

平成 30 年度 博士論文

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

(Total Synthesis of Bioactive Lignans and Development of  
Pharmaceutical Lead Compounds)

2019 年 3 月

鹿児島大学大学院理工学研究科総合理工学専攻

前田 和人

## 博士論文目次

略語一覧	3
緒言	5
第 1 章 序論	6
1-1 成人 T 細胞白血病 (ATL)	7
1-2 がんと抗がん剤について	10
1-3 リグナン類について	14
1-4 Dihydronaphthalenelignan 類と合成標的化合物 hyptoside	18
1-5 本研究の目的	20
第 2 章 (±)-hyptinin の全合成研究	21
2-1 序	22
2-2 (±)-hyptinin (2) の初の全合成	23
2-3 (±)-hyptinin (2) の新たな合成手法の検討	28
第 3 章 Dihydronaphthalenelignan 類の汎用的合成経路の開発	31
3-1 序	32
3-2 (±)-hyptoside (1) の初の全合成	34
3-3 (±)-hyptoside (1) の類縁体の全合成	36
3-4 Dihydronaphthalenelignan 類の構造について	38
第 4 章 Dihydronaphthalenelignan 類の報告構造に対する 構造修正	39
4-1 Dihydronaphthalenelignan 類の構造帰属の誤りに ついて	40
4-2 Hyptinin (2) の構造修正	46
4-3 他の dihydronaphthalenelignan 類の構造修正 研究	51

第 5 章	Dihydronaphthalenelignan 類の生物活性	62
5-1	Dihydronaphthalenelignan 類の S1T 細胞に対する 細胞傷害性試験	63
5-2	Dihydronaphthalenelignan 類の SAR について	64
第 6 章	結論	66
6-1	総括	67
6-2	リグナン類の医薬品リード化合物への展開 について	69
実験の部		70
参考文献		88
謝辞		93

## 略語一覽

Ac	Acetyl group
ADCC	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
Ar1	Aryl group
ATL	Adult T-cell Leukemia
BAX	Bcl-2-associated X protein
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzoyl group
Casp	Caspase
CCR4	C-C Chemokine Receptor type 4
CO(Im) <sub>2</sub>	carbonyldiimidazole
Comp.	compound
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene
DIBAL	Diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N, N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N, N</i> -dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
Et	Ethyl group
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRFABMS	High Resolution Fast Atom Bombardment Mass spectrometry
HTLV-I	Human T-cell Leukemia Virus type I
HWE reaction	Horner-Wadsworth-Emmons reaction
IC <sub>50</sub>	half maximal (50%) Inhibitory Concentration
<sup>i</sup> PrMgCl-LiCl	Isopropyl magnesium Chloride Lithium Chloride Complex
LDA	Lithium Diisopropyl Amide
Me	Methyl group
MeCN	acetonitrile
MM	Molecular Mechanics
Ms	Mesyl group

Nat,	Natural
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
P53	Protein 53
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PCC	Pyridinium Chloro Chromate
PDC	Pyridinium DiChromate
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -TolueneSulfonate
PTSA	<i>p</i> -TolueneSulfonic Acid
QOL	Quality of Life
SAR	Structure-Activity Relationship
Synth.	Synthesized
TBS	<i>Tert</i> -ButyldimethylSilyl group
<sup>t</sup> Bu	<i>Tert</i> -Butyl group
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
THF	TetraHydroFuran
TMS	Trimethylsilyl group
Ts	Tosyl group

## 緒言

創薬分野では、さまざまな疾患に対して有効な薬剤が日々開発されている。しかしながら、いまだに治療薬の存在しない疾患も数多く存在している。薬剤開発における研究対象は、天然由来抗がん剤などの低分子、環状ペプチドなどの中分子、そして抗体医薬品などの高分子へと広がりをみせている。難病の克服や患者の QOL の向上のためには、様々な医薬品の相互発展が必要不可欠である。その中でも、低分子医薬品の占める役割と重要性は高い。Newman らは、「1985 年から 2014 年にかけて、認可及び臨床研究に進んだ医薬品は約 1000 種類存在し、その約半数は天然有機化合物の誘導体または模倣した化合物である。」と報告している<sup>[1]</sup> また、医薬品産業政策研究所の予測では、2020 年までに予想される医薬品市場の 60%以上は低分子医薬品によるものであるとしている<sup>[2]</sup>。このため、多くの人々の健康を支える医薬品のさらなる発展のために、低分子医薬品の開発はこれからも変わることなく重要な分野である。

低分子創薬のシードとなる天然有機化合物の強力な生物活性は、複雑な化学構造や官能基などに起因するものである。この天然有機化合物は、天然資源からごく微量しか得られないことが多い。このため、化学修飾による化合物の最適化や作用機序の解明、臨床試験時の化合物供給などが行えず、新薬開発の大きな遅れや頓挫も少なくない。これは、治療薬が存在しない疾患を抱えた患者が、新薬に期待している昨今の状況に対して大きな問題といえる。この問題を打開するために、薬剤開発に有用な天然有機化合物を化学的手法で合成することは、天然物合成化学における一つの目的であるといえる。

今回著者は 2012 年に単離され、成人 T 細胞白血病に対する強力な生物活性が確認された dihydronaphthalenelignan 類である(±)-hyptoside の合成研究を起点として、①dihydronaphthalenelignan 類の合成に有用な汎用的合成経路の開発 ②過去に報告された化学構造の修正 ③dihydronaphthalenelignan 類の生物活性の確認をおこなった。

本論文では、上記①から③の研究成果について記述し、dihydronaphthalenelignan 類の創薬展開の可能性について述べる。

# 第 1 章

## 序論

### 1-1 成人 T 細胞白血病 (ATL)

成人 T 細胞白血病 (英名 : Adult T-cell leukemia, 以下 ATL とする) はヒト T リンパ向性ウイルス I 型 (Human T-cell Leukemia Virus type I, 以下 HTLV-1 とする) により引き起こされる難治性ウイルス疾患である。本疾患は 1976 年 (昭和 51 年) に高月清によって発見・命名された<sup>[3]</sup>。

ATL は HTLV-1 が T 細胞に感染後 (この感染状態の人のことを保因者と呼ぶ) 、約 50 年という長い潜伏期間を経て保因者全体の約 5%が発病する (Figure 1)。また、感染した T 細胞には血液中に切れ込みのある花弁状の核をもった異常なリンパ球 (flower cell) がみられるのも大きな特徴である。

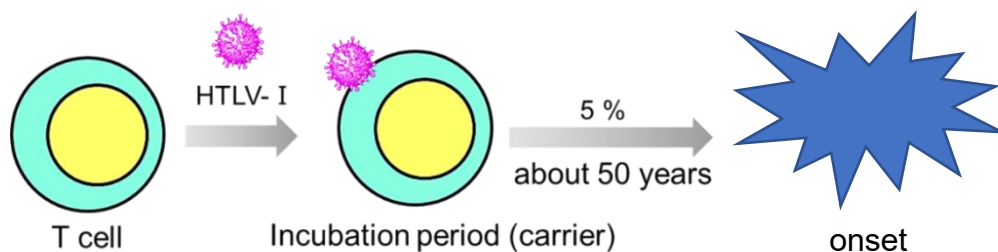


Figure 1. 成人 T 細胞白血病の発症までの流れ

ATL にはいくつかの病型が存在し、それぞれ ①急性型 ②リンパ腫型 ③くすぶり型 ④慢性型と呼ばれている。①および②は病状の進行が早く、早期の治療が必要である。

本疾患の治療法には以下のものが存在する。

- 多剤併用化学療法および単薬療法 (低分子医薬品)

多剤併用療法は数種類存在し、例として以下のようなものが挙げられる。

CHOP 療法 : 1970 年に発見され低悪性から中悪性の悪性リンパ腫の治療手段で、Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone など



の薬剤を使用する。

mLSG15 療法：Vincristin, Cyclophosphamide, doxorubicin, Prednisolone, Ranimustine, Vindesine sulfate, Etoposide, Carboplatin, Cytarabine, Methotrexate などの薬剤を併用する治療法で、現在 ATL に対し低分子医薬品を用いた治療法の中で一番高い治療成績をあげている治療法である。

単剤としては、podophyllotoxin から誘導された抗悪性腫瘍剤 Etoposide (エトポシド) などが用いられる。

#### ●抗体医薬品<sup>[4]</sup>

抗体医薬品としては、ヒト化抗 CCR4 (CC ケモカイン受容体 4) モノクローナル抗体であるモガムリズマブが用いられる。本医薬品は、ATL にて強く発現する CCR4 に対し作用し、抗体依存性細胞障害 (ADCC) により抗腫瘍活性を示す。

#### ●造血幹細胞移植

ドナーから造血幹細胞および血球 (特にリンパ球) を移植することにより免疫の力を利用して ATL 細胞を排除する手法である。ATL の中でも、1) 化学療法により病気がある程度コントロールされている、2) 感染症を合併していない、3) 全身状態がよい、4) 50 歳以下である、5) HLA (白血球の型) が合っているドナーがいるといった多くの条件を満たす際に強く推奨されている。

一般的な ATL に対する治療法については説明したが、各治療法には問題点が存在する。それは、低分子医薬品および抗体医薬品は治療成績が高くないこと、造血幹細胞移植については患者全員に適応できないことである。そのため、新薬の開発および効果的治療法の確立が急務となっている。

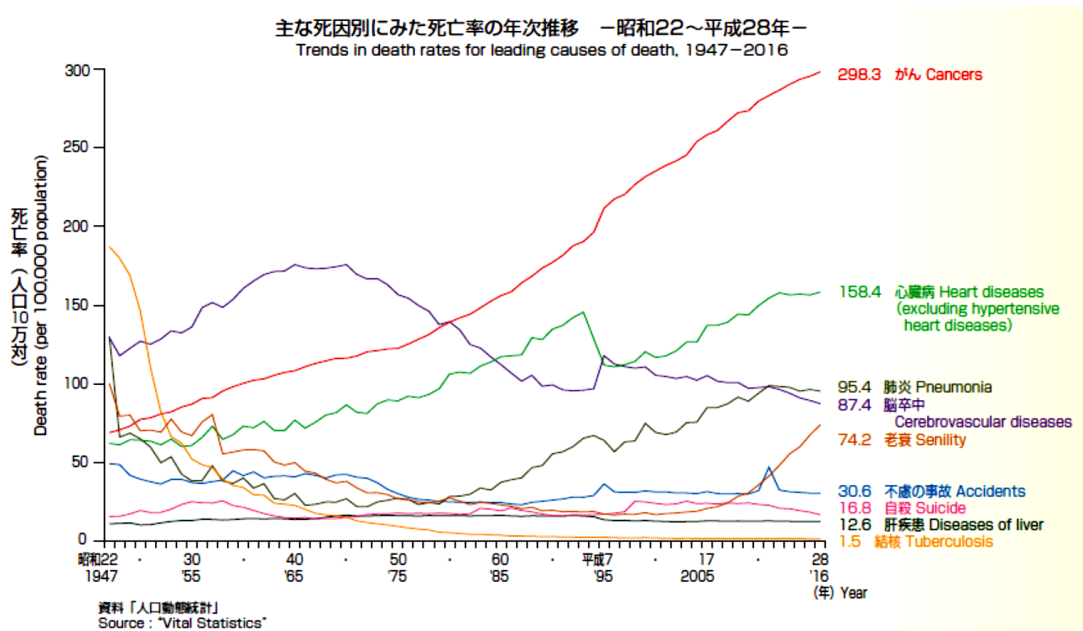
日本国内における ATL の保因者の数は、2009 年で 108 万人といわれており、

1988 年の 130 万人から減少傾向があるものの依然として多い<sup>[5]</sup>。この保因者の分布には大きな特徴があり、九州南部 (宮崎・鹿児島・沖縄) に集中している。その中で鹿児島のキャリアの割合は 1.95% と東京の 0.15% と比較して 10 倍以上である。しかし、このキャリアの局在性は 1990 年から 2009 年にかけて都市圏への広がりを見せており、これからさらに全国に広がる可能性も高い。

以上 ATL は、国内キャリア非常に多いにも関わらず、発症機構や ATL 細胞の増殖のメカニズム、治療薬が標的とすべき部位の詳細が明らかになっていない。このため、本疾患の克服には医学のみならず、薬学・生物学・化学など多くの分野が協力して研究活動を展開する必要がある。

## 1-2 がんと抗がん剤

人体は 60 兆もの細胞で構成されており、それらの細胞は常に様々な要因によって損傷を受ける。そのうち、修復できずに生じた異常な細胞が増殖することでがん (悪性腫瘍、悪性新生物) となる。下のグラフは、昭和 22 年から平成 28 年までの日本人の死因の推移である<sup>[6]</sup>。がんは、1980 年を境にして死因の第一位となっており、現在は 2 人に 1 人は罹患するといわれている。



政府統計「平成 30 年 我が国の人口動態」より引用

Figure 2. 日本における主な死因別にみた死亡率の年次推移

がんの治療には、①外科的療法 (病巣の切除) ②化学療法 (抗がん剤) ③ホルモン療法 ④放射線療法などが存在し、それぞれにメリットデメリットがあるため、がんの種類や進行度、患者の状態によって治療法が選択される。その中でも外科的療法とともに多く適応されているのは抗がん剤による治療である。使用される抗がん剤は、様々な作用機序を有し、代謝拮抗やアルキル化剤、抗がん性抗生物質、微小管作用薬、トポイソメラーゼ阻害薬、分子

標的薬などに分類される。この抗がん剤の多くは、植物や海洋生物より単離された天然有機化合物の誘導体や模倣体である。ここで、天然有機化合物由来の代表的な抗がん剤について例を示す。

