

氏 名 劉 波 りゅう は

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 富医薬博甲第 207 号

学位授与年月日 平成 28 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
薬学専攻

学位論文題目 Synthetic studies on anhydrophytosphingosine derivative
pachastrissamine, its aza- and sulfur-analogues, and their
stereoisomers
(無水フィトスフィンゴシン誘導体 pachastrissamine および窒素,
硫黄類縁体ならびにそれらの立体異性体の合成研究)

論文審査委員

(主査)	教 授	松谷 裕二
(副査)	教 授	森田 洋行
(副査)	教 授	矢倉 隆之 (指導教員)

論文内容の要旨

Pachastrissamine (jaspine B, **1**) は、2002 年および 2003 年に単離された無水フィトスフィンゴシン誘導体であり、¹⁾ all-*cis*-2,3,4-三置換テトラヒドロフラン構造を基本骨格として持つ (Fig. 1)。**1** は種々のヒトがん細胞に対して強力な細胞毒性を持つことが知られている。また最近、この細胞毒性がアポトーシス²⁾ やオートファジー³⁾ 細胞死を介して発現している可能性が報告されている。このような興味深い構造と生物活性から、**1** はこれまでに数多くの全合成が報告されている。また、立体異性体の合成に関しても盛んに行なわれており、なかでも 2 位異性体 (2-*epi*-pachastrissamine, **2**) は抗がん薬の標的酵素として注目を集めているスフィンゴシンキナーゼの二つのサブタイプのうち、一方のみを選択的に阻害する興味深い性質を持つ。⁴⁾ さらに、**1** の環内酸素を窒素または硫黄に置き換えた類縁体 **3**⁵⁾ および **4**⁶⁾ に関しても **1** と同等か、それ以上の細胞毒性を持つことが報告されている。しかしながら、**3**, **4** の立体異性体の合成は未だ報告されていない。このような背景の下、著者の所属研究室では以前に Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応ならびにロジウム触媒 C-H アミノ化反応を鍵反応とする **1** の立体選択的全合成に成功している。⁷⁾ しかしながら、低収率の工程を含んでいるため、類縁体合成への応用には問題があった。そこで、著者は **1** の実用的合成法の開発およびそれを用いる窒素、硫黄類縁体ならびにそれらの立体異性体の合成を検討した。

第 1 章 Pachastrissamine およびその 2 位異性体の合成⁸⁾

Pachastrissamine (**1**) および 2 位異性体 **2** の逆合成解析を Scheme 1 に示す。**1** はアリルテトラヒドロフラン **5** へのアミノ基の導入およびオレフィンクロスメタセシス反応を用いるアルキル側鎖の伸長により得られると考えた。アルキル側鎖を合成終盤に伸長することで、様々な側鎖を持つ誘導体合成が容易になると期待できる。**5** はモノトシラート **7** の環化により、**7** は 1,2,4-トリオール **9** の第一級ヒドロキシ基選択的トシル化⁹⁾ により合成可能と考えた。**9** は 3,4-*syn*-ホモアリルアルコール **11** から誘導できると考えた。**11** はアルデヒド **13** に対してアリル基を立体選択的に導入することで得られると考えた。**13** は文献記載の方法¹⁰⁾ により、市販の D-酒石酸ジエチル (**14**) から容易に調製できる。また、**1** の 2 位異性体 (2-*epi*-pachastrissamine, **2**) についても 3,4-*anti*-ホモアリルアルコール **12** から **1** と同様のルートにより合成できると考えた。

上記の逆合成解析に基づき、はじめにホモアリルアルコール **11** および **12** の立体選択的合成を検討した (Scheme 2)。文献に従い、D-酒石酸ジエチル (**14**) より 5 工程でアルデヒド **13** を得た。**13** をアリルマグネシウムブロミドまたはインジウム/アリルブロミドで処理したところ、ホモアリルアルコール **15** は得られたものの、立体選択性は全く見

