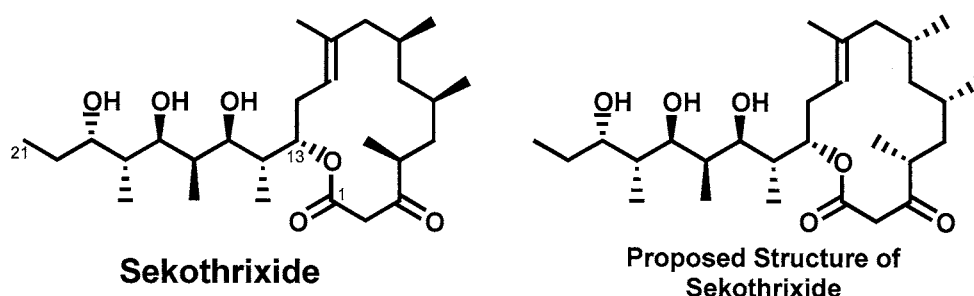
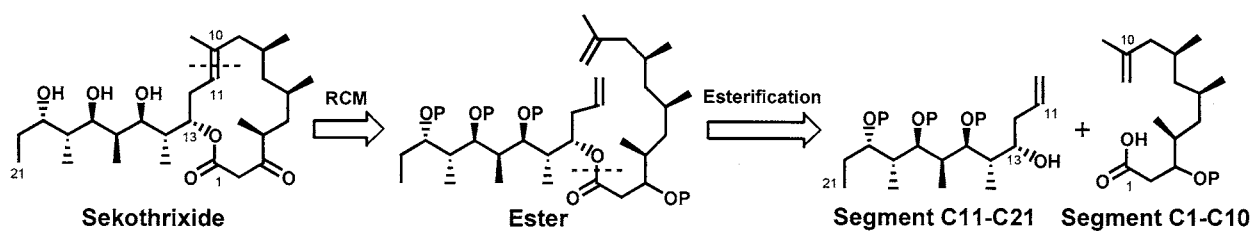


Figure 4

Sekothrixide を全合成するにあたり、課題は側鎖部の 7 連続不斉中心の立体選択的構築であるが、これはエポキシドの求核置換反応を駆使して解決できるものと考えた。Sekothrixide の逆合成戦略を Scheme 2 に示す。C1 位のエステル及び C10-C11 の二重結合で切断し 2 つの

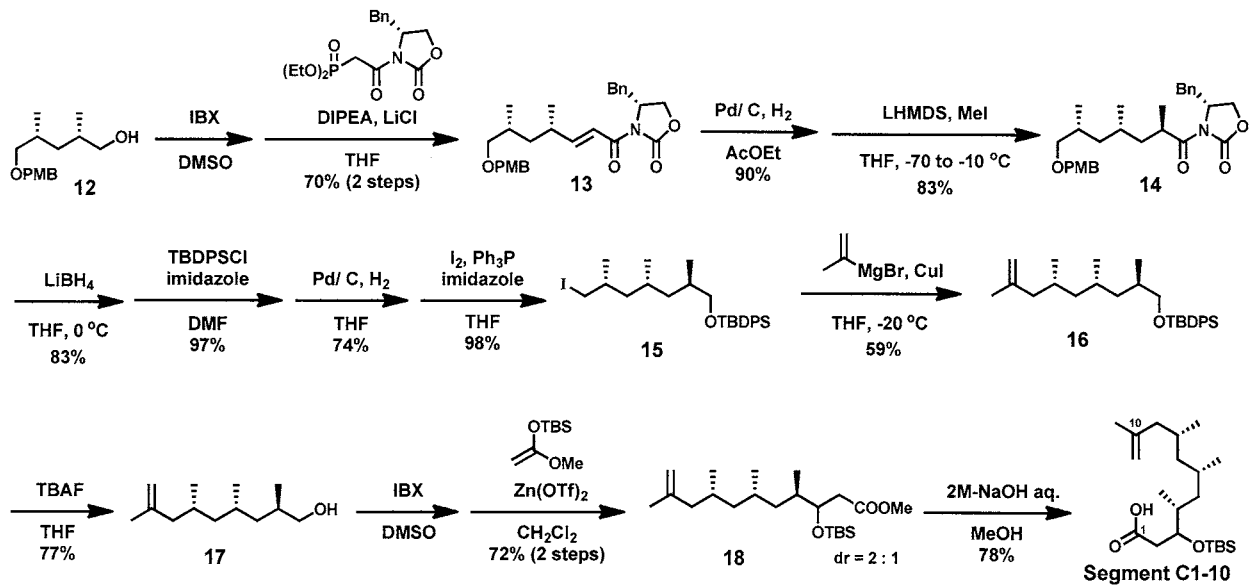
セグメント、Segment C1-C10 と C11-C21 を立体選択的に合成する。両者をエステル化して閉環メタセシス反応に付し、全合成を達成する収束的合成戦略である。まずは、提唱構造体の合成から開始した。