### ● Etoposide

DNA 合成期に topoisomerase II -DNA 複合体の DNA 切断部位に結合することで DNA の再結合を阻害する Etoposide は、Podwysotszki, V. により 1880 年に単離された podophyllotoxin を誘導体化することで生み出された抗がん剤である<sup>[10]</sup>。今回筆者がターゲットとした hyptoside と似た化学構造を有する。Etoposide はリード化合物である podophyllotoxin の構造活性相関の結果から、C 環水酸基に対する官能基修飾により水溶性の向上、E 環 *p* 位水酸基によって水素結合部位の追加が施されている。作用としては、DNA-topo II 複合体の DNA 切断面に入り込むように作用し、複合体を安定化することで活性を示す<sup>[11]</sup>。

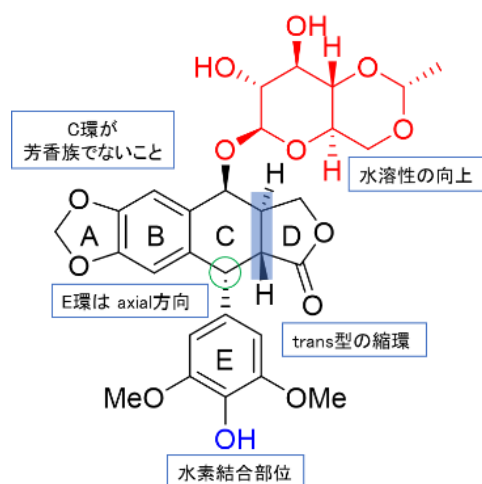


Figure 3. Etoposide の構造活性相関

- Irinotecan (CPT-11)

DNA 合成期 (S 期) に、複製や転写時の DNA 超らせんを緩和する topoisomerase I に作用する Irinotecan は、1966 年に Monroe E. Wall と Mansukh C. Wani によって単離された天然有機化合物である camptotecin をベースとした抗がん剤である<sup>[7]</sup>。camptotecin に乏しかった水溶性を、薬剤活性に関与しない部分への官能基修飾によって補完することで Irinotecan が創製された<sup>[8]</sup>。Irinotecan は、肝臓内のカルボキシエステラーゼによって代謝され SN-38 に変換される。この SN-38 が強力な抗がん活性を発現する本体となる。SAR の結果から連続する 5 環構造のうち A および B 環部位への化学修飾が活性に大きな影響を与えることが判明している<sup>[9]</sup>。

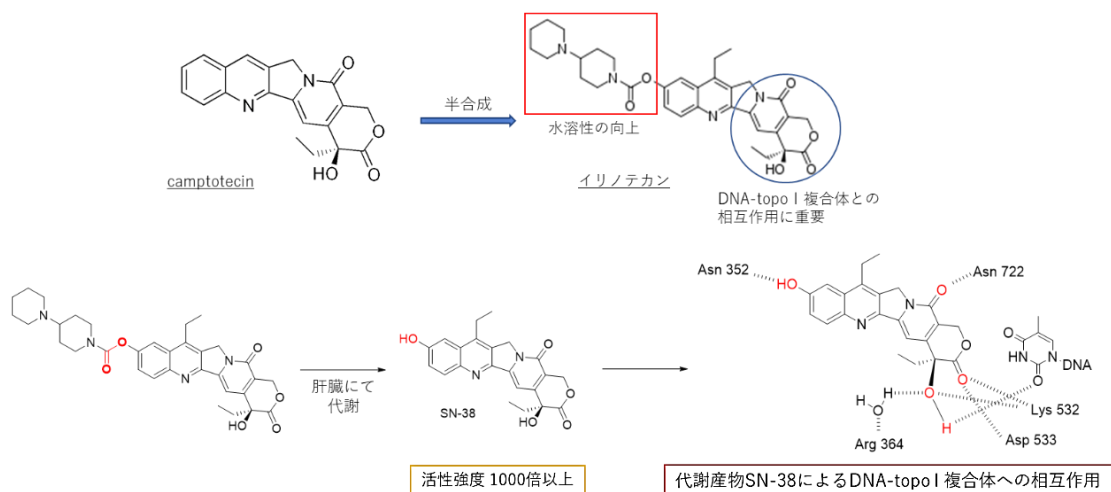


Figure 4. Irinotecan の SAR および DNA-topo I との相互作用

- Taxol (Paclitaxel)

分裂期 (M 期) に、微小管の脱重合阻害を起こし細胞分裂を停止させる Taxol (Paclitaxel) は、Mansukhlal C. Wani. によって 1971 年に単離された<sup>[12]</sup>。4 級不斉中心を含む 11 の不斉中心や 6/8/6 の縮環構造など、非常に複雑な化学構造を有する。全合成難易度は非常に高く、現在はセイヨウイチイ (*Taxus*

*brevifolia*) の葉から単離される 10-deacetylpaclitaxel III を原料として半合成するか、細胞培養法によって直接入手する手法が主流となっている。オキセタン環を変換すると、活性は著しく低下する<sup>[13]</sup>。また構造内赤のハイライトで示した部分は、活性部位への相互作用は重要ではないが、主骨格のコンフォメーションに大きな影響を与えることが知られている。作用としては、微小管の  $\beta$ -チューブリン内のポケットに強く結合し、微小管を安定化させることで脱重合を阻害することが知られている。

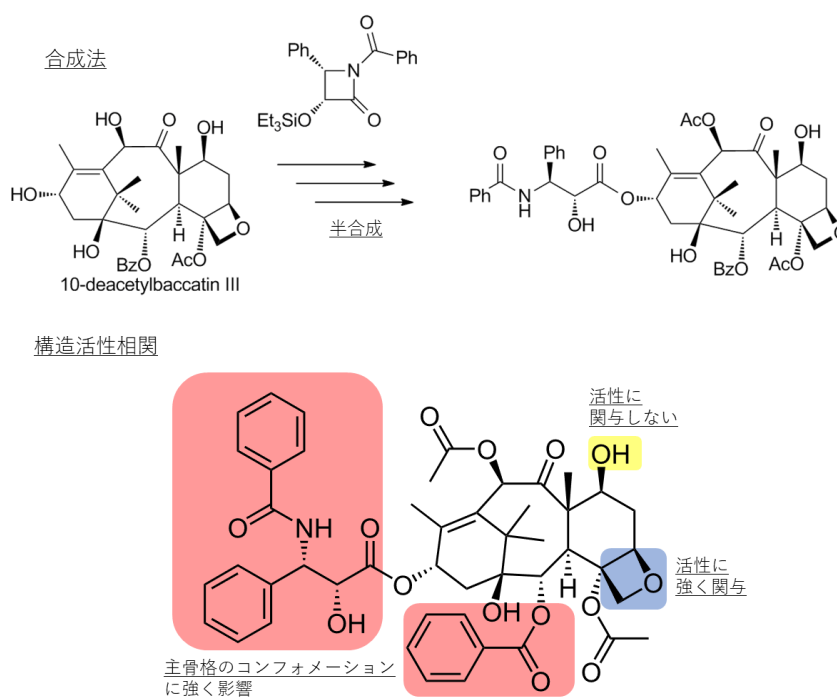


Figure 5. Taxol (Paclitaxel) の合成および構造活性相関

このように抗がん剤の多くは、天然由来の有機化合物に存在する高い生物活性をベースとして、化学構造の一部修飾および模倣を行うことで高い活性と水溶性、細胞毒性のコントロールを実現している。

### 1-3 リグナン (Lignan) について<sup>[14]</sup>

リグナンは、芳香族部位 C6 と側鎖部位 C3 で構成されるフェニルプロパノイド (C6-C3 unit) の二量体を最小単位とする植物由来低分子化合物の総称である。植物の中でも、高等植物、特に木本植物の材に多く存在すると言われている。C6-C3 unit が 2 量体を形成する際、側鎖β位で縮合したものを真正リグナン、それ以外をネオリグナンとよぶ。真正リグナンには以下の種類が存在する。

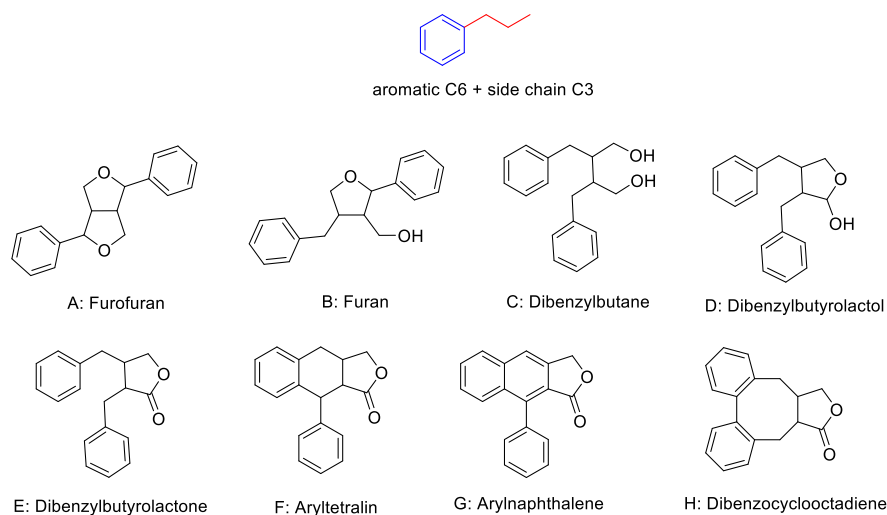
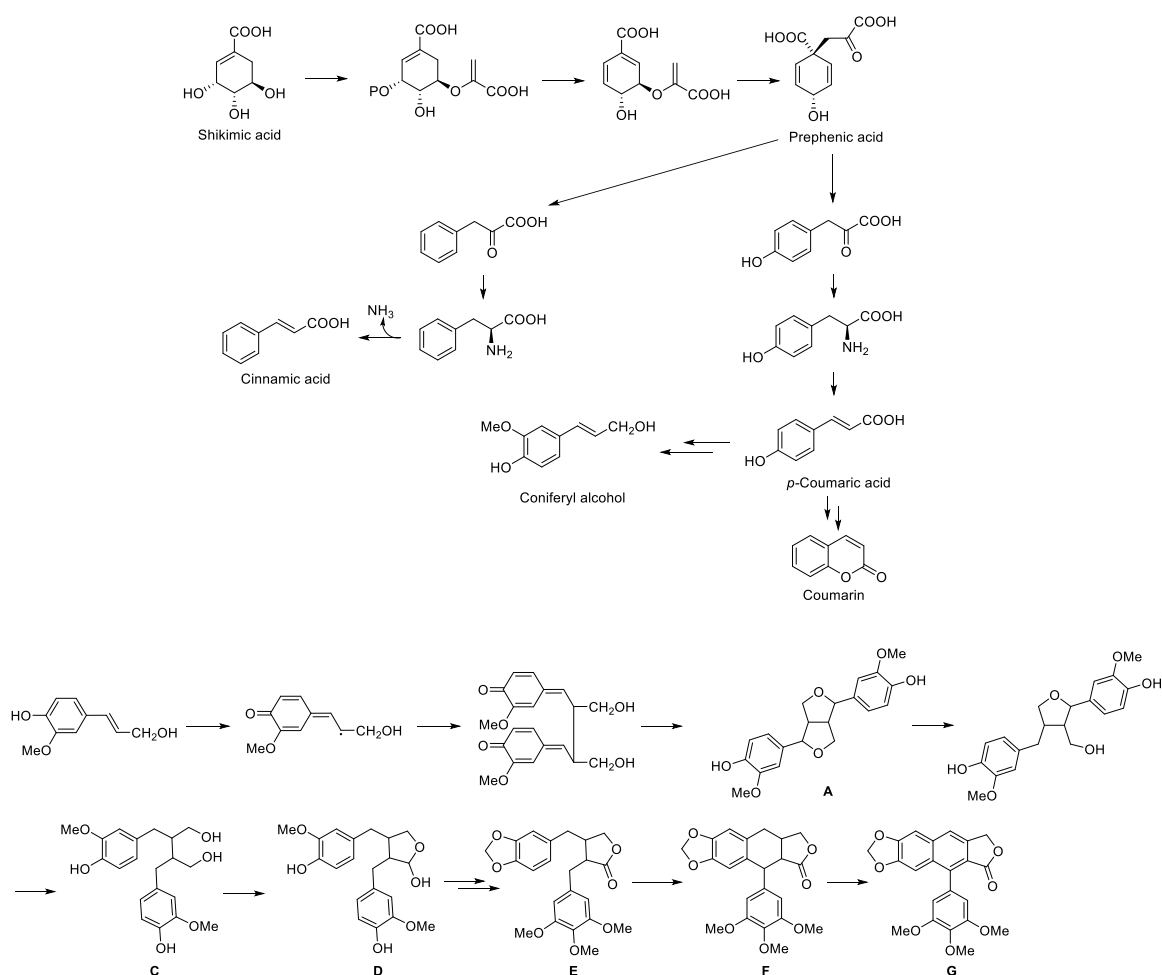


Figure 6. リグナンの構成単位 (C6-C3) と真正リグナンの種類

生合成経路としては、はじめにシキミ酸を前駆体とし、フェニルアラニンやチロシンを経由することで、原料となるフェニルプロパノイドが合成される。

この、フェニルプロパノイド2分子がβ位でラジカルカップリングした後に、THF環が形成されることで furofuran 型 (A) が生合成される。furofuran 型の開環や再閉環、酸化などによって様々な型のリグナンが生合成される<sup>[15]</sup>。



Scheme 1. リグナンの生合成経路

リグナン類には、強壮効果や抗炎症、抗アレルギー作用、抗腫瘍作用など多様な生物活性が報告されている<sup>[16]</sup>。リグナン類の代表的な例としては、メギ植物の *Podophyllum peltatum* の根茎より単離された podophyllotoxin が挙げられる。