られなかった。そこで、**15** を酸化して得られるアリルケトン **16** の立体選択的還元を試みた。その結果、**16** を THF 中、L-selectride と $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温で 2 時間反応させると、ほぼ定量的に 3,4-*syn* のホモアリルアルコール **11** が単一の立体異性体として得られた。一方、**16** を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 中、水素化ホウ素亜鉛と $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 5 時間反応させた場合には、3,4-*anti* 体 **12** が選択的に得られた。**11** を用いて pachastrissamine (**1**) の合成を検討した (Scheme 3)。**11** を 2% H_2SO_4 で処理して 1,2,4-トリオール **9** を得た後、塩化メチレン中、ジブチルスズ(IV)オキシドとトリエチルアミンの存在下、トシルクロリドと加熱還流下で反応させたところ、第一級ヒドロキシ基の選択的トシル化と続く環化反応が一挙に進行し、望みのアリルテトラヒドロフラン **5** が 84% の収率で得られた。**5** を対応するトリフラートへと変換後、ベンジルアミンと反応させてアミン **17** へと導いた。**17** を第二世代 Grubbs 触媒の存在下、1-トリデセンとのオレフィンクロスメタセシス反応に付したところ、望みのアルケン **18** とそのオレフィン部が異性化した生成物 **19** がそれぞれ 58%、18% の収率で得られた。これらを混合物のまま接触還元し pachastrissamine (**1**) の合成を達成した。また、3,4-*anti*-ホモアリルアルコール **12** から上記と同様の方法を用いることにより、2-*epi*-pachastrissamine (**2**) の合成にも成功した。

第 2 章 Pachastrissamine 窒素類縁体の合成研究⁸⁾

1 および **2** の合成ルートを未だ合成例の無い窒素類縁体の 2 位異性体 **22** の合成に応用した (Scheme 4)。すなわち、3,4-*syn*-ホモアリルアルコール **11** から 4-ノシルオキシ-1,2-ジオール **20** を経てアリルピロリジン **21** を合成後、アミノ化およびアルキル側鎖の伸長を行なって **22** を合成することを計画した。結果を Scheme 5 に示す。はじめに、**11** をトシラート **23** へと変換後、アジ化ナトリウムとの $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を行ないアジド **24** とした。**24** を Staudinger 反応条件に付して **25** とした後、ノシル化体 **26** へと導いた。**26** を酸処理して **20** を合成後、ジブチルスズ(IV)オキシド存在下でトシル化を行なったところ、期待通り第一級ヒドロキシ基の選択的トシル化と環化が一挙に進行し、収率 93% でアリルピロリジン **21** を与えた。**21** のヒドロキシ基をトリフラートへと変換後、ベンジルアミンと反応させた結果、望むアミノ化体 **27** が **21** から 50% の収率で得られた。オレフィンクロスメタセシス反応により **27** のアルキル側鎖を伸長した後、ノシル基の除去、続いて接触還元を行ない窒素類縁体の 2 位異性体 **22** を合成した。

第 3 章 Pachastrissamine 硫黄類縁体の合成研究¹¹⁾

1、**2** および **22** の合成検討の結果を基に硫黄類縁体 **4** の合成を試みた (Scheme 6)。チオ基存在下でのメタセシス反応は複雑になることが知られているので、硫黄原子の導入前にアルキル側鎖を伸長することにした。すなわち、3,4-*anti*-ホモアリルアルコール **12** を 1-トリデセンとのオレフィンクロスメタセシス反応に付した後、接触還元することにより **28** を得た。**28** をトシル化体 **29** へと変換後、チオ基の導入を種々検討したが、脱離体 **31** が得られるのみで、目的のチオール **30** の生成は見られなかった。そこで、**29** のジオール保護基の除去ならびに第一級ヒドロキシ基の選択的トシル化をワンポットで行ないジトシル化体 **32** を得た後、硫化ナトリウムを用いるタンデムチオール化—環化反応を行なうことにより、望みのテトラヒドロチオフエン **33** を得た。**33** のヒドロキシ基

をトリフラート化後、ベンジルアミンと反応させた。しかしながら、複雑な生成物を与えた。一方、**33** をメシル化体 **34** へと変換後、ベンジルアミンと 150 °C で反応させたところ、67%の収率で対応するアミノ化体を得られた。また、メシル基の代わりにクロロメタンスルホニル基を用いると、アミノ化体の収率が僅かながら向上した。しかしながら、本アミノ化反応は予期しない立体保持で進行しており、得られたアミノ化体は4位異性体 **38** であった。この予期しない結果は、隣接する硫黄原子または酸素原子が **34** および **35** の4位炭素を分子内求核攻撃することで立体反転が起こり、中間体 **36** または **37** を生成した後、ベンジルアミンの窒素原子が4位炭素を求核攻撃して再度立体反転を起こして **38** が得られたと考えられる。**38** の窒素を完全に保護し **39** とした後、Birch還元条件にてベンジル基と PMB 基を除去して **40** を得た。**40** を酸処理して硫黄類縁体の4位異性体 **41** を合成した。