Scheme 2

提唱体構造を合成するに必要なメチル基の立体配置を持つ、Segment C1-C10 の合成検討を開始した (Scheme 3)。既知のアルコール 12 の水酸基を酸化後 HWE に付し共役アミド 13 へと導いた。13 のオレフィン部を選択的に還元し、LHMDS と MeI を用いて立体選択的にメチル基を導入した。アミド 14 を還元しアルコールへ変換後 TBDPS 基で保護し、そして PMB 基を脱保護した。

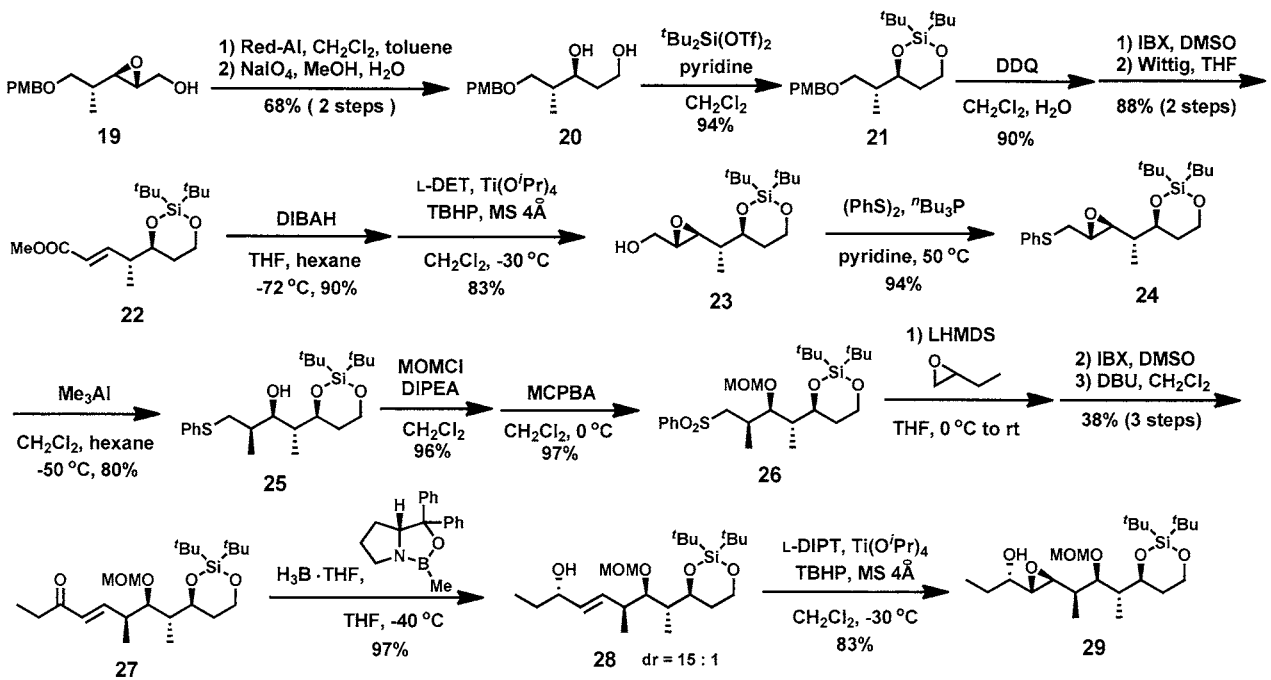
イソプロベニルグリニャール試薬と CuI から調製した有機銅試薬にヨウ化物 15 を添加し、イソプロベニル基を導入した。化合物 16 の TBDPS 基の脱保護からアルコール 17、そしてアルデヒドへと酸化し向山アルドール反応から β -シロキシエステル 18 を得た。最後にアルカリ加水分解を行い、Segment C1-C10 を立体選択的に合成した。