Podophyllotoxin は、1880 年に単離され 1932 年に構造が推定、1951 年に構造決定が行われた aryltetralin 型のリグナンである<sup>[10, 17]</sup>。活性として、抗腫瘍活性を有しており、誘導体化させることで Etoposide が開発された。ただし、両者の作用機序は異なっており、Etoposide が、S 期の topoisomerase II-DNA 複



合体に作用するのに対し、**podophyllotoxin** は M 期のチューブリン重合阻害に関与することが知られている。

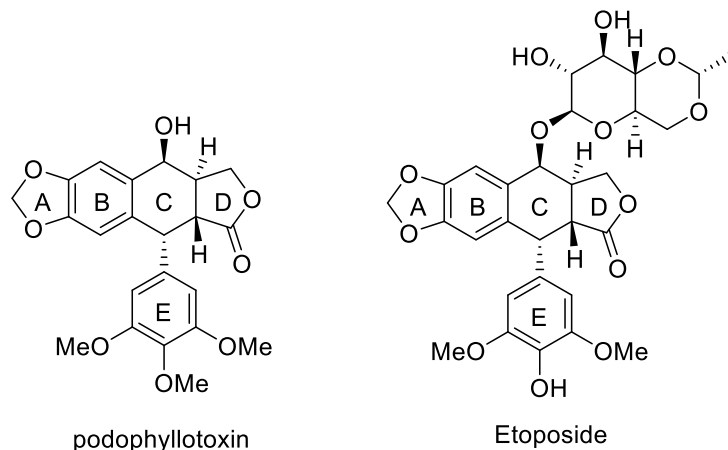
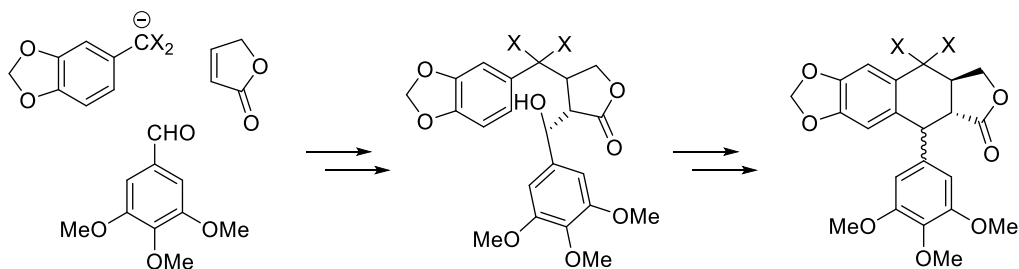


Figure 7. 生物活性リグナン化合物 **podophyllotoxin** と抗腫瘍剤 **Etoposide**

**Podophyllotoxin** 型のリグナン構造的特徴として、5/6/6/5 の縮環構造を有し、C 環上に連続した 4 つの不斉中心を有することが挙げられる。これらの構築法については精力的に研究がなされてきた<sup>[18]</sup>。以下に合成手法の一例を示す。

● Ziegler らの合成<sup>[19]</sup>

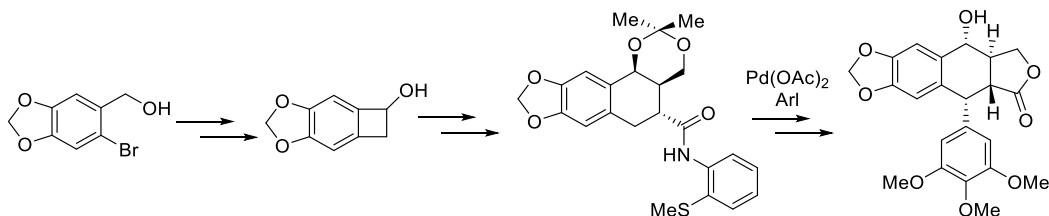
3 種の原料 (**benzyl anion**, **2(5H)-furanone**, **benzaldehyde derivatives**) より 3 成分の縮合反応を行うことで全炭素数を導入した後に、C 環閉環および官能基変換によって骨格構築を行っている。



Scheme 2. Ziegler らの合成戦略

- Ting らの合成<sup>[20]</sup>

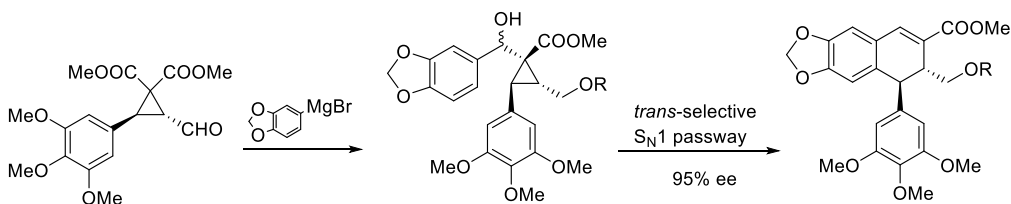
6-bromopiperonal を原料として数工程の変換の後に、C-E 間の結合を Pd 触媒存在下 C-H アリル化によって立体選択的に導入することで C4 位エピマーとともに podophyllotoxin の短工程全合成を達成している。



Scheme 3. Ting らの合成戦略

- Nishii らの合成

また、日本国内でリグナンの合成を複数報告している Nishii らは、Donor-acceptor 型のシクロプロパンを用いた開環反応によって 7-Benzyloxy Dibenzyl Lignan に存在する不斉点の構築を達成している<sup>[21]</sup>。



Scheme 4. Nishii らの合成戦略

#### 1-4 Dihydronaphthalenellignan 類と合成標的化合物 hyptoside

今回の筆者らが合成ターゲットとしているのは、C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalene 型のリグナンである。Dihydronaphthalene 型は、arylnaphthalene 型の C 環部位が 2H 分還元されているもので、arylnaphthalene 型や aryltetralin 型と同様に生合成における最終段階に位置している。

C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalenellignan 類は、天然からの単離報告が 4 例しか存在せず、非常に珍しいリグナン類といえる [22, 23]。

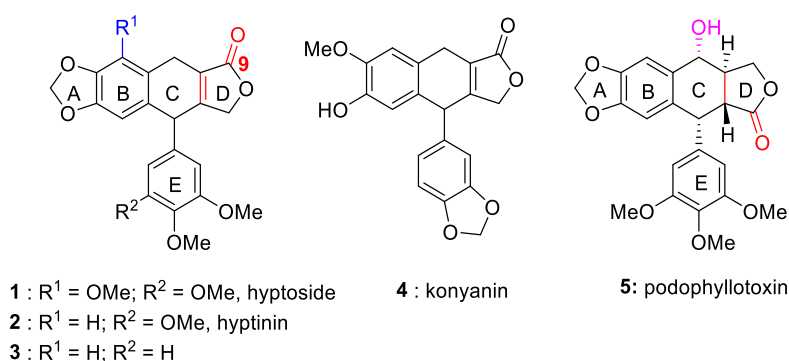


Figure 8. ターゲットの dihydronaphthalenellignan 類と podophyllotoxin

Hyptoside (**1**) は 2012 年ジャマイカ産シソ科植物 *Hyptis verticillata* Jacq. より濱田らによって単離・構造決定された dihydronaphthalenellignan の一種である [23]。この hyptoside (**1**) は Etoposide 開発のリード化合物となった podophyllotoxin と同様に A-E までの 5 つの環構造を有するが、構造上の相違点が 3 つ存在する。1 つ目は D 環 C-9 位カルボニル基と二重結合の有無である。2 つ目は C 環 4 位の水酸基の有無である。3 つ目は、B 環上のメトキシ基の有無である。構造的類似性が比較的高い hyptoside (**1**) と podophyllotoxin (**5**) であるが、hyptoside (**1**) は ATL 患者由来の SIT 細胞に対して IC<sub>50</sub> 7.0 nM という高い細胞傷害性を有することが報告されている [24]。これは、化合物 **5** から誘導された抗がん剤 Etoposide と比較しても高いものとなっている。さらに、

この **hyptoside (1)** は前述した抗がん剤 **Etoposide** に薬剤耐性を有するがん細胞株に対しても一定以上の効果を示すことが確認された。このように構造の類似性が非常に高いにも関わらず、**hyptoside (1)** には **Etoposide** と比較して **ATL** に対する活性の優位性が確認されており、**ATL** をはじめとした抗腫瘍剤の開発におけるリード化合物として高いポテンシャルをもつ。

その他 3 種の **C-9** にカルボニル基を有するリグナン化合物のうち **hyptinin (2)** には **hyptoside (1)** と同等の **S1T** 細胞に対する細胞傷害性が確認されている。**hyptoside (1)** の作用については、① **P53**、**BAX**、**Cleaved PARP**、**Cleaved casp.3**、**casp.9** といったアポトーシス関連蛋白の増加が認められること ②細胞周期のヒストグラムから **G2 arrest** が引き起こされていることが確認されている。

前述したように **C-9** 位にカルボニル基を有する **dihydronaphthalenelignan** 類は、これまで薬剤開発においてフォーカスされてきた **Lignan** 類以上の薬剤のリードとしての可能性を秘めている。しかしながら、本化合物群の合成報告はなく、合成経路が確立されていない。また、**hyptoside (1)** の具体的な作用機序はいまだ不明である。

**Hyptoside (1)** の場合、乾燥葉 500 g から 1.7 mg しか得られず、天然サンプルからの供給も難しい。このため、**dihydronaphthalenelignan** 類にみられる有用な活性を創薬分野へ展開させるためには化合物の供給法の確立は必要不可欠である。

以上のことから、**dihydronaphthalenelignan** 類の全合成は、これらの有用な天然有機化合物を創薬分野へ展開させるうえで必須である。また、医薬品開発に展開するためには、確立する合成経路は網羅的な構造活性相関研究を志向したものであることが望ましい。

## 1-5 研究の目的

本章にて前述した通り、hyptoside (**1**) をはじめとする C-9 位にカルボニル基を有するリグナン類は、医薬品開発リード化合物として非常に魅力的な天然有機化合物である。しかしながら、合成経路が確立されていないことから詳細な作用機序の解明や構造活性相関の確認が行われていない。

本研究の目的は、C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphtalenelignan 類の汎用的合成手法の開発を起点としたリグナン類の医薬品リード化合物への展開である。

そのために達成すべき点として以下のものが挙げられる。

- ① Dihydronaphtalenelignan 類の汎用的合成経路の開発
- ② Dihydronaphtalenelignan 類の構造の再確認
- ③ 構造活性相関 (SAR) による構造の最適化
- ④ SAR に基づいた医薬品候補化合物の創製

このうち、本論文では主として①および②を達成すべく研究を展開した。

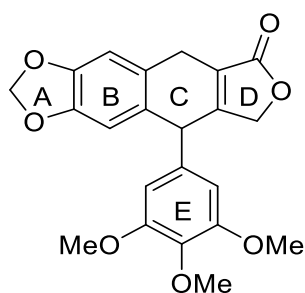
本論では本研究によって得られた知見について記述する。

## 第 2 章

# (±)-hyptinin の全合成研究

## 2-1 序

Dihydronaphthalenelignan 類の汎用的合成経路の開発のため、基本炭素骨格の構築法の検討を行った。本検討については、原料が入手容易であることから、(±)-hyptinin (**2**) を合成の標的化合物に設定した。本合成における検討課題は、① これまで合成されたリグナン類には存在しない C-9 位のカルボニル基を含む  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン構築法の開発 ② (±)-hyptoside (**1**) および類縁体 2 種にも適応可能な汎用的合成手法の開発 の 2 点である。



**2** : (±)-hyptinin

Figure 9. (±)-hyptinin (**2**) の化学構造

いくつかの合成経路の検討の後に、(±)-hyptinin (**2**) の初の全合成を達成することができた。

逆合成解析について下に示す。

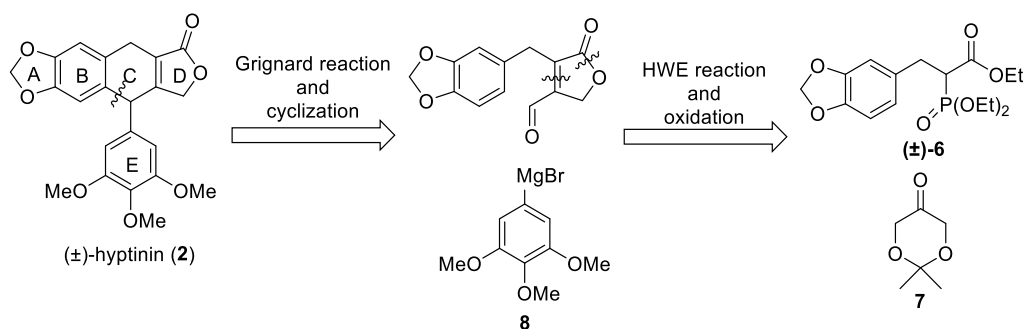


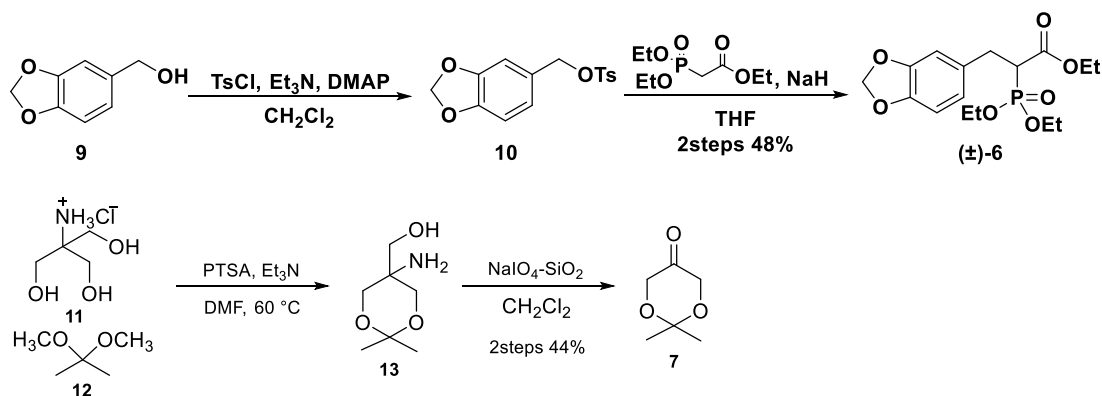
Figure 10. (±)-hyptinin (**2**) の逆合成解析

本合成において (±)-hyptinin (2) に存在する 5 つの環構造を A-E としたとき、C 環部位は左右の縮環が芳香族および  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンであるため、酸化によって容易に芳香族化することが懸念された。そこで C 環を合成の最終段階に閉環反応によって構築することとした。E 環の多置換芳香族は対応する grignard 試薬を使用することで導入し、反応点となるアルデヒドを含む基質については Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応による四置換オレフィンの導入と分子内環化によって得られるアルコールから誘導できると考えた。HWE 反応には、あらかじめ AB 環部位の修飾を施したジエチルホスホノ酢酸エチル誘導体 (±)-6 と文献既知の環状ケトン 7 を用いることを計画した。

