

学位論文の要旨

氏名

前田和人

学位論文題目

生物活性リグナン類の合成と医薬品リード化合物への展開

本論文は、成人T細胞白血病に対する細胞傷害性など魅力的な生物活性を有するリグナン類に対して、①全合成法の開発 ②過去に帰属された構造の修正 ③生物活性リグナン類の活性評価の3点に関する研究についてまとめ、リグナン類の医薬品リード化合物への展開について考察したものである。本論文は全6章から構成されている。

第1章は序論として、標的疾患や天然有機化合物由来の代表的な抗がん剤、今回の標的化合物であるリグナンの基本的事項ならびに合成手法についてまとめ、本研究の必要性および研究が達成された際に期待できる成果について述べている。

第2章は、標的化合物群の骨格構築法の確立を目的として(±)-hyptininの全合成を行い、その結果についてまとめたものである。3つの化合物を用いた収束的合成手法を用いて、(±)-hyptininの初の全合成を達成した。得られた分光学的データは過去に報告されたデータと一致せず、文献に報告されている(±)-hyptininの構造に誤りがあることを明らかにした。

第3章は、第2章にて開発した全合成法を改良することで(±)-hyptosideの全合成を行い、その結果についてまとめたものである。低収率であった反応の変更とそれに伴う原料の再設計によって、問題点を克服し、(±)-hyptosideの初の全合成を達成した。また、得られた分光学的データより、過去に報告された(±)-hyptosideの構造にも誤りがあることを示した。さらに、確立した合成経路の有用性について確認を行い、類縁体2種の初の全合成ならびに(±)-hyptininの2例目の全合成を完了した。類縁体2種についても分光学的データの確認を行った結果、過去に報告された構造に誤りがあることが示され、これまで報告されているhyptinin型のdihydronaphthalene型のリグナン類4種すべてに構造修正が必要であることが判明した。本研究にて確立した合成経路は、標的としたリグナン4種すべてに適用可能であり、特に(±)-hyptininについては第2章での全合成と比較して全収率が向上していることから、汎用的かつ効率的な経路であることを示した。

第4章は、第2章および第3章において構造に誤りがあることが判明した4種のリグナン類の構造の再検討を行い、その結果についてまとめたものである。はじめに、(±)-hyptininに関して分光学的データの帰属を再検討した。¹H NMRの化学シフト値の大きな差異が、化合物に存在するC9位カルボニル基周辺で確認されていることに着目し、修正候補化合物をカルボニル基の位置が異なる構造異性体であると仮定した。修正候補化合物である既知化合物 (+)-β-apopicropodophyllinの合成を行い、得られた¹H NMRの化学シフト値及び比旋光度の比較を行った。結果として、合成した(+)-β-apopicropodophyllin と文献に報告されたhyptininの¹H NMRの化学シフト値および比旋光度が良い一致を示したことから、1994年に報告されたhyptininはC9'位にカルボニル基を有する(+)-β-apopicropodophyllinを誤帰属したものであると結論づけた。また、合成したリグナン類のH9'位の特徴的な化学シフトの差異がなぜ生じているのかについての考察を行った。さらに、残り3種類のリグナン化合物に対しても構造の再検討を行った。(±)-hyptinin と同様に化合物内に存在するカルボニル基周辺で¹H NMRの化学シフト値の大きな差異を確認した。このことから、これらの化合物に対しても、同様の構造修正が必要であるという結論を得た。これを実証するべく、カルボニル基の位置が異なる構造異性体の合成を試みた。これら3種の修正候補化合物の合成手法はこれまで報告がないため、複数の既知手法を組み合わせる修正候補化合物の合成経路を検討した。