Scheme 3

次に Segment C11-C21 の合成検討を行った。既知のエポキシアルコール 19 を Red-Al を用いてエポキシドを開環し 1,3-ジオール 20 へ導き、水酸基をシリレンで保護し 21 を合成した (Scheme 4)。化合物 21 の PMB 基の脱保護、酸化、Wittig 反応から共役エステル 22 を合成し、DIBAH 還元そして香月-Sharpless エポキシ化に

付しエポキシアルコール 23 を得た。(PhS) 2 と nBu3P を用いて水酸基をフェニルスルフィド 24 へと変換した。得られた 24 に対し -50 °C、Me3Al を 3 当量用いて反応を行った。反応は円滑に進行し目的とする水酸基とメチル基が *syn* 配置の生成物 25 が得られた。

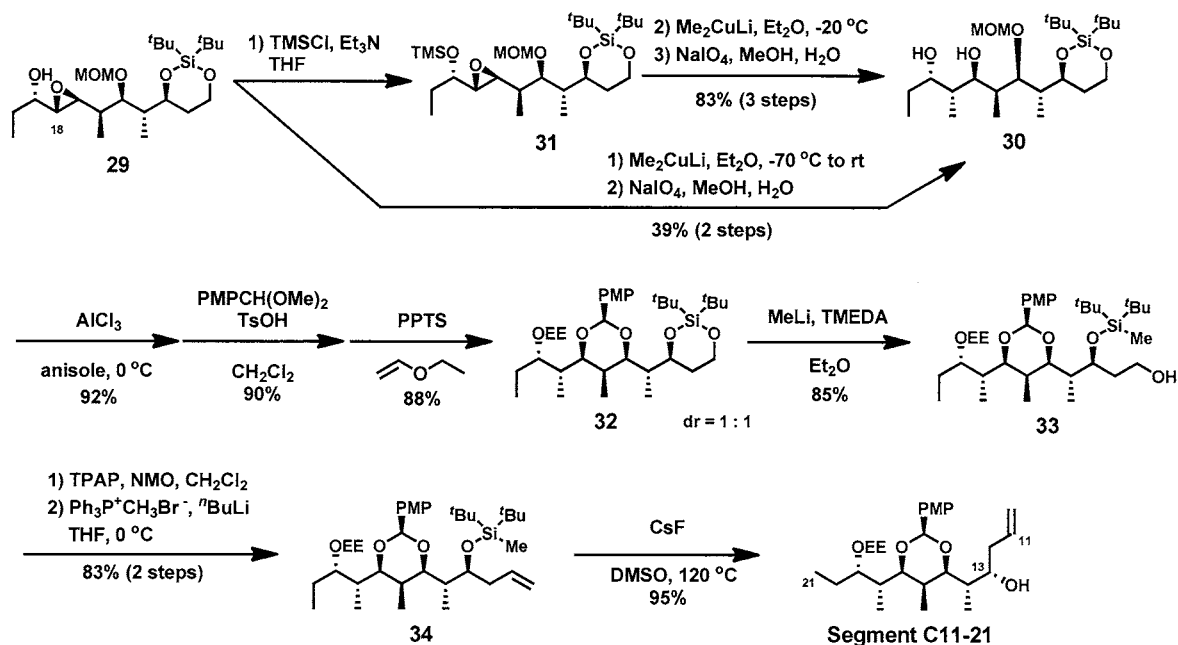


Scheme 4

アルコール 25 の 2 級水酸基を MOM で保護し、スルホン 26 へと酸化した。塩基性条件下ブチレンオキシドとカップリングを行いケトンへ酸化、続く DBU によるスルホンの脱離からエノン 27 を合成した。27 に対し CBS 還元を行った。オキサザボロリジンとボランの当量数を検討した結果それぞれ 1.2 当量用いて -40°C で反応を行うと、良好な収率と選択性でアリルアルコール 28 を得た。そして、香月-Sharpless エポキシ化の条件に付し、 β -エポキシアルコール 29 を高収率で得た。

Segment C11-C21 の後半の合成ルートを示す。エポキシアルコール 29 の C18 位にメチル基を導入するために、第一章で述べた 2 級エポキシアルコー