ケトンを用いた HWE 反応による四置換オレフィンの形成は、一般的に、ケトンがもつ立体障害が大きく影響するため、進行しないとされてきたが、本反応に使用するケトンは立体障害の小さい環状ケトン 7 であることから、反応が進行するものと期待した。

## 2-2 (±)-hyptinin (2) の初の全合成

各種フラグメントの合成について示す。

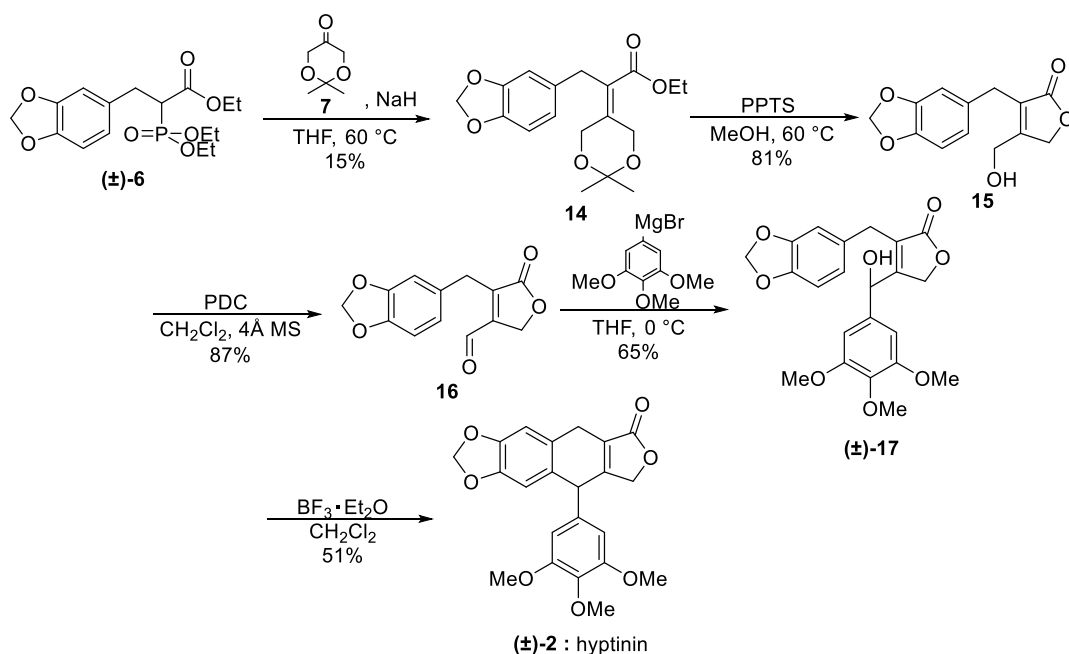


Scheme 5. 化合物 (±)-6 および 7 の合成



Piperonyl alcohol (**9**) を原料とし、ベンジルアルコール部位を脱離基条件検討の際に最も良い条件を与えた OTs 基に変換した。得られたベンジルトシラート **10** はシリカゲル上で安定性に乏しかったため、精製を行わずに次の反応に用いた。NaH で処理をしたジエチルホスホノ酢酸エチルに対し化合物 **10** を滴下することで、速やかに反応が進行し、目的の phosphonoacetate 誘導体 (**±**)-**6** を中程度の収率で与えた。

環状ケトン **7** については文献既知の手法によって、化合物 **11** より 2 工程で合成を行った<sup>[25]</sup>。



Scheme 6. HWE 反応による四置換オレフィン形成を鍵とした

### (**±**)-hyptinin (**2**) の全合成

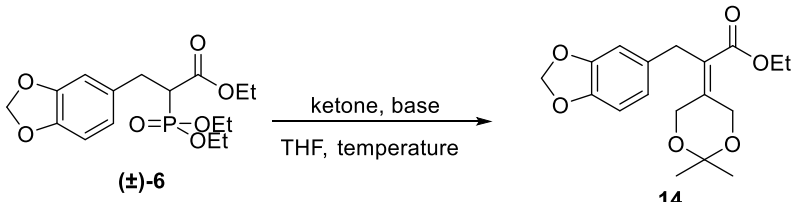
phosphonoacetate 誘導体 (**±**)-**6** と環状ケトン **7** を用いた HWE 反応は、室温ではほとんど反応せず、原料及び (**±**)-**6** の分解物と思われる高極性成分を回収した。そこで、60°C に加熱して反応を行ったところ、低収率ながら目的の

四置換オレフィン体 **14** を得ることに成功した。本反応は低収率ではあるものの、HWE 反応にて四置換オレフィンを与える数少ない例である<sup>[26]</sup>。生じた HWE 反応生成物 **14** に対して、酸性条件で加熱を行ったところ、ケトン成分のアセトニドの脱保護および、近傍のエステルとの分子内環化によって、高収率で目的の  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン **15** の構築に成功した。これにより一つの検討課題であった、C-9 位のカルボニル基を含む  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンの構築を達成した。得られたアリルアルコールの酸化によってアルデヒド **16** へと変換した後に、市販品より調製した grignard 試薬との反応により E 環を導入した。最後に  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  を加えることによって Friedel-Crafts 型の閉環反応が進行し、C 環を構築した。得られた最終生成物の 1 次元 2 次元 NMR および HRFABMS の結果は、標的化合物の構造を支持する結果であった。これにより、本合成手法によって ( $\pm$ )-hyptinin (**2**) の初の全合成を達成した<sup>[27]</sup>。(最長直線工程 7 工程、全収率 1.5%)

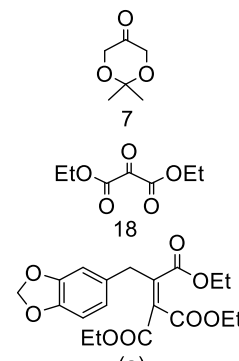
本章での合成によって得られた ( $\pm$ )-hyptinin (**2**) に対し、構造の最終確認のため、1994 年に単離・構造決定が報告された際の NMR データの比較を行った<sup>[22]</sup>。しかしながら、報告された NMR データと合成体の NMR データは一致しなかった。合成体の 1 次元 2 次元 NMR および MS の解析結果より、合成体の構造に誤りは考えにくく、過去に報告された hyptinin (**2**) の構造帰属に誤りがあることが判明した。また、hyptinin (**2**) を含む C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalenelignan 類 4 種は、構造帰属の際に文献比較によって構造決定を行っており、構造帰属の再確認が必要であることを強く示唆する結果となった。この構造修正に関する検討および考察は第 4 章にて詳細を記述する。

確立した合成手法は、C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalene 類に適用可能と思われるが、鍵反応である HWE 反応による四置換オレフィンの形成反応は、ケトン部位の立体障害の大きさが原因で低収率となった。本手法を他のリグナン合成に適用するためには、HWE 反応の収率改善が必須となる。そこで、本反応に対する条件検討を実施した。

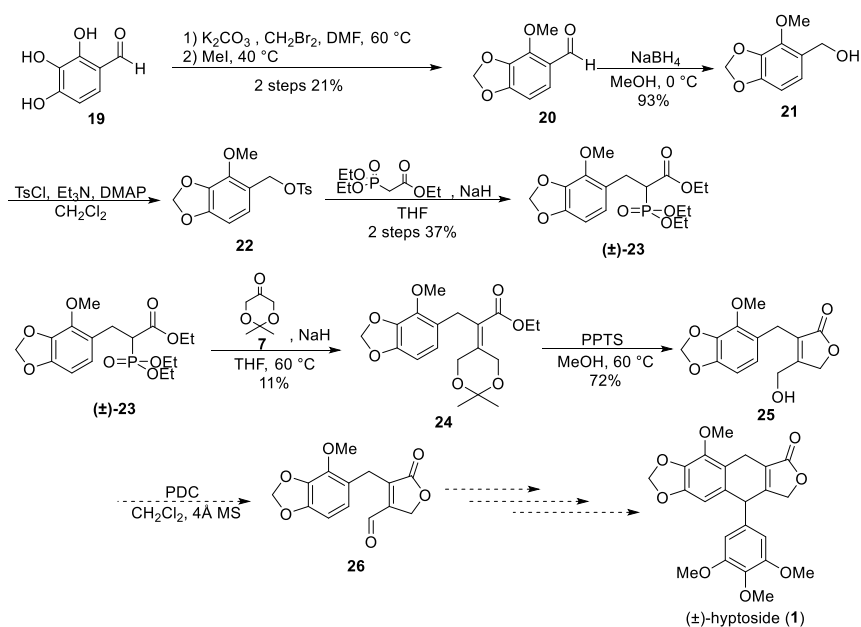
Table 1. 四置換オレフィン形成反応の条件検討



entry	ketone	base	solv.	temp. (°C)	yield (%)
1	7	NaH	THF	60	15
2	7	NaH	THF	reflux	complex mixture
3	7	NaH	THF	0	0
4	7	<i>n</i> -BuLi	THF	-78	0
5	7	<i>n</i> -BuLi	THF	0	trace
6	7	<i>n</i> -BuLi	THF	rt	complex mixture
7	7	<i>t</i> -BuOK	THF	60	5
8	18	NaH	THF	60	(38) <sup>(a)</sup>



塩基・温度などの最適条件の検討を行ったものの、環状ケトン **7** を用いた条件では収率の改善には至らなかった。一方で、entry 8 に示した反応性が高いことで知られるケトマロン酸ジエチル **18** を用いた場合、収率 38% で対応する生成物(a)が確認され、HWE 反応自体の収率向上が確認された。しかし、環状ケトンを用いた場合と異なり、 $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン環の構築を行う際に、3つのエチルエステルに対する位置選択的還元が必要となる。そのため、環化生成物までの収率を考慮するとケトン **7** を用いた場合が有利であることが判明した。検討の結果、HWE 反応の収率改善を断念した。



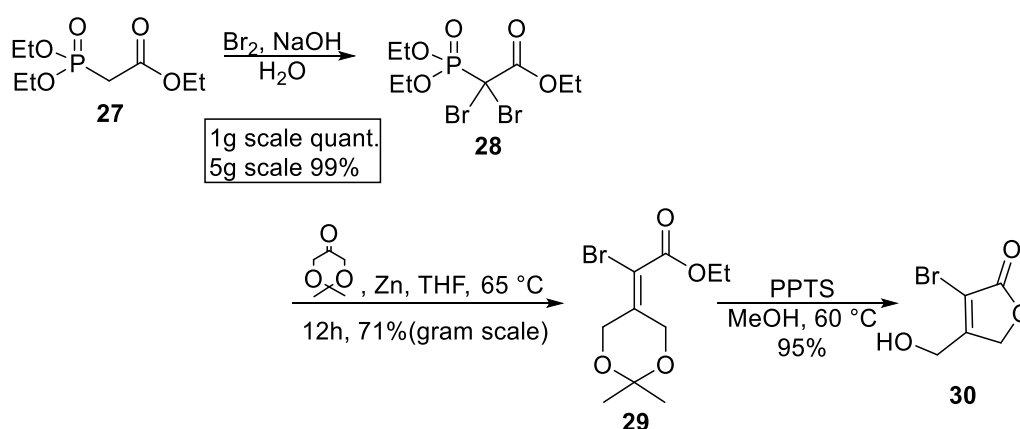
Scheme 7. (±)-hyptoside (1) の合成検討

本合成手法を (±)-hyptoside (1) に適応した。基本的に同程度の収率にて反応が進行したが、新たな問題点として、対応する phosphonoacetate 誘導体 (±)-23 は低収率となる事が判明した。(±)-hyptoside (1) の合成に必要な AB 環の官能基修飾の際、3つの隣接したフェノール性水酸基に対し、メチレンジオキシ環とメトキシ基の位置選択的官能基導入が必要となる。反応条件を検討したものの、高い選択性で目的の修飾体を得ることができなかった。

① 鍵反応である HWE 反応による四置換オレフィン形成の収率改善が困難であること ② 類縁体合成の際に必要な原料合成が低収率であることの2点を改善すること出来ず、本手法は汎用性に欠けると判断し、別の合成手法の検討を行うこととした。

### 2-3 (±)-hyptinin (2) の新たな合成手法の検討

(±)-hyptinin (2) の初の全合成において鍵反応として用いている HWE 反応は、 $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン構築のために行っているが、この  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンを直接導入することができれば、低収率な反応を回避することができ、収率の大幅な改善が期待される。筆者は、(±)-hyptinin (2) の合成を検討している中で、 $\alpha$ -bromolactone 30 の効率的な合成法を見出した。



