

氏名 (本籍)            しま            ざき            よう            いち  
                                 島            崎            洋            一

学位の種類            博            士 (薬            学)

学位記番号            薬            第            434            号

学位授与年月日        平成 13 年 3 月 2 日

学位授与の要件        学位規則第 4 条第 2 項該当

学位論文題目            キラルアセチレンアルコールの特性を反映する生  
                                 理活性化合物のエナンチオ制御合成

論文審査委員            (主 査)  
                                 教授 小笠原 國 郎            教授 井 原 正 隆

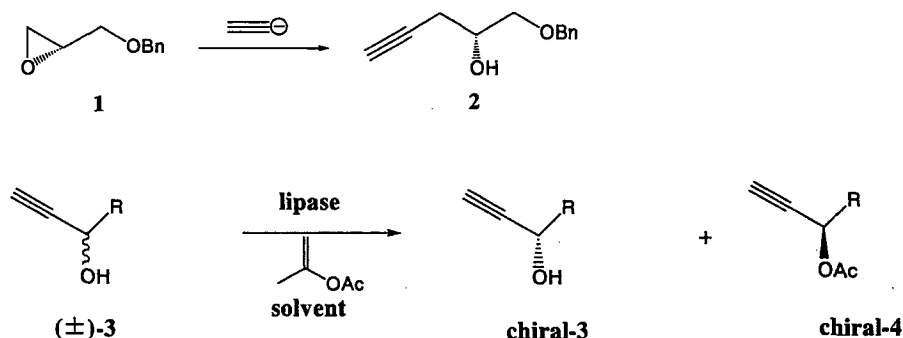
教授 根 東 義 則

# 論文内容要旨

生理活性の発現は分子の持つキラリティーに強く依存する。それゆえ生理活性の特異的な発現を求めねばならない医薬品の開発においては、特に活性の発現に適合したキラル分子の効果的かつ精密な構築が要求される。

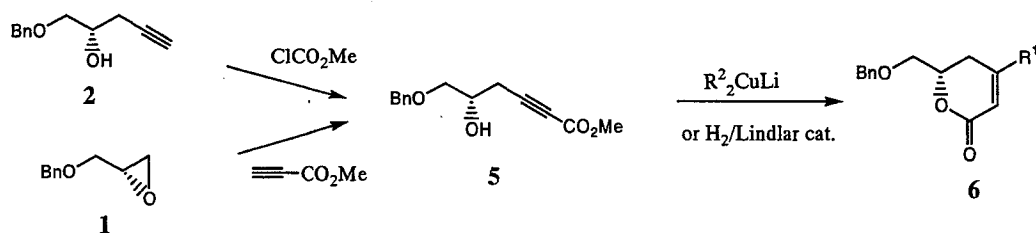
本研究の目的はこの課題の解決に取り組むものであり、アセチレン結合の $\alpha$ -あるいは $\beta$ -位のキラル炭素上に水酸基を持つキラル基質の集約的活用法を開発することによって、多様な生理活性天然物やその誘導体の集約的なエナンチオかつジアステレオ制御下の構築法を見出し、新規な医薬品の開発に適用させようとする研究の一端をなすものである。

まず、基本原料となる2種のうち、キラル4-ヒドロキシアルキン素子 (2) はキラルグリシドール (1) から合成し、一方、キラル3-ヒドロキシアルキン素子 (3) はリパーゼによる光学分割法を開発し、これを用いて合成した。リパーゼを用いる3-ヒドロキシアルキン素子の合成法は従来のSharpless不斉エポキシ化法では得難い誘導体の合成も可能にした (Scheme 1)。



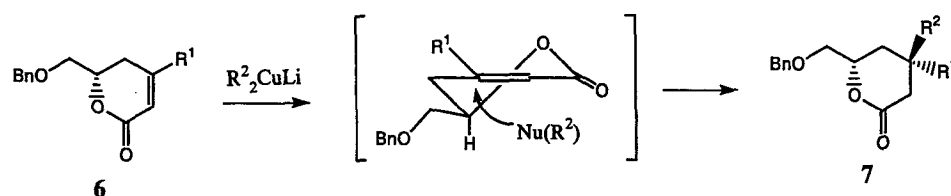
Scheme 1

これらアセチレンアルコール素子の持つ機能性を引き出すため、いくつかの生理活性天然物のエナンチオ制御合成を検討した。まず、キラル4-ヒドロキシアルキン素子 (2) については、 $\beta$ -位無置換及び $\beta$ -位置換 $\alpha, \beta$ -不飽和 $\delta$ -ラクトン体 (6) を合成し、6員環エノンシステムの持つ本質的な立体電子的影響下に1,4-付加を行い、3級及び4級中心をアセチレン素子の持つキラリティーの反映下にジアステレオ制御下に構築し、これを対象物の中心に転移、増殖させることを基本方針とした。基質となる無置換及び置換