結論

著者は、pachastrissamine (**1**) の実用的合成法の開発およびそれを用いる窒素、硫黄類縁体ならびにそれらの立体異性体合成を検討した。その結果、市販の D-酒石酸ジエチル (**14**) から容易に調製可能なアシルケトン **16** の L-selectride による立体選択的還元により 3,4-*syn*-ホモアシルアルコール **11** を合成後、テトラヒドロフラン環の構築、アミノ基の導入、そしてアルキル側鎖の伸長を行なうことにより、**1** の実用的合成法の開発に成功した。また、**16** の水素化ホウ素亜鉛による立体選択的還元により 3,4-*anti*-ホモアシルアルコール **12** を得た後、上記と同様の方法を用いて 2-*epi*-pachastrissamine (**2**) の合成にも成功した。さらに本法を応用して窒素類縁体の2位異性体 **22** ならびに硫黄類縁体の4位異性体 **41** の初の合成を達成することができた。本合成法では、アルキル側鎖の導入を合成の終盤で実施することから、様々なアルキル側鎖を持つ誘導体合成に極めて有用である。

【参考文献】

- 1) (a) Kuroda I., Musman M., Ohtani I. I., Ichiba T., Tanaka J., Gravalos D. G., Higa T., *J. Nat. Prod.*, **65**, 1505 (2002). (b) Ledroit V., Debitus C., Lavaud C., Massiot G., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 225 (2003).
- 2) Canals D., Mormeneo D., Fabriàs G., Llebaria A., Casas J., Delgado A., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 235 (2009).
- 3) (a) Salma Y., Ballereau S., Maaliki C., Ladeira S., Andrieu-Abadie N., Génisson Y., *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 3227 (2010). (b) Salma Y., Lafont E., Therville N., Carpentier S., Bonnafé M.-J., Levade T., Génisson Y., Andrieu-Abadie N., *Biochem. Pharmacol.*, **78**, 477 (2009).
- 4) Yoshimitsu Y., Oishi S., Miyagaki J., Inuki S., Ohno H., Fujii N., *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 5402 (2011).
- 5) Rives A., Ladeira S., Levade T., Andrieu-Abadie N., Génisson Y., *J. Org. Chem.*, **75**, 7920 (2010).
- 6) Jeon H., Bae H., Baek D. J., Kwak Y.-S., Kim D., Kim S., *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 7237 (2011).
- 7) Yakura T., Sato S., Yoshimoto Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1284 (2007).
- 8) Fujiwara T., Liu B., Niu W., Hashimoto K., Nambu H., Yakura T., *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 179 (2016).
- 9) Martinelli M. J., Vaidyanathan R., Pawlak J. M., Nayyar N. K., Dhokte U. P., Doecke C. W., Zollars L. M. H., Moher E. D., Khau V. V., Košmrlj B., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3578 (2002).
- 10) Somfai P., Olsson R., *Tetrahedron*, **49**, 6645 (1993).
- 11) Liu B., Hashimoto K., Nambu H., Fujiwara T., Yakura T., *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 366 (2016).

学位論文審査の要旨

Pachastrissamine (jaspine B) は、2002 年および 2003 年に単離された all-*cis*-2,3,4-三置換テトラヒドロフラン環構造を基本骨格として持つ天然物であり、植物に多く含まれるスフィンゴ脂質である D-*ribo*-phytosphingosine が脱水環化した誘導体である。このような環状構造を含むスフィンゴ脂質類縁天然物は少なく、pachastrissamine と penaresidin 類の 2 種のみである。また、pachastrissamine は種々のヒトがん細胞に対して強力な細胞毒性を持つ。このような興味深い構造と生物活性のために、これまでに数多くの全合成が報告されている。また、立体異性体の合成と生物活性に関しても研究されており、なかでも 2 位異性体は抗がん薬の標的酵素スフィンゴシンキナーゼの二つのサブタイプのうち、一方のみを高選択に阻害することがわかっている。さらに、pachastrissamine の環内酸素を窒素または硫黄に置換した類縁体が pachastrissamine と同等、あるいはそれ以上の細胞毒性を持つことが報告されている。しかし、これらの類縁体の立体異性体についての研究はまだほとんどない。このような背景の下、申請者の所属研究室では以前に Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応ならびにロジウム触媒 C-H アミノ化反応を鍵反応とする pachastrissamine の立体選択的全合成に成功している。しかしながら、本合成は低収率の工程を含むため、類縁体合成への応用には問題があった。そこで、申請者は pachastrissamine および酵素選択性が期待出来る 2 位異性体の実用的な合成法の開発およびそれを用いる窒素、硫黄類縁体ならびにそれらの立体異性体の合成を検討し、以下の結果を得た。