Scheme 8.  $\alpha$  ブロモ不飽和ラクトンの簡便合成法

すなわち、古源らの条件を適応し、ジエチルホスホノ酢酸エチル 27 の  $\alpha$  位をジブロモ化した後に、環状ケトンとの Reformatsky 反応と分子内環化反応によって  $\alpha$ -bromolactone 30 を得るものである<sup>[28]</sup>。

この  $\alpha$ -bromolactone 30 は、ラクトンカルボニル  $\alpha$  位にブロモ  $\beta$  位にアリールアルコールを有していることから、この骨格を含む天然有機化合物のビルディングブロックとして有用である。そこで、 $\alpha$ -bromolactone 30 を用いて(±)-hyptinin (2) の合成を検討することとした。逆合成解析の結果を下に示す。

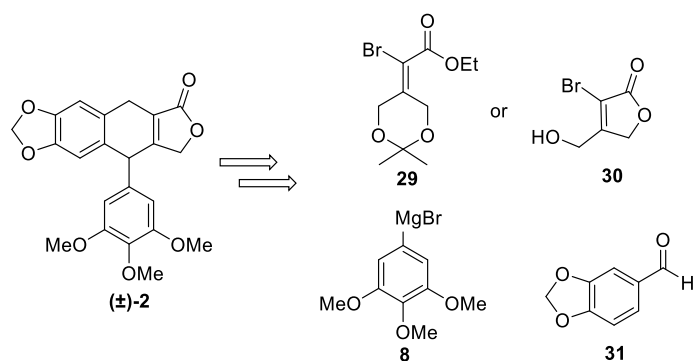
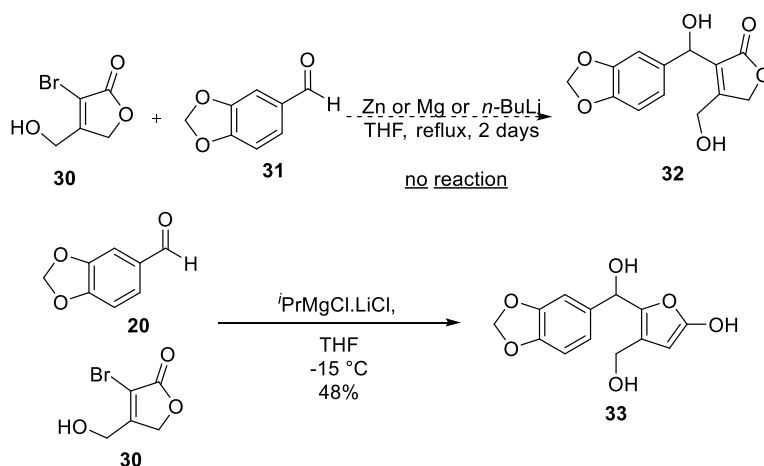


Figure 11.  $\alpha$  ブロモラクトンを用いた(±)-hyptinin (**2**) の逆合成解析

E 環の導入は grignard 試薬とラクトン  $\beta$  位のアリルアルコールを酸化することで得られるアルデヒドとの反応で導入できるものと考えた。また、AB 環部位の導入については、対応するアルデヒドとブロモラクトンとの金属試薬を用いた求核反応によって得られるものと期待した。

実際の合成について以下に示す。



Scheme 9. AB 環部位と D 環部位の反応

市販の piperonal (**31**) に対し、ブロモラクTONを各種金属存在下で反応させたところ目的の化合物は確認されなかった。Turbo grignard 試薬を用いて反応を行った場合、予想と反し、ラクTONの  $\gamma$  位で反応が進行した化合物 **33** の生

成を確認した。この $\alpha$ -bromolactone **30** については、さらなる条件の検討や適応できる反応などを確認することで、ビルディングブロックとしての価値が期待されるが、本研究においては使用を断念することとした。

以上に記す通り、第 2 章で確立した合成手法は、汎用性は乏しいものの dihydronaphthalene 型の基本骨格構築を可能とした。合成の改良による汎用的手法の確立については、次章（第 3 章）にて述べる。

## 第 3 章

# **Dihydronaphthalenelignan 類の 汎用的合成経路の開発**



### 3-1 序

第2章にて確立した(±)-hyptinin **2** の骨格構築法は、基質の収率および鍵反応の HWE 反応の低収率の問題から、汎用性に欠ける結果となった。そこで、前章での骨格構築法を改良することで(±)-hyptoside (**1**)および類縁体化合物に適応可能な汎用的合成手法の確立を目指した。

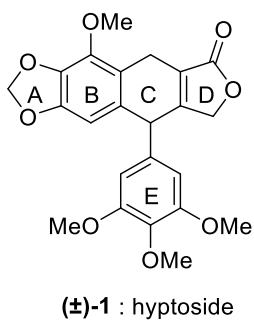


Figure 12. (±)-hyptoside **1** の化学構造

(±)-Hyptoside (**1**) 合成においては、留意しておくべき点が2点存在する。1つ目は B 環上のフェノール由来の置換基である。3つのフェノール性水酸基由来の置換基が隣接しており、位置選択的な官能基導入が必要となる。2つ目に CD 環の構築である。CD 環には、前章の (±)-hyptinin (**2**) の全合成でも触れたが、構築難易度が高い四置換  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンが存在する。これらの点を念頭に、汎用的合成手法の確立を目指した。

いくつかの合成経路検討の後に、(±)-hyptoside (**1**) の初の全合成を達成した。逆合成解析について示す。

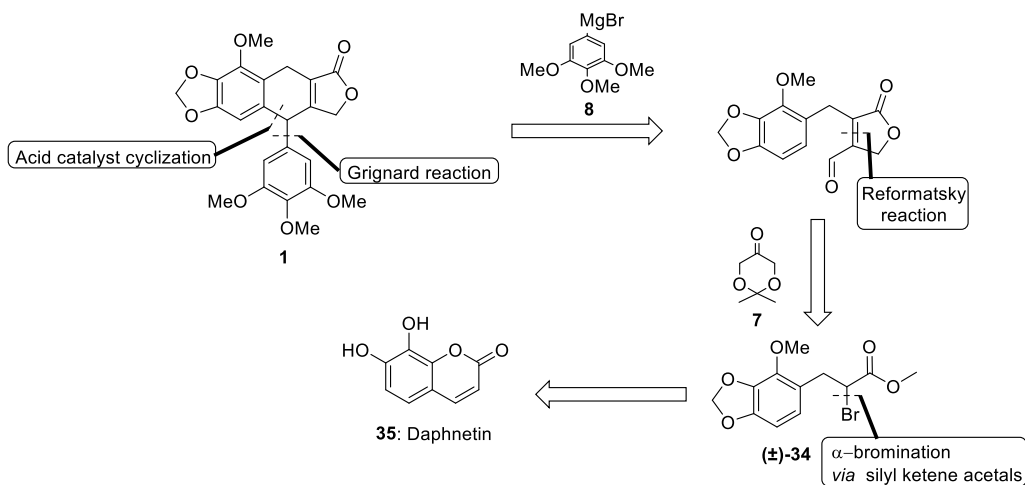
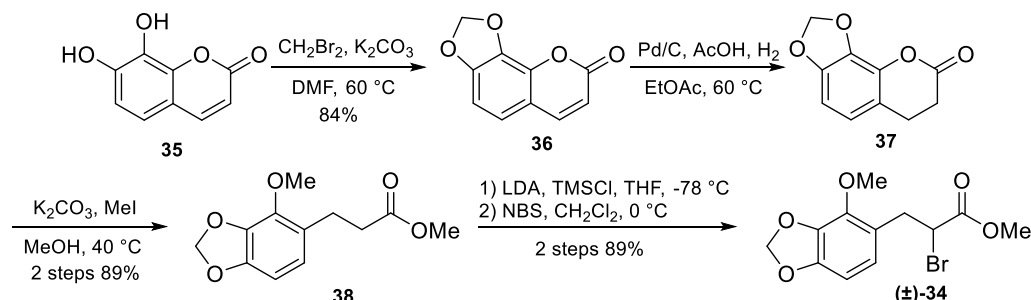


Figure 13. (±)-hyptoside の逆合成解析

他の dihydronaphthalenelignan 類に適応可能な汎用的合成経路確立のため、第二章での合成と同様に収束的合成法によって全合成を行うこととした。酸化条件に弱い C 環部位は Friedel–Crafts 型の閉環反応によって、最終段階で構築することとした。E 環部位については、官能基修飾済みの Grignard 試薬 **8** を用いて導入可能であると考えた。反応させるアルデヒドの構築は、HWE 反応での低収率を改善するために、AB 環部位の修飾を施した  $\alpha$ -bromoester **34** と立体障害を軽減した環状ケトン **7** との Reformatsky 反応によって構築することとした。使用する  $\alpha$ -bromoester **34** には、選択的な官能基修飾が必要となるが、その点については原料として市販のクマリン骨格を有する daphnetin (**35**) を用いることで解決できると考えた。

### 3-2 (±)-hyptoside の初の全合成

フラグメントの合成について示す。



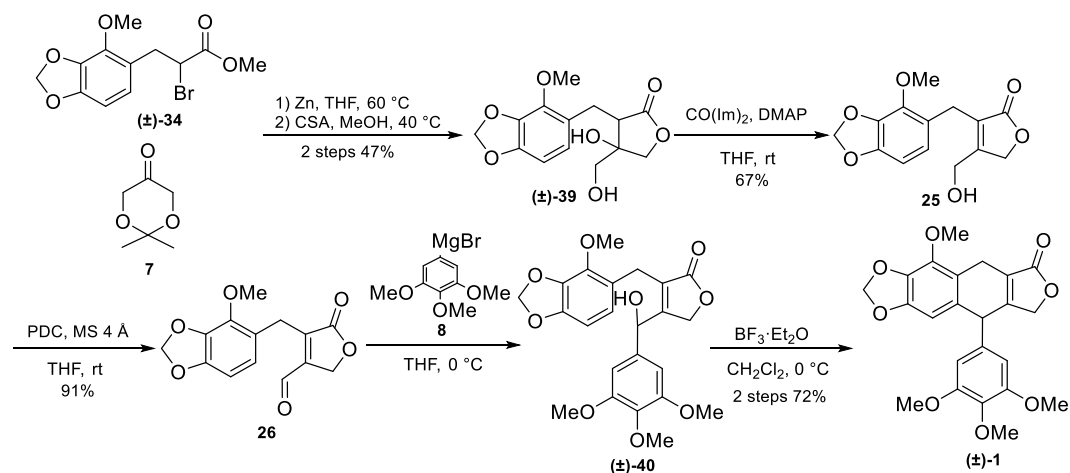
Scheme 10. 改良した fragment である $\alpha$ -bromoester ( $\pm$ )-**34** の合成

はじめに $\alpha$ -bromoester **34** の合成について記述する。

原料の daphnetin (**35**) は、その構造上、A 環であるメチレンジオキシ環の導入に必要な二つの水酸基は露出、B 環上のメトキシ基導入に必要な水酸基はクマリン骨格内にキャップされている状態にある。このため、段階的に官能基修飾を行うことで位置選択的な官能基導入が可能となる。まず、露出した二つのフェノール性水酸基に対し、メチレン架橋することでメチレンジオキシ環(A 環)を導入した化合物 **36** を良好な収率で回収した。化合物 **36** のクマリン骨格内の二重結合部位を接触水素化することで還元し、化合物 **37** に変換した。得られた化合物 **37** に対して、塩基存在下 MeOH 溶媒中にて加熱し MeI を反応させることによって、① 六員環ラクトンの開環 ② メチルエステル化 ③ 新たに露出した水酸基のメチル化(B 環の修飾) が one pot にて進行し、AB 環の修飾が完了したエステル **38** を良好な収率で得ることができた。得られた化合物 **38** を低温条件下にてシリルケテンアセタールへと変換した後、不純物を軽く除去した後に NBS を低温下で反応させることでエステル $\alpha$ 位のブロモ化を行い、 $\alpha$ -bromoester **34** を得ることができた。

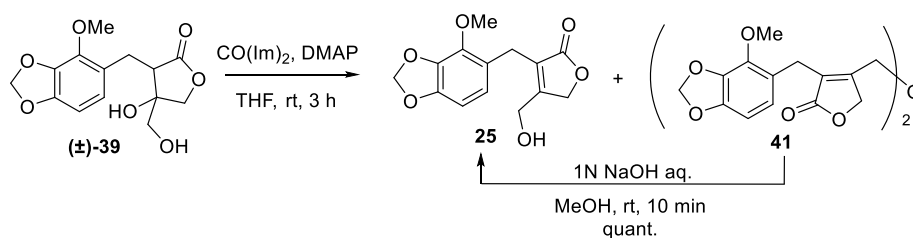
環状ケトン **7** および E 環部位の grignard 試薬 **8** については、第 2 章にて使用したものと同じものを使用した。

各フラグメントの合成が完了したため、(±)-hyptoside (**1**)の全合成を開始した。



Scheme 11. Reformatsky 反応を鍵とする(±)-hyptoside (**1**) の全合成

化合物 (±)-**34** と環状ケトン **7** を用いた Reformatsky 反応は、中程度の収率で目的の 2 成分縮合体を与えた。本反応は、第 2 章にて使用した HWE 反応と比較して高収率であった。この 2 成分縮合体については、単離することなく酸性条件に付すことで、アセトニド部位の脱離と近傍のエステルへの求核反応によって分子内環化が進行し、C-9 位にカルボニル基を有するラクトン (±)-**39** へと変換された。化合物 (±)-**39** に存在する 3 級水酸基を隣接するプロトンとともに脱水することで、留意点の 1 つであった C-9 位にカルボニル基を持つ  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンを構築した。この際、生成物のアリルアルコール **27** が系中に存在するカルボニルジイミダゾールと反応し二量体を形成した化合物 **41** が副生成物として確認されたが、塩基条件下室温にて速やかに加水分解され目的物 **25** へと容易に変換可能であった。