ルに対する位置選択的求核置換反応を利用した。まずはエポキシアルコール 29 に、ギルマン試薬を 5 当量用いて -70°C から室温にまで昇温し反応を試みた。反応後の crude に対し NaIO_4 による 1,2-ジオール体の選択的酸化分解を行い、2 段階収率 39% で 1,3-ジオール 30 のみを得た。この反応のエポキシドに対する位置選択性はほぼ 1 : 1 であり、それが低収率の原因であった。次に 29 の 2 級水酸基を TMS 基で保護した基質 31 に対しメチル化を行うと、望む 1,3-ジオール 30 が高収率で得られた。これは Table 1 の Entry 3 と同様に、水酸基の TMS 保護によりエポキシドの反応点近傍が混んでいるにもかかわらず、その混んでいる側にメチル基が導入される結果であった。

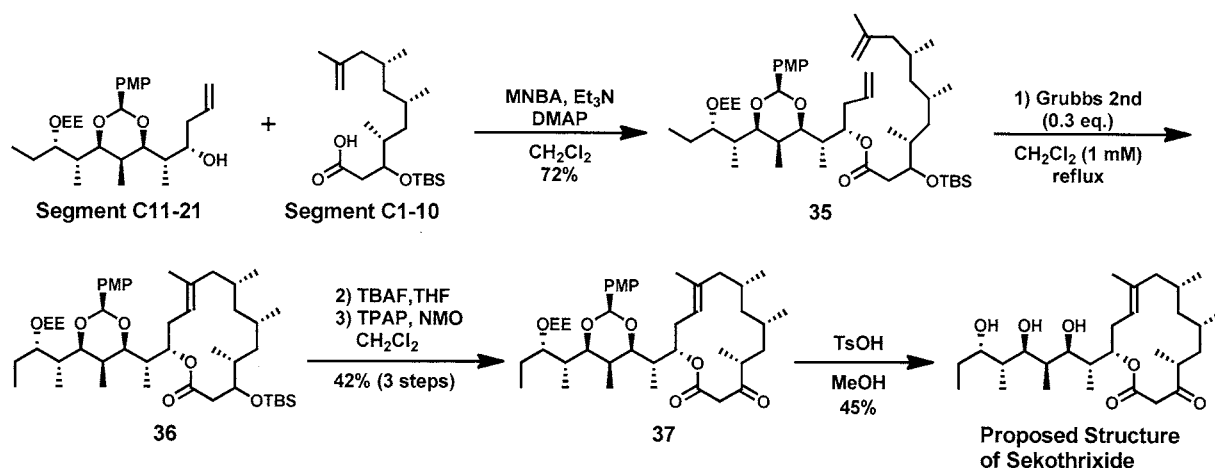


Scheme 5

そして 1,3-ジオール 30 の MOM 基を AlCl_3 と anisole で脱保護し、水酸基を *p*-メトキシベンジリデンで位置選択的に保護した後、さらに C19 位の水酸基を EE で保護して 32 を合成した。次にシリレン 32 の開裂反応を試みた。MeLi のみで反応させても原料回収に終わったが、リチウム試薬の活性化を図るために TMEDA を添加し再度反応を試みた。その結果メチル基が空いている方からケイ素に付加し、1 級アルコール 33 が選択的に生成した。33 の水酸基を酸化、Wittig 反応に付し末端オレフィン 34 を合成した後、DMSO 溶媒中 120°C 、CsF