Pachastrissamine およびその 2 位異性体の合成

Pachastrissamine およびその 2 位異性体の合成に際し、実用的で、かつ多様な 2 位側鎖類縁体の合成が容易に行なえるように、市販の D-酒石酸ジエチルを出発物質とし、2-アリルテトラヒドロフランを鍵中間体として、側鎖の伸長を合成終盤で行なう合成ルートを考案した。D-酒石酸ジエチルから文献記載の工程を含む 7 工程で合成したアリルケトンの立体選択的還元を検討し、3,4-*syn* 体および 3,4-*anti* 体のホモアリルアルコールをそれぞれ選択的に得ることに成功した。3,4-*syn* 体のホモアリルアルコールを用いて対応する 2-アリルテトラヒドロフランへと導き、S_N2 反応による 4 位アミノ基の導入およびオレフィンクロスメタセシス反応による 2 位側鎖の伸長を行ない、pachastrissamine の全合成を達成した。また、3,4-*anti* 体のホモアリルアルコールから同様のルートを経て pachastrissamine の 2 位異性体の合成も達成した。

Pachastrissamine 窒素類縁体の合成研究

Pachastrissamine およびその 2 位異性体の合成ルートを窒素類縁体およびその 2 位異性体の合成に応用した。先の検討で得た 3,4-*syn*-ホモアリアルアルコールから立体反転を伴うアミノ基の導入を経由することで、鍵中間体の 2-アリアルピロリジンを合成した。このアリアルピロリジンの 4 位アミノ基の導入と 2 位側鎖の伸長を行ない、窒素類縁体の 2 位異性体の初の合成に成功した。残念ながら、上記と同様のルートを用いる窒素類縁体の合成は達成できなかったが、3,4-*anti*-ホモアリアルアルコールから得られる 1,4-ジトシラート体のタンデムアミノ化一環化反応により、ピロリジン環構築の短工程化に成功した。

Pachastrissamine 硫黄類縁体の合成研究

さらに、硫黄類縁体の合成を検討した。その結果、3,4-*anti*-ホモアリアルアルコールから側鎖の伸長、テトラヒドロチオフェン環の構築を行なった。4 位アミノ化において予期しない立体保持アミノ化を見出し、硫黄類縁体の 4 位異性体の初の合成に成功した。また、本立体保持アミノ化はテトラヒドロチオフェンの立体異性による影響を受けないことを明らかにし、3,4-*syn*-ホモアリアルアルコールから硫黄類縁体の 2,4 位異性体の保護体の合成に成功した。

以上申請者は、実用的な pachastrissamine およびその 2 位異性体の合成法の開発およびそれを用いる窒素、硫黄類縁体の立体異性体の合成に成功した。本合成法は、入手が容易な出発物質を用い、合成途中の還元反応により選択的に得られる両立体異性体を用いて、pachastrissamine およびその 2 位異性体を作り分けることが可能である。また、2 位側鎖の導入を合成の終盤で行なうために、多様な 2 位側鎖類縁体の合成に極めて有用である。これらの結果は、pachastrissamine およびその類縁体ならびにこれらの立体異性体の構造活性相関研究ならびに、新規医薬品の開発に大きく貢献できるものと期待される。

主査および副査は、申請者 劉波氏に面接試験を行うとともに論文内容を審査し、この論文が博士（薬学）の学位論文として十分に評価できるものと判断した。

(1) Tomoya Fujiwara, Bo Liu, Wenqi Niu, Kazuki Hashimoto, Hisanori Nambu, and Takayuki Yakura

Practical synthesis of pachastrissamine (jaspine B), 2-*epi*-pachastrissamine, and the 2-*epi*-

pyrrolidine analogue

(Pachastrissamine (jaspine B), 2-*epi*-pachastrissamine, および2-*epi*-ピロリジン類縁体の実用的合成)

Chemical & Pharmaceutical Bulletin 誌, 64巻, 179~188頁, 2016年.

- (2) Bo Liu, Kazuki Hashimoto, Hisanori Nambu, Tomoya Fujiwara, and Takayuki Yakura
Synthetic studies on a pachastrissamine sulfur analogue: Synthesis of a 4-*epi*-sulfur analogue

(Pachastrissamine 硫黄類縁体の合成研究：硫黄類縁体の4位異性体の合成)

Chemical & Pharmaceutical Bulletin 誌, 64巻, 366~370頁, 2016年.