Scheme 12. 化合物 (±)-**39** に対する不飽和ラクトンの導入

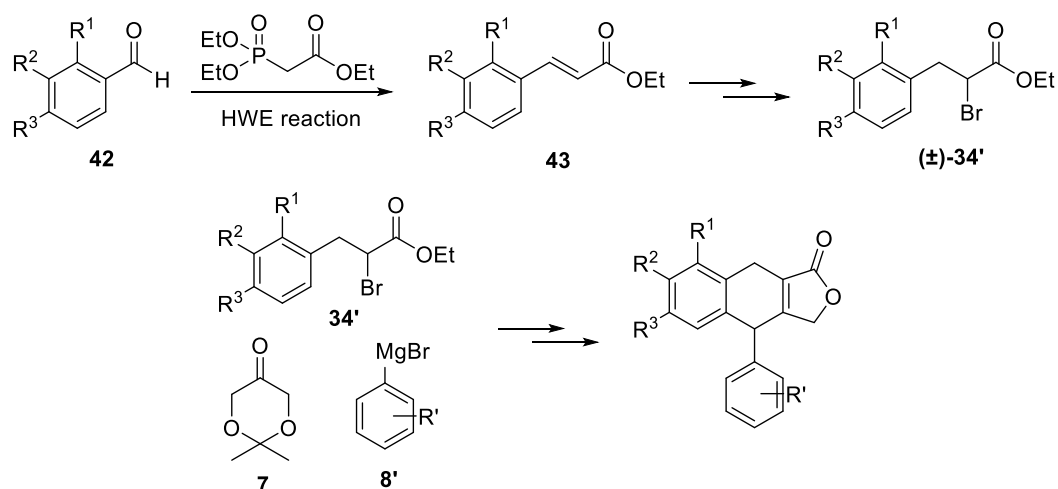
得られたアリルアルコール **25** を酸化し、目的としていたアルデヒド **26** へと導いた。このアルデヒド **26** と E 環に対応する grignard 試薬 **8** を反応させることで、必要な全炭素数を有する化合物 (±)-**40** を得た。得られた化合物(±)-**40** を  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  で処理することで Friedel–Crafts 型の閉環反応が速やかに進行し、閉環生成物を TLC 上で確認することができた。閉環生成物を精製し、各種 NMR データを確認したところ、標的化合物の構造を支持するものであった。これにより、これまで合成報告のなかった (±)-hyptoside (**1**) の初の全合成を最長直線工程 10 工程、全収率 14% で達成した。

### 3-3 (±)-hyptoside (**1**) の類縁体の全合成

本章での(±)-hyptoside (**1**) の全合成にて確立された合成経路は他の類縁体合成において有用なものであると考えられる。今回用いた収束的な合成手法は、フラグメントに対して必要な官能基修飾を行うことで、最終生成物への反映が可能である。本合成経路の汎用性確認のため、未だ合成されていない dihydronaphthalenelignan 類である化合物 (±)-**3**, **4** および第 2 章にて初の全合成を達成した(±)-hyptinin (**2**) の全合成研究に着手した。

化合物 (±)-**1** の合成では、AB 環の官能基修飾の関係より daphnetin (**35**) を原料として用いていたが、残りのリグナン類 3 種の場合は以下の手法により

容易に対応する  $\alpha$ -bromoester **34'** 合成可能である。



Scheme 13. 確立した合成経路の dihydronaphthalenelignan 類への展開

すなわち、置換基修飾後の芳香族アルデヒド **42** (3種の原料はいずれも市販されている) に対し、ジエチルホスホノ酢酸エチルとの HWE 反応により桂皮酸エステル誘導体 **43** を合成し、側鎖二重結合を還元後に Br 化を行うことで化合物 **34'** を良好な収率で得ることができる。

化合物 **34'** を用い、本章にて確立した合成経路を適応したところ、dihydronaphthalenelignan 類である化合物 (±)-**3**, **4** の初の全合成および (±)-hyptinin (**2**) の 2 例目となる全合成を達成した。C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalenelignan 類は 4 種しか報告されておらず、本合成経路はその 4 種すべてに適応可能であることを示した。さらに、(±)-hyptinin (**2**) については第 2 章にて記述した全合成手法に比べ、全収率が向上した(1.5%→7%)。

以上の類縁体合成の結果から、本章にて確立した合成経路が効率的かつ汎用的であることを示した。

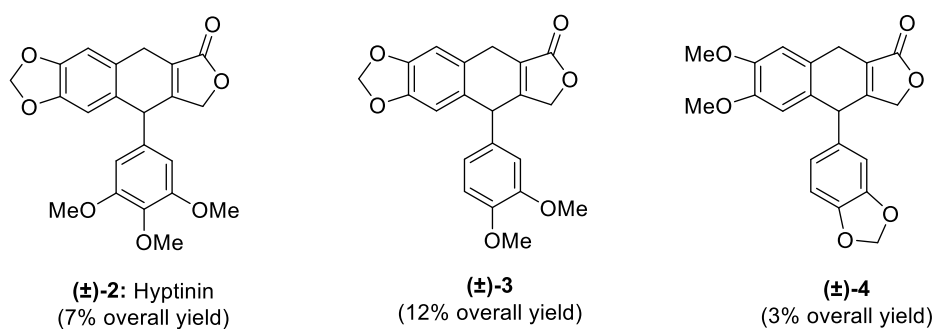


Figure 14. 本手法により合成された dihydronaphthalenelignan 類

### 3-4 Dihydronaphthalenelignan 類の構造について

本章にて初の全合成を達成した化合物 (±)-1, 3 及び 4 について文献報告の NMR データを比較したところ<sup>[22,24]</sup>、第 2 章での (±)-hyptinin (2) と同様に合成体と単離された際に報告された化学シフトに差異が存在することが判明し、構造の再検証が必要であると判断した。これにより、C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalenelignan 類は、過去の報告構造が 4 種ともに誤りであることが示された。医薬品開発への応用を目的としている本化合物群において、本問題は深刻な事項であり、早急な構造の確認および修正が必要である。

第 4 章にて、この構造の問題に関する研究および考察について記す。

## 第 4 章

# **Dihydronaphthalenelignan 類の 報告構造に対する構造修正**

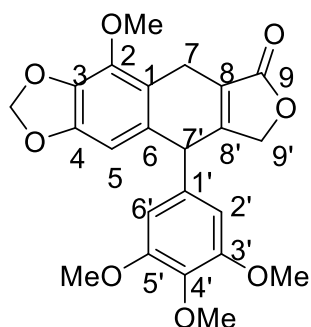


#### 4-1 Dihydronaphthalenelignan 類の構造帰属の誤りについて

前章において、すべての dihydronaphthalenelignan 類について構造の修正が必要であることが判明した。今回合成した 4 種のリグナン類の合成体及び文献報告時の  $^1\text{H-NMR}$  データを次の頁に示す<sup>[22, 23]</sup>。

Table 2. dihydronaphthalenelignan 類における  $^1\text{H-NMR}$  化学シフトの差異 [22, 23]

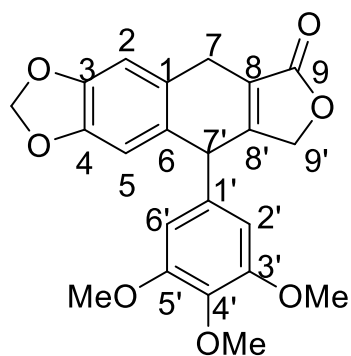
(1) Hyptoside



(±)-1 : hyptoside

synthesized (±)-hyptoside	natural hyptoside [23]	$\Delta\delta$
6.25 (1H, s, H-2' & H-6')	6.34	-0.09
6.24 (1H, s, H-5)	6.34	-0.10
5.90 (1H, brs, O-CH <sub>2</sub> -O)	5.92	-0.02
5.89 (1H, brs, O-CH <sub>2</sub> -O)	5.91	-0.02
4.73 (1H, brd, H-9')	4.86	-0.13
4.71 (1H, m, H-7')	4.76	-0.05
4.50 (1H, brd, H-9')	4.76	-0.26
4.07 (3H, s, H-2 -OMe)	4.07	0
3.82 (3H, s, H-4'-OMe)	3.76	0.06
3.79 (6H, s, H-3'-OMe & H-5'-OMe)	3.76	0.03
3.54 (1H, dd, H-7)	3.64	-0.10
3.54 (1H, dd, H-7)	3.60	-0.06

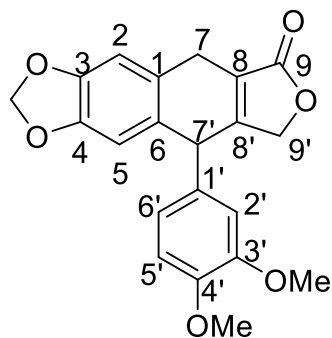
(2) Hyptinin



(±)-2: Hyptinin

synthesized hyptinin	natural hyptinin <sup>[22a]</sup>	$\Delta\delta$
6.75 (1H, s, H-2)	6.70	0.05
6.51 (1H, s, H-5)	6.62	-0.12
6.26 (2H, s, H-2' & H-6')	6.36	0.10
5.94 (1H, brs, O-CH <sub>2</sub> -O)	5.94	0
5.93 (1H, brs, O-CH <sub>2</sub> -O)	5.93	0
4.75 (1H, brd, H-9')	4.87	-0.12
4.73 (1H, m, H-7')	4.79	-0.06
4.51 (1H, brd, H-9')	4.79	-0.28
3.82 (3H, s, H-4'-OMe)	3.87	-0.05
3.79 (6H, s, H-3'-OMe & H-5'-OMe)	3.78	0.01
3.70 (1H, dd, H-7)	3.76	-0.06
3.60 (1H, dd, H-7)	3.63	-0.03

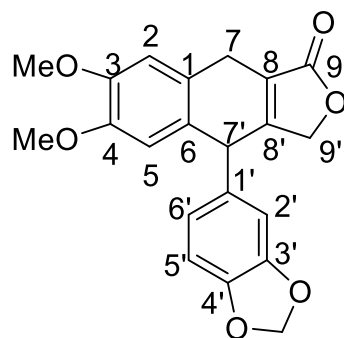
(3) Compound 3



(±)-3

synthesized <b>3</b>	natural <b>3</b> <sup>[22c]</sup>	$\Delta\delta$
6.81 (1H, d, H-5')	6.73	0.08
6.74 (1H, s, H-2')	6.71	0.03
6.68(1H, dd, H-6')	6.61	0.07
6.49 (2H, brs, H-2 & H-5)	6.58	-0.09
5.93 (1H, brs, O-CH <sub>2</sub> -O)	5.92	0.01
5.91 (1H, brs, O-CH <sub>2</sub> -O)	5.92	-0.01
4.76 (1H, brd, H-9')	4.87	-0.11
4.72 (1H, m, H-7')	4.82	-0.10
4.47 (1H, brd, H-9')	4.80	-0.37
3.82 (3H, s, H-4'-OMe)	3.83	-0.01
3.79 (6H, s, H-3' -OMe & H-5' -OMe)	3.81	-0.02
3.70 (1H, dd, H-7)	3.91	-0.21
3.60 (1H, dd, H-7)	3.60	0.00

(4) *o*-methylkonyanin



(±)-*o*-methylkonyanin (**4**)

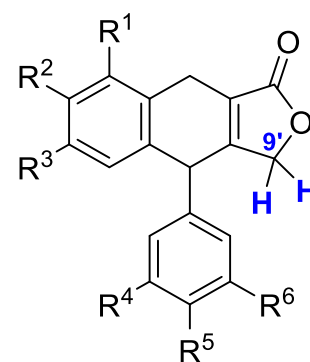
synthesized <i>o</i> -methylkonyanin	natural <i>o</i> -methylkonyanin <sup>[22b]</sup>	$\Delta\delta$
6.76 (1H, d, H-5')	6.73	0.03
6.75 (1H, s, H-2)	6.74	0.01
6.64(1H, dd, H-6')	6.73	-0.09
6.49 (1H, s, H-5)	6.60	-0.11
6.44 (1H, d, H-2')	6.54	-0.10
5.95 (2H, d, O-CH <sub>2</sub> -O)	5.90	0.05
4.78 (1H, m, H-7')	4.87	-0.09
4.75 (1H, d, H-9')	4.87	-0.07
4.51 (1H, d, H-9')	4.87	-0.26
3.90 (3H, s, H-3 -OMe)	3.90	0.00
3.74 (3H, s, H-4 -OMe)	3.78	-0.04
3.72 (1H, dd, H-7)	3.91	-0.19
3.61 (1H, dd, H-7)	3.67	-0.06

$^1\text{H}$ NMR スペクトルデータについて慎重に確認したところ、化学シフトに大きな差異を生じている部分が共通していることが判明した。4 種ともに共通しているのは、H-9'位のメチレンプロトンであり、(±)-hyptoside (**1**) を除く 3 種については H-7 位の化学シフトである。H-7 位について、(±)-hyptoside (**1**) に共通点がみられなかったのは、B 環上 2 位に存在するメトキシ基の影響ではないかと考えられる。4 種に共通した H-9'位の差異についてまとめたものを下に示す。