Scheme 2

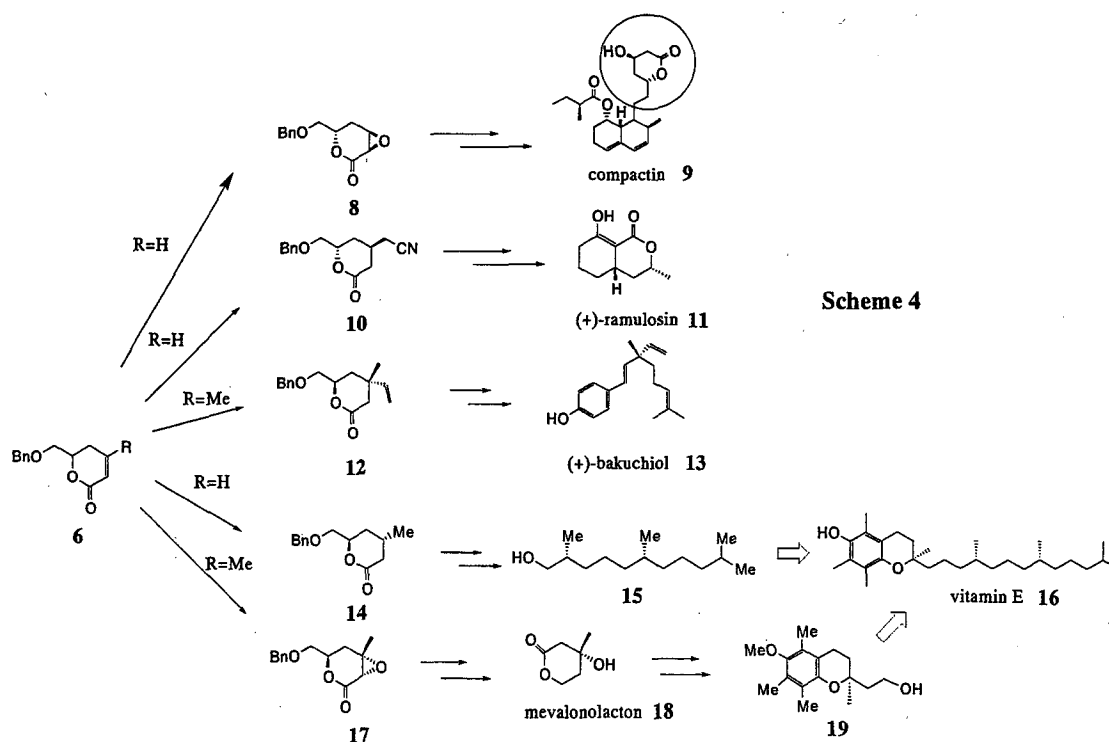
$\alpha, \beta$ -不飽和  $\delta$ -ラクトン (6) はプロピレートエステル (5) を経て合成した。すなわち末端アセチレン部へのカルボメトキシ化あるいはエポキシドへのプロピレートアセチレンアニオンの付加によってプロピレートアルコール (5) としてから部分水酸化と閉環によって無置換体を、そしてプロピレートエステルへの1,4-付加によって立体選択的に  $\beta, \beta$ -2置換  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルとしてから閉環し、3位置換基質 (6) を合成した (Scheme 2)。ここで、 $\alpha, \beta$ -不飽和  $\delta$ -ラクトン体 (6) に対する反応は立体電子的要素によって高ジアステレオ選択的に  $\delta$  位置換基とはアンチ側から起こり、アセチレン素子に由来するキラリティーの反映下に  $\beta$  位に3級及び4級中心の構築を効果的に行い得ることとなる。本法を一般手法とするために、各種求核剤による1,4-付加反応を検討した。まず基質に対し、種々のリチウムジアルキルキューブレートに反応させたところ、ベンジルオキシメチル基に対しアンチ側、アキシアル位から  $R^1$  基の導入さ