第5章は、今回合成を行ったリグナン類について成人T細胞白血病患者由来のS1T細胞株に対する細胞傷害性について、その結果を記したものである。合成した(±)-hyptininと(+)-β-apopicropodophyllin (hyptininとして報告された化合物)について半数阻害濃度の比較を行ったところ、(+)-β-apopicropodophyllinの場合、9.0 ng/mLという非常に強い活性を示した。一方で、合成した(±)-hyptininは5.9 μg/mLとなった。このことから、分子内に存在するカルボニル基の位置は細胞傷害性に大きく影響を与える部分構造であることが示された。また、合成型と天然型のリグナン類両方に細胞傷害性が確認されており、改めてこれらリグナン類の医薬品リード化合物としての有用性が確認された。

第6章では、各章にて得られた結果についてのまとめを行い、リグナン類の医薬品リード化合物展開への可能性について論じた。本研究によって、これまで合成手法が存在しなかった有用天然有機化合物の合成が可能となり、30年以上にわたり肯定されてきた生物活性を有するリグナン類の化学構造を訂正するに至った。今回取り扱った生物活性を有するリグナン類は、医薬品リード化合物としてのさらなる発展が期待される。

Summary of Doctoral Dissertation

Title of Doctoral Dissertation:

Total Synthesis of Bioactive Lignans and Development of Pharmaceutical Lead Compounds

Name: Maeda Kazuto

This study has established a synthetic route of bioactive dihydronaphthalenelignans and considered the possibility of their compounds as pharmaceutical lead compounds. This thesis is composed of 6 chapters.

Chapter 1 gives introduction of this study. Adult T cell leukemia (ATL) is an aggressive malignant disease. Because of the serious illness, the development of effective drugs with lower molecular weight is a high-priority objective. Hyptoside is a dihydronaphthalenelignan isolated from Jamaican herb, and has been known as a potent growth inhibitor against S1T cells originated in a patient of ATL. As such, hyptoside and its related compounds may be considered as potential lead compounds for the development of new anti-ATL drugs.

Chapter 2 the first total synthesis of (\pm)-hyptinin via a convergent pathway starting from three simple components (phosphonate, cyclic ketone, and aryl Grignard reagent) is described. The ^1H and ^{13}C NMR spectra of the synthesized (\pm)-hyptinin was not agreed with those of the natural hyptinin and so careful reexamination of the reported structures of hyptinin is necessary.

Chapter 3 describes the first total synthesis of (\pm)-hyptoside and its derivatives by improved convergent synthesis using redesigned three fragments (α -bromo ester, cyclic ketone, and aryl Grignard reagent). As the NMR spectra of synthesized (\pm)-hyptoside and two derivatives was not agreed with those of reported dihydronaphthalenelignans, I concluded that the reported structure of dihydronaphthalenelignans was misassigned.

In Chapter 4, structural revision of natural dihydronaphthalenelignans is described. There were considerable differences between the ^1H NMR signals assigned to the protons and carbons surrounding the lactone carbonyl group for the natural and synthesized compounds, which strongly suggested that the position of the lactone carbonyl unit in the natural and synthesized compounds is different. A structural isomer of hyptinin, (+)- β -apopicropodophyllin has been obtained by the acid-catalyzed dehydration of (-)-podophyllotoxin in according to a known method. The NMR data and $[\alpha]_D$ values of synthesized (+)- β -apopicropodophyllin were almost identical to those of natural hyptinin. Therefore, we conclude that the compound isolated from the Jamaican herb in 1994 is actually (+)- β -apopicropodophyllin. We tried structural revision of hyptoside and other derivatives.

Chapter 5 described cytotoxicity of the synthesized compounds against S1T cells. Synthesized (\pm)-hyptinin, (\pm)-hyptoside and (+)- β -apopicropodophyllin were evaluated for activity against the S1T cells. All of the synthesized compounds were active against S1T cells, and the activity of (+)- β -apopicropodophyllin was nearly 1000 times higher than those of synthesized (\pm)-hyptinin and (\pm)-hyptoside.

In Chapter 6, the results of this study were summarized.