を 10 当量用いてシリル基の脱保護を行い、Segment C11-C21 を構築した。

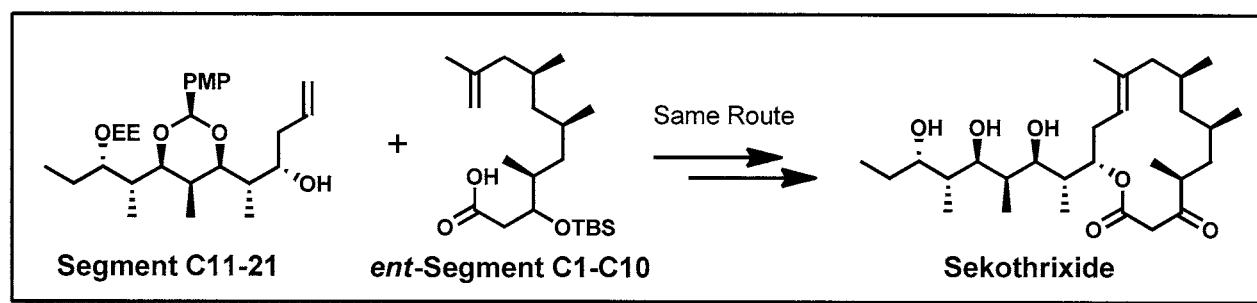
両セグメントが構築できたので、椎名法を用いてカップリングしエステル 35 を得た (Scheme 6)。そして Grubbs 2nd を 0.3 当量用い、高希釈条件下閉環メタセシス反応に付した。生成物 36 を精製することなく TBS 基の脱保護、続く酸化からケトライド 37 を 3 段階収率 42% で合成した。最後に酸性条件下アセタール類の脱保護反応に付し、目的とする提唱構造体の Sekothrixide が合成出来た。



Scheme 6

得られた提唱構造体の Sekothrixide を天然物と比較したが、NMR スペクトルデータが一致しなかった。ここで、提唱構造体のケトライド部の3つのメチル基の立体化学は、NMR スペクトルデータをパラメータとして用いた計算から推定されており、その計算結果が誤っているものではないかと考えられる。そこで、3つのメチル基の立体化学が異なる Segment C1-C10 類を合成し、

最終化合物へとそれぞれ誘導後天然物と比較することにした。その結果、当初合成した Segment C1-C10 のエナンチオマー体から誘導した最終化合物が、天然物と良い一致を示した (Scheme 7)。また旋光度も天然物と同符号であり、Sekothrixide の絶対構造も決定することに成功した。



Scheme 7

結論

今回著者は、2級エポキシアルコールに対する各種有機銅試薬を用いた求核置換反応の、位置選択性に関する研究を行った。そしてこの反応を利用して、

Sekothrixide のポリプロピオネート構造の構築に応用した。さらに14員環ケトライド Sekothrixide の初の全合成及びその提唱構造の訂正も行った。

論文審査要旨

近年、優れた抗がん剤が開発され、がんの化学療法は数十年前に比べ格段の進歩を遂げた。その反面、治療効果を妨げる様々な問題が顕在化している。特に、多剤耐性は、転移や再発と並ぶ深刻な問題の一つとしてあげられる。多剤耐性のメカニズムはいくつか知られているが、多くの場合、排泄タンパクの過剰発現が関係している。例えば、P糖タンパクは、細胞膜上に分布し、ATP分解で得たエネルギーを利用して細胞内に入ったある種の薬剤を細胞外に排泄する。痛風治療薬として利用され、高い抗腫瘍活性を示すことでも知られているコルヒチンはP糖タンパクによって排泄される薬剤の一つである。