Scheme 3

れたアンチ-置換ラクトン体 (7) のみが選択的に得られ、任意に3級および4級中心の構築できる手法を開発することができた (Scheme 3)。

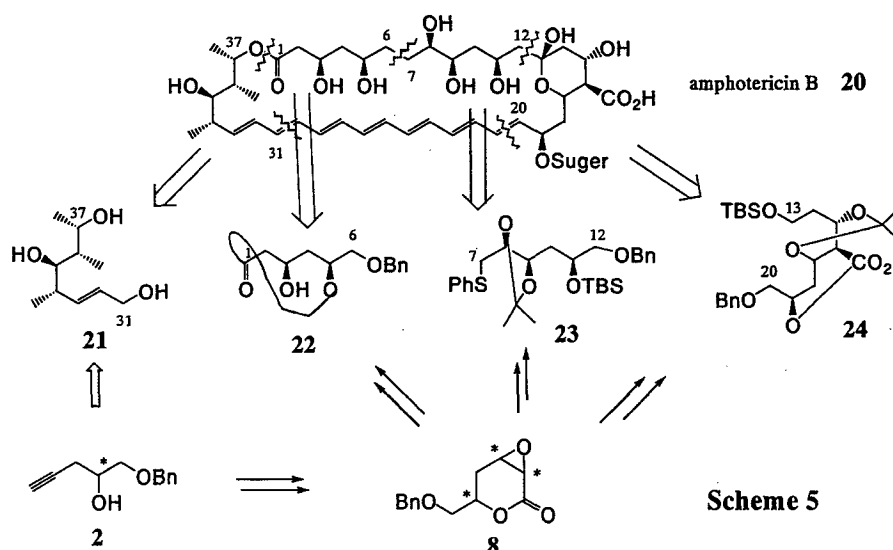
最初に HMG-CoA 還元酵素阻害剤である compactin (9) の活性部位といわれるラクトン部の合成を検討し、無置換ラクトン基質へのジアステレオ選択的なエポキシ化を経て、これに成功した。ここではヒドロ



キシパーオキシドアニオンがコンベックス面選択的に $\beta$ 位を攻撃するので $\delta$ 位置換基とはアンチ側から起こり、単一のエポキシド(8)を与えることになる。

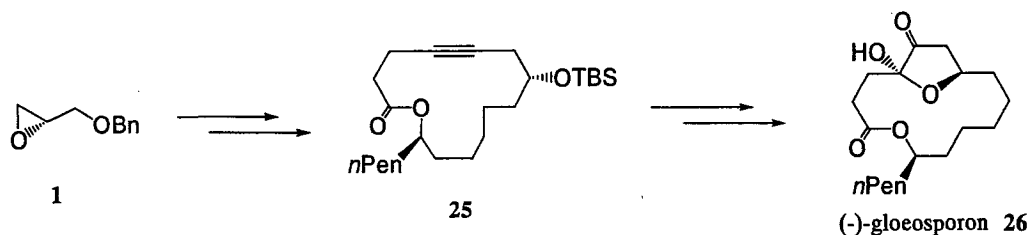
ついで炭素求核種による3級中心の構築を含む(+)-ramulosin(11)の合成を試みた。9:1の選択性で、シアノ酢酸エステルとのマイケル反応はジアステレオ選択的に付加が起こり、望ましくないジアステレオマーの分離を経て目的を達成した。またキラル4級中心を有する(+)-bukuchiol(13)の合成を試み、キュープレート完璧なエナンチオ制御下の1,4-付加反応による4級中心の構築を経て目的を達することができた。さらに、キラル3級および4級不斉炭素の両方を有する天然型vitamin E(16)の合成を試み、4級中心はエポキシ化法を、3級中心はジアステレオ選択的1,4-付加法を経て、完璧なジアステレオ制御下に目的を達成することができた。ここでエポキシ体(17)はmevalonolactone(18)の合成にも活用した(Scheme 4)。

さらに、多数の不斉炭素を有するマクロリドamphotericin B(20)の合成を試み、目的の達成には至らなかったものの、エポキシ化と1,4-付加反応による3級中心の構築によって共通アセチレンアルコール(2)から、すべてのキラル要素を含む4つのフラグメントを合成することができた(Scheme 5)。



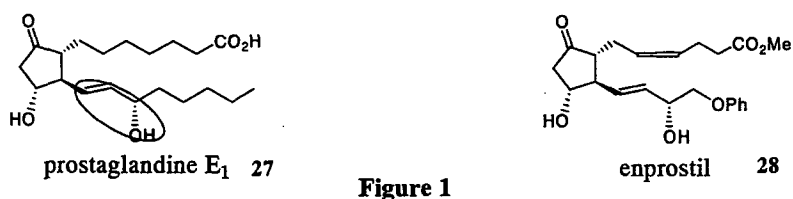
Scheme 5

一方、アセチレンのもつ2重の求核剤をC<sub>2</sub>対称性末端エポキシドへの反応とアルキル化に適用し、さらにアセチレン結合と1,2-ジケトン等の等価性に着目し特異なマクロリド(-)-gloeosporone(26)の全合成を達成した(Scheme 6)。