Table 3. 合成した dihydronaphthalenelignan 類の H-9'位における NMR の化学シフト

Comp.	Nat. <sup>[22, 23]</sup>	Synth.	$\Delta\delta$
1	4.76	4.50	0.26
	4.86	4.74	0.12
2	4.79	4.56	0.23
	4.87	4.75	0.12
3	4.80	4.47	0.33
	4.87	4.73	0.14
4	4.84	4.51	0.33
	4.92	4.75	0.17

$$\Delta\delta = \text{Nat.} - \text{Synth.}$$



この H-9'位および H-7 位は、D 環上に存在するラクトン環カルボニル基周辺に位置するプロトンである。このことから筆者は、修正すべきはカルボニル基の向きなのではないかと考えた。生合成最終段階に位置するリグナン類の多くは podophyllotoxin に代表されるように C-9'位にカルボニル基を有する場合が多い。さらに、これら 4 種のリグナン類の中で最初に構造決定の報告されている *o*-methyl Konyanin について単離報告時の論文を確認したところ、

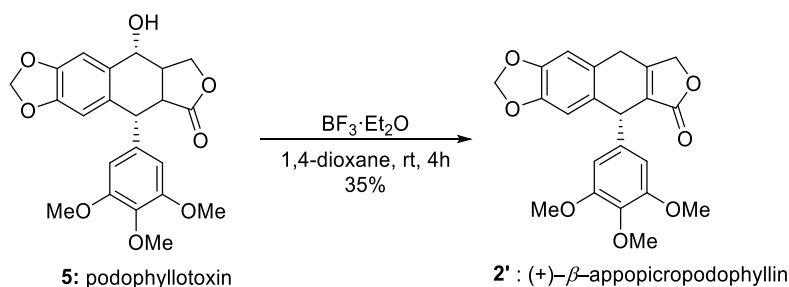
カルボニル基の位置について根拠となるデータが示されないまま構造決定がなされていることが判明した<sup>[22b]</sup>。

これらの情報より、修正すべきはカルボニル基の位置であると考え、構造改訂の研究を開始した。4種の dihydronaphthalenelignan 類のうち修正候補化合物の単離・合成報告がなされている hyptinin **2** について検討を行った。

#### 4-2 Hyptinin (2) の構造修正

Hyptinin (**2**) のカルボニル基の位置異性体は $\beta$ -apopicropodophyllin (**2'**) として知られており、単離報告および合成の報告が複数存在する<sup>[32]</sup>。今回は Anjanamurthy, C らが報告した半合成手法を用いて $\beta$ -apopicropodophyllin を合成し、構造検証をおこなった。

半合成手法を下に示す<sup>[29]</sup>。



Scheme 14. (+)- $\beta$ -apopicropodophyllin の合成

すなわち、市販の podophyllotoxin (**5**) に対し  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  を用いた脱水とつづく二重結合の異性化によって低収率ながら(+)- $\beta$ -apopicropodophyllin (**2'**) の合成に成功した。得られた(+)- $\beta$ -apopicropodophyllin (**2'**) について  $^1\text{H}$  NMR スペクトルデータおよび旋光度の測定を行った。

次頁には、hyptinin (**2**)および(+)- $\beta$ -apopicropodophyllin (**2'**) についての  $^1\text{H}$  NMR の化学シフトについて示す。

Table 4. 過去に報告された hyptinin と合成した  $\beta$ -apopicropodophyllin の  $^1\text{H}$  NMR 化学シフト

natural hyptinin <sup>[22a]</sup>	Synth. $\beta$ -apopicropodophyllin	$\Delta_\delta$
6.70	6.70	0.00
6.62	6.62	0.00
6.36	6.41	-0.05
5.94	5.93	0.01
4.87	4.87	0.00
4.79	4.83	-0.04
4.79	4.82	-0.03
3.87	3.82	0.05
3.78	3.79	-0.01
3.76	3.76	0.00
3.63	3.64	-0.01

過去に単離された hyptinin (**2**) と今回合成を行った(+)- $\beta$ -apopicropodophyllin (**2'**) の  $^1\text{H}$  NMR の化学シフトは誤差範囲内でよい一致を示した。

旋光度について比較をおこなったところ、過去に単離された hyptinin (**2**) は +77 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )、であるのに対し、今回合成を行った(+)- $\beta$ -apopicropodophyllin (**2'**) は +63 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) であり、その符号の一致および値のおおむねの一致を確認した。

以上のことから、下に示すように 1994 年に Kuhnt, M によって単離された hyptinin の真の構造は、(+)- $\beta$ -apopicropodophyllin であると断定した<sup>[27]</sup>。



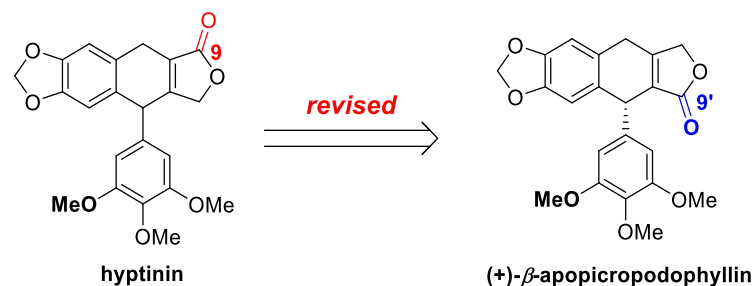


Figure 15. 1994年に単離構造決定された Hyptinin の構造修正

ここで、なぜ dihydronaphthalenelignan の H-9'にこれほど特徴的な化学シフトの差異が生まれたかを考察する。

まずは、合成(±)-Hyptinin の H-9'位のメチレンプロトンが <sup>1</sup>HNMR スペクトルデータ上にて区別できるのかについて MM2 計算後の 3D モデルを用いて説明する。

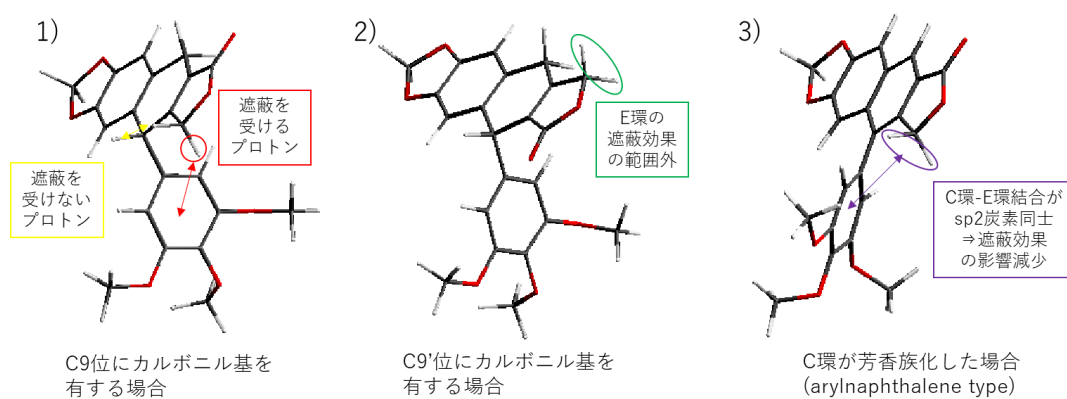


Figure 16. H-9'位メチレンプロトンの化学シフトに関する考察

1) C-9 位にカルボニル基を有する場合 (合成した(±)-hyptinin の場合)

合成された Hyptinin に存在する 5 つの環構造のうち A-D の 4 環が縮環した部位はほぼ平面構造をとっていると推測される。C 環-E 環間の結合は sp<sup>3</sup>-sp<sup>2</sup> での結合であることから、E 環は A-D 環が作る平面で空間を 2 分した際に、

どちらかの空間に張り出して存在する。また、E 環の面の向きは A-D 環の面に対し直行するように存在すると考えられる。9'位の 2 つのメチレンプロトンは片方が E 環と同じ側に存在し、もう片方が反対側に存在することになる。

このような位置関係を考えたとき、E 環の芳香族が D 環のメチレンプロトンにもたらす遮蔽効果は、E 環と同じ空間に存在するプロトンに強い影響を与えると考えられる。このことから、同じ炭素に結合したプロトンであるにも関わらず遮蔽を受けるプロトンと受けないプロトンとで区別される。実際の  $^1\text{H NMR}$  スペクトルデータを確認すると、合成した(±)-hyptinin の H-9'の値は 4.75 と 4.56 であり、確かに区別されている。

### 2) C-9 位にカルボニル基を有する場合 ( $\beta$ -apopicropodophyllin の場合)

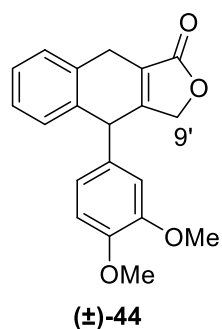
先ほどの合成された hyptinin の配置とラクトン環の位置以外は、大きくは変わらない。ただし、 $\beta$ -apopicropodophyllin の場合、メチレンプロトンは E 環の遮蔽効果を受けない位置に存在するため、9'位の 2 つのメチレンプロトンは区別できないか差が非常に小さくなる。実際の  $^1\text{H NMR}$  スペクトルデータを確認すると、4.87 と 4.82 であり、1) の場合で示した合成(±)-hyptinin の場合と比較すると差は明らかに小さくなっている。

### 3) C 環が芳香族化した場合 (arylnaphthalene 型の場合)

また、C 環部位が芳香族化した arylnaphthalene 型ではカルボニルの位置に関わらず、合成 hyptinin にみられた 9'位のメチレンプロトンは区別できないか差が非常に小さくなる。C 環が芳香族化したことにより、C-E 環の結合が  $\text{sp}^2$  炭素同士の結合となる。このため、E 環が H-9'位のどちらかのプロトンと極端に接近することがなくなるためである。

また、E 環の遮蔽以外に化合物中に存在する置換基効果によって  $^1\text{H NMR}$  スペクトルデータに変化が生じた可能性も存在する。置換基による化学シフトの変化については、以前研究室内で合成された B-E 環の基本骨格を有するモデル化合物 ( $\pm$ )-**44** のデータの再確認を行うことで確認した。結果として、置換基がほとんど存在しないにかかわらずモデル化合物は C-9 位にカルボニル基を有する一つ目のモデルと同じ傾向を示した<sup>[30]</sup>。

Table 5. モデル化合物 ( $\pm$ )-**44** における H-9' の化学シフト



NO.	comp.	synth. ( $\pm$ )-hyptoside (1)
9'	4.50	4.50
	4.75	4.74

**( $\pm$ )-44**

さらに、 $\beta$ -apopicropodophyllin (**2'**) については 2018 年に報告された Y. Peng らの全合成論文にて X 線結晶構造解析が行われており、その構造は今回著者が考察した遮蔽効果による化学シフトの差異の存在を支持する立体であることを確認した<sup>[31]</sup>。

以上のことから、dihydronaphthalene 型リグナン類における H-9' 位のメチレンプロトンが  $^1\text{H NMR}$  スペクトルデータ上にて区別できる最大の要因は、基本骨格内 E 環の遮蔽効果によるものであると断定した。本知見は、NMR で構造決定が難しいリグナン類のカルボニル基の位置を帰属する簡便かつ効果的な手法になると考えられる。

### 4-3 他の dihydronaphthalenelignan 類の構造修正研究

本検討により、1994年に単離された hyptinin (**2**) に関しては構造修正が完了し、(+)- $\beta$ -apopicrodophyllin (**2'**) あることが示された。下記3種に関しては、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルデータの差異が化合物 **2** の場合と同じ傾向であるため、同様にカルボニル基の位置異性体が天然物の構造であると仮定した。そこで、他の3種類に関しても構造修正の検討を開始した。

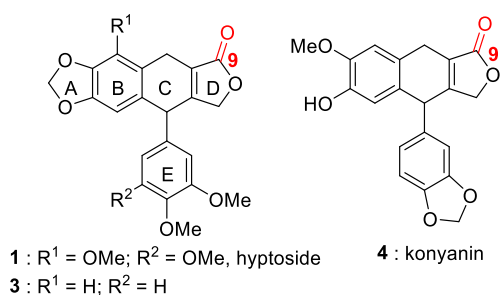
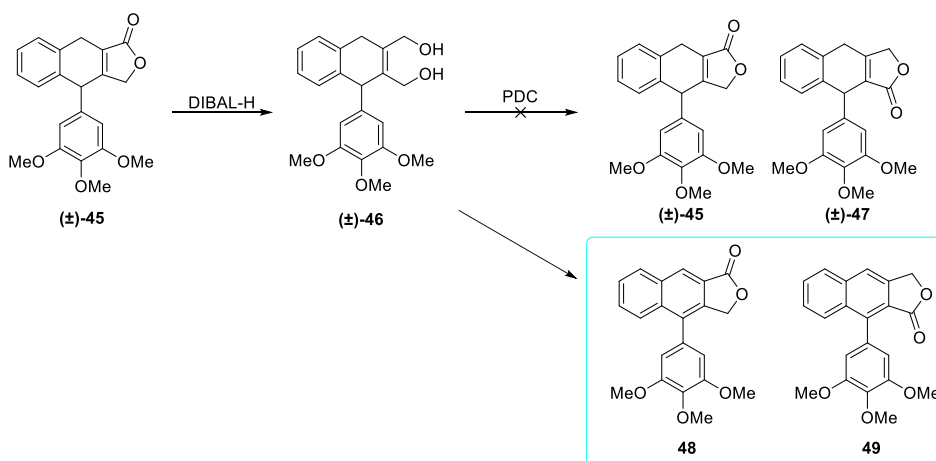


Figure 17. 構造修正の必要がある dihydronaphthalenelignan 類の報告構造

- 最終生成物を用いた D 環部位の再構築する検討

Hyptinin (**2**) を除く 3 種の dihydronaphthalenelignan に関しては、修正候補化合物の単離・合成報告がなされていないため、修正候補化合物の合成経路の検討を開始した。