瀬戸教授らは、コルヒチン耐性細胞 KB-C2 に対する増殖抑制活性を指標とし、薬剤耐性克服薬のリード化合物を探索した。その結果、埼玉県秩父周辺の土壤に生息する *Saccharothrix* sp. CF24 から sekothrixide が単離された。その基本骨格はエリスロマイシンの類縁体であるパクロライドと同じ 14 員環ケトライドであり、メチル基の置換様式もこれらのマクロライドとほぼ類似している。しかし、通常の 14 員環マクロライドにはない特徴として、7 連続不斉中心を含む長い炭素側鎖が存在している。土壤菌の発酵培地から得られる Sekothrixide は極微量であり、化学合成による供給が望まれていたが、その化学構造の複雑さのため、発見以来長く化学合成は成し遂げられなかった。

このような背景のもと、学位申請者は sekothrixide の全合成を目的として本研究を行った。第一章では、7 連続不斉中心を含む側鎖を効率的に合成するために、新しいタイプのエポキシドの求核置換反応を開発した。エポキシドの置換反応は通常立体特異的に進行する特長がある反面、二つの反応点があるために反応部位の制御が必須の課題となる。そのために行われてきた工夫の一つとして、1 級アルコールに隣接するエポキシドが基質としてしばしば用いられてきた。例えば、 Me_2CuLi のような有機銅試薬と 1 級エポキシアルコールの置換反応は、通常、水酸基に隣接した側の炭素で選択的に置換反応がおこり、1, 3-ジオールが主生成物として得られる。

これに対して学位申請者は、これまでほとんど検討されてこなかった 2 級エポキシアルコールと有機銅試薬の置換反応を検討した。その結果、*anti* 配置の 2 級エポキシアルコールと Me_2CuLi との反応では 1, 2-ジオールの生成が優先するが、水酸基をシリル基で保護した基質では 1, 3-ジオールの生成が優先することがわかった。また、水酸基とは反対側の位置にメチル置換基を導入すると位置選択性が逆転し、8:1 の生成比で 1, 3-ジオールの生成が優先し、化学収率も極めて良好であった。

第二章では、この新しい方法論の一つの鍵工程として利用し、sekothrixide の化学合成に取り組んだ。傾鎖部の 7 連続不斉中心は、この反応を含め、3 とおりのエポキシ置換反応を用いることで効率的に構築した。最初に、5 炭素ユニットの 1 級エポキシアルコールに対して、アルミニウム還元剤を用いた開環反応を行った。次に、得られた 1, 3-ジオールから、2 炭素を伸長しながらエポキシスルフィドに変換した。これに対し、 Me_3Al を用いて反応を行ったところ、位置選択的にメチル化が進行した。スルフィドをスルホンに変換後、炭素鎖伸長、数工程の官能基変換により 2 級エポキシアルコールを合成した。さらに、この基質の 2 級水酸基をシリル基で保護後、有機銅試薬で処理したところ、1, 3-ジオール構造を有する C11-C21 セグメントが選択的に合成された。

最後に、別途 C1-C10 セグメントを合成した後、C11-C21 セグメントとのエステル化反応を行い、さらにその大環状閉環メタセシス反応を行った。この方法により、sekothrixide の提唱構造、およびその幾つかの立体異性体の合成を完成した。それらの最終生成物の NMR スペクトルを天然物と比較したところ、瀬戸教授らが提唱していた構造は誤りであることを明らかにしたうえ、真の立体構造も決定することもできた。

これらの成果は、有機合成化学、天然物化学の分野の発展に寄与するだけでなく、がんの化学療法における多剤耐性の問題に対しても一つの希望をもたらすものである。よって、博士の授与に、寺山直樹氏が十分値しているものと判断する。