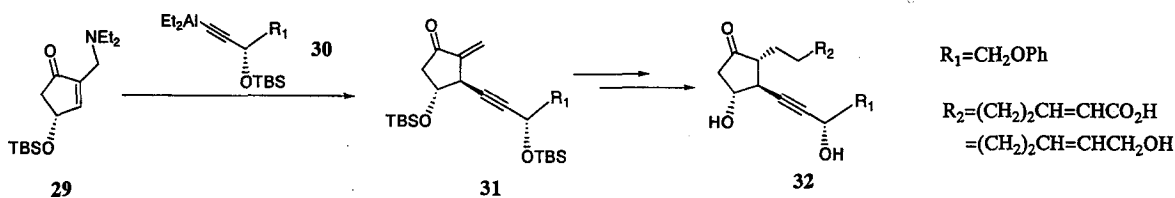


Scheme 6

ついで、3-ヒドロキシアセチレンアルコール素子を医薬品の開発に活用することを検討した。最近 prostaglandin E受容体 (EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, EP<sub>4</sub>) がクローニングされ、それを利用した研究によりそれぞれの受容体がどの生理活性に寄与しているかが解明されてきた。そこで、その目標となる医薬品として prostaglandin E<sub>1</sub> (27) 誘導体に注目し、そのアリルアルコール部を3-ヒドロキシアセチレンによって置換することを検討した。すなわちアリルアルコール部位をアセチレンアルコール単位に置換することにより、化合物としての新規性を出すと共に、その立体効果により EP<sub>3</sub> 受容体に対する選択性を増大させ、抗潰瘍作用 (EP<sub>3</sub>) と副作用 (EP<sub>1,4</sub>) が分離した新規な prostaglandin 型抗潰瘍剤の開発を目指した。



その結果、合成した一連のアセチレン誘導体の中から、期待した抗潰瘍作用と副作用である下痢との分離はできなかったものの、現在抗潰瘍剤として使用されている enprostil (28) に比べて非常に高い EP<sub>3</sub> 選択性を有し、in vivo でも抗潰瘍作用を示す2種の誘導体 (32) を見出した (Scheme 7)。



以上キラル4-ヒドロキシアセチレンアルコール素子 (2) については、 $\alpha, \beta$ -不飽和  $\delta$ -ラクトン中間体 (6) を経る任意に3級ならびに4級不斉炭素を構築できる手法を確立し、多様の天然物のエナンチオかつジアステレオ制御下の構築に展開させ有用性の一端を示すことができた。一方、3-ヒドロキシアセチレン素子 (3) については従来の合成プロスタグランジン誘導体を凌駕するアセチレン誘導体の合成を検討し、今後の展開が期待できる2種のリード化合物を合成することができた。

## 審査結果の要旨

本論文は基質制御型のエナンチオ制御方法論の展開による生理活性化合物の合成が述べられている。「生理活性の発現は分子の持つキラリティーに強く依存する」という見地から創薬への活用を目指して本研究を遂行している。簡便性、広い適応性と集約性を求めて合成研究が展開されている。具体的にはアセチレン結合の $\alpha$ 位および $\beta$ 位にある不斉3級炭素上の水酸基を唯一の手がかりにし、アセチレンの持つ化学的機能性を巧みに反映させて、キラリティーの転移ならびに増殖を行い生理活性天然物を中心とする多様な対象物のエナンチオかつジアステレオ制御合成を実現し自らの方法論の一般性を主張している。

アセチレンの $\alpha$ 位および $\beta$ 位に水酸基を持つ2級アルコールのキラル合成法は数多く知られているが、著者のリパーゼを活用する分割手法は極めて安全な環境適応型であり、21世紀の創薬にまさに相応しいと言えよう。さらに獲得した光学的に純粋なアセチレンアルコール素子の活用も極めて効率的であり、共通の基本中間体を経て多様な対象物を効果的かつ簡便に組み立て得る様デザインされている。勿論、それでありながら水準は高い。特にアセチレンアルコールに由来するキラリティーを $\delta$ -位に置く $\alpha, \beta$ -不飽和 $\delta$ -ラク톤を経由する $\delta$ -位のキラリティーを反映させるか3級および4級キラル中心の構築法の確立とその活用による共通のアセチレンアルコールから多様な生理活性天然物の構築は見事である。特定の対象物のみを総力を挙げて合成するという時代はすでに去り、無駄のない合成の展開が求められている。本研究はまさにそれに沿うものである。創薬を目指した第三章は現在のところ実用的な医薬品の創製には至っていないが、プロスタグランジンのアリルアルコール部をアセチレンアルコールに変換させることにより、EP3選択的化合物を見出したことは、現在EP3選択的なアゴニストの存在しない創薬の世界においては、将来の発展に大いに資することになる。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。