Scheme 15. 還元と再酸化によるラクトン環再構築検討

論文に記載された構造を合成した後に、D 環の開環と再閉環によって目的の位置異性体を得ることができれば、合成経路を新たに構築する必要がない。そこで、環の還元を伴う開環と酸化を伴う閉環反応を行った。

第 3 章にて確立した合成手法を用いて、B 環無置換のモデル化合物 (±)-45 を合成し、還元による開環および酸化による閉環実験を行った。DIBAL-H を用いた還元はカルボニル基の還元を伴い、目的の開環生成物 (±)-46 を与えた。生成物を PDC 酸化したところ、目的の閉環生成物 (±)-45 および (±)-47 は確認されず、C 環が酸化された aryl-naphthalene 型の化合物 48 および 49 を確認した。合成の際に懸念していた C 環の酸化が進行したため、この酸化条件を検討することとした。

Table 6. 酸化反応によるラクトン環の再構築検討

Entry	Reagent	Solv.	Temp.(°C)	Time (h)	Yield (%)
1	PDC, MS 4Å	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	16	– <sup>a</sup>
2	PDC, MS 4Å	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	6	– <sup>a</sup>
3	(COCl) <sub>2</sub> , DMSO, Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	3	– <sup>a</sup>
4	MnO <sub>2</sub>	petroleum ether	rt	3	0
5	AgCO <sub>3</sub> celite	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	18	0
6	DMP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	3	– <sup>a</sup>
7	TEMPO, NaOCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	rt	3	0
8	TEMPO, NaOCl*	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	rt	3	– <sup>a</sup>

a) over oxidation of C ring

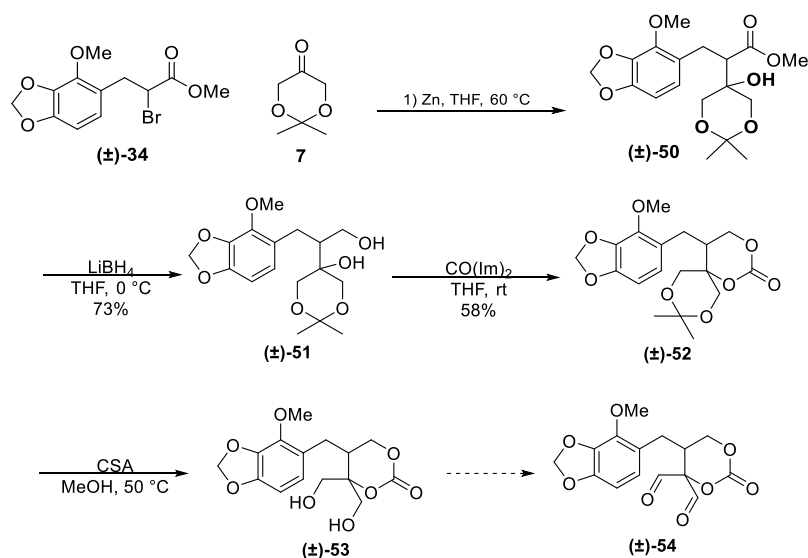
PDC 酸化, Swern 酸化及びデスマーチン酸化条件については、over oxidation を起こし、対応する C 環の芳香族化生成物を与える結果となった。二酸化マンガムもしくは炭酸銀セライトの場合、反応は進行せず原料回収となった。TEMPO 酸化の条件下では、NaOCl では原料回収であったが、NaOCl · 5H<sub>2</sub>O (結晶ジアソー) を用いた場合は、over oxidation となった。

過剰酸化による C 環の芳香族化を防ぐことが困難であったため、別の手法を検討することとした。

● 合成途中にて C-9'位のカルボニル基を構築する検討

上記の検討では、最終生成物からの開環と再閉環は酸化を伴うステップが存在するため、懸念していた酸化条件に弱い C 環の酸化を抑えることができず、目的の化合物の合成は困難であった。そこで、第 3 章にて確立した合成経路の一部を改変し、ラクトン部位の再構築を合成経路に組み込むことで修正候補化合物を得る手法を検討した。各種検討した経路について解説する。

検討経路 A について記述する。

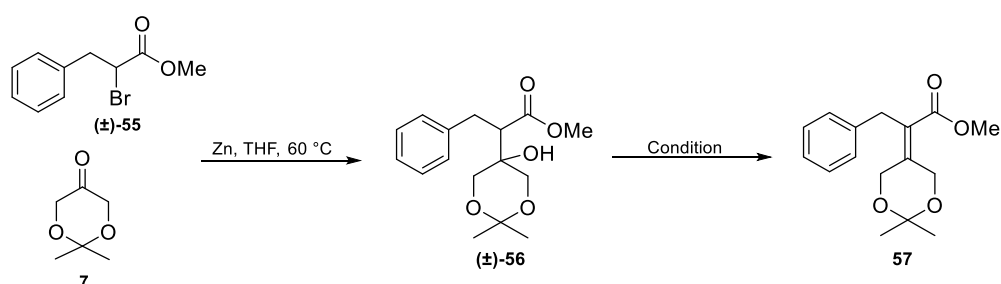


Scheme 16. C-9'位カルボニル基構築の検討(検討経路 A)

Reformatsky 反応生成物 (±)-**50** のエステル部位に対し、LiBH<sub>4</sub> を用いて還元を行うことでアルコール(±)-**51** へと変換した。化合物内の二か所のアルコールに対してカーボネート保護を行うことで、化合物 (±)-**52** とした。この化合物を酸性条件下でアセトニドの脱保護を行い、一級水酸基 2 か所を露出させた。この化合物 (±)-**53** の一級アルコールを PDC 酸化することでジアルデヒドに変換しようと試みた。しかしながら、目的の化合物 (±)-**54** は得られず、原料回収および片方の水酸基が酸化された副生成物を回収する結果となった。今後、ジアルデヒドへの変換条件を検討予定である。

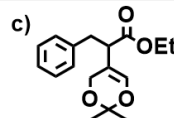
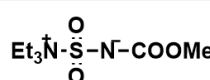
経路 B について記述する。

Table 7. C-9'位カルボニル基構築の検討(検討経路 B)



Entry	Reagent	Solv.	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	Ac <sub>2</sub> O	py.	rt	2	0
2	Ac <sub>2</sub> O, DMAP, Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	2	- (85) <sup>a</sup>
3	TsCl	py.	0	2	trace
4	TsCl, DMAP, Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 - rt	1	trace
5	MsCl	Et <sub>3</sub> N	0	2	trace
6	CSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	2	0
7	PTSA	THF	80	3	0
8	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	MeOH	70	4	0
9	CSA	MeOH	70	12	0
10	PTSA	THF	80	12	Complex Mixture
11	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	MeOH	80	12	Complex Mixture
12	Burgess Reagent <sup>b</sup>	THF	100	2	- (76) <sup>c</sup>

a) Acetylation, b)



Reformatsky 反応生成物 (±)-55 に対し、脱離基の脱離を伴う二重結合の導入検討を行った。

アセチル化条件下にて脱離を行ったところ、原料を回収かアセチル化された生成物を回収する結果となった。その他の脱離基 (Ts, Ms 基) については期待される脱離生成物は確認されなかった。酸性条件下における脱離については、CSA, PTSA, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> については、短時間では原料回収であった。PTSA と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> については、加熱後 12 時間で complex mixture となり生成物の回収が困難であった。これは、分子内のアセトニドが開裂したことによって生じるジオールが様々な副反応を起こしたためだと考えられる。

分子内 syn 脱離を引き起こすとされる Burgess 試薬を用いた場合<sup>[32]</sup>、良好な収率で脱離生成物と思われる化合物を回収した。NMR データを用いて構造確認を行った結果、予想と反し、望まぬ位置に二重結合を有する化合物 (Table 7 内の c の構造) であることが判明した。これは、立体的要因により、脱離能の高いエステル β 位のメチンプロトンより環状ケトン成分内のメチレンプロトンが優先して脱離したためだと思われる (Figure 18)。

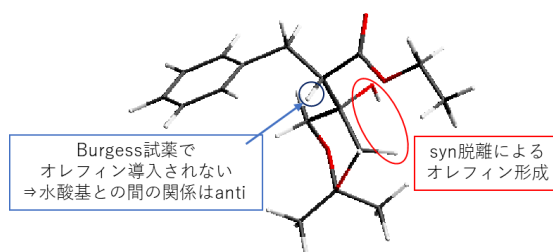
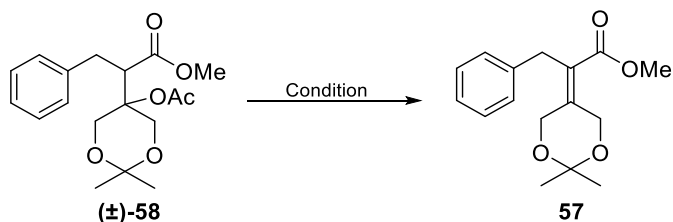


Figure 18. Burgess 試薬でのオレフィン導入に関する考察



Entry 2 の際に生じたアセチル化物 (±)-58 を用いて脱離条件の検討を行った。

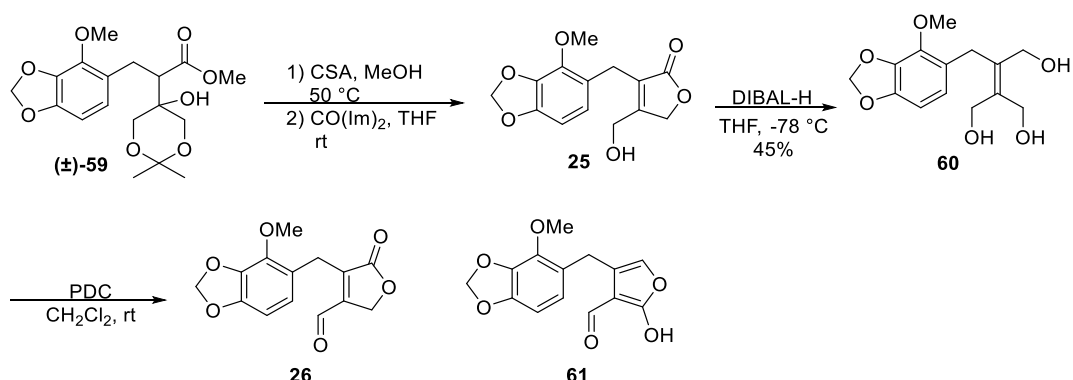
Table 8. アセチル化物 (±)-58 に対する脱離条件検討



Entry	Reagent	Solv.	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	DBU	MeCN	rt	3	0
2	DBU	MeCN	60	2	0
3	DBU, Et <sub>3</sub> N	MeCN	reflux	6	0
4	BF <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	3	Complex mixture
5	BF <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	3	Complex mixture
6	BF <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	3	Complex mixture
7	KOtBu	THF	0	3	0
8	KOtBu	THF	rt	3	0
9	NaOMe	MeOH	0	3	0
10	NaOMe	MeOH	rt	3	0
11	-	Toluene	reflux	6	0

DBU を用いた場合、温度および反応時間にかかわらず原料を回収する結果となった。ルイス酸である BF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O を用いた場合、温度にかかわらず複雑な混合物をあたえる結果となった。ルイス酸条件下での脱離反応はどの条件についても脱離生成物を与えなかった。現在、別の脱離条件を検討している。また、アルコキシド系の塩基や強熱条件下では目的の生成物は確認されず、原料回収となった。今後は、塩基の種類の変更によって脱離が行えないか検討を続ける必要がある。

経路 C について記述する。

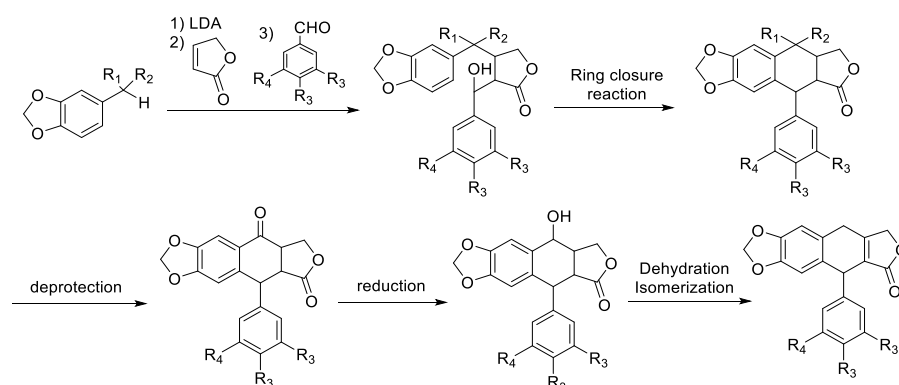


Scheme 17. C-9'位カルボニル基構築の検討 (検討経路 C)

Reformatsky 反応生成物 **(±)-59** に対し、確立した合成手法を用いて分子内環化とオレフィン導入によって $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンを構築した。この化合物 **25** に対して還元によるラクトン環の開環と酸化による再閉環を行うことで環の再構築を検討した。条件検討の結果、温度については 0 °C で反応した際、一部が過剰還元されオレフィンの消失が確認されたため -78 °C とし、還元剤としては DIBAL-H を使用した際に 45% にて目的の **60** を回収した。化合物 **60** を PDC 酸化したところ、再環化生成物数種類を回収した。このうち、主生成物は化合物 **26** と同一であると確認した。また、副生成物のうち下向きのカルボニル基が異性化し、フラノール型となった生成物 **61** を回収した。この化合物 **61** に対し grignard 試薬を用いて E 環導入を試みたが、目的とする化合物を回収することができなかった。今後は、フラノール型である **61** をラクトン型へ異性化させたのちに反応させるなどの対策が必要であると考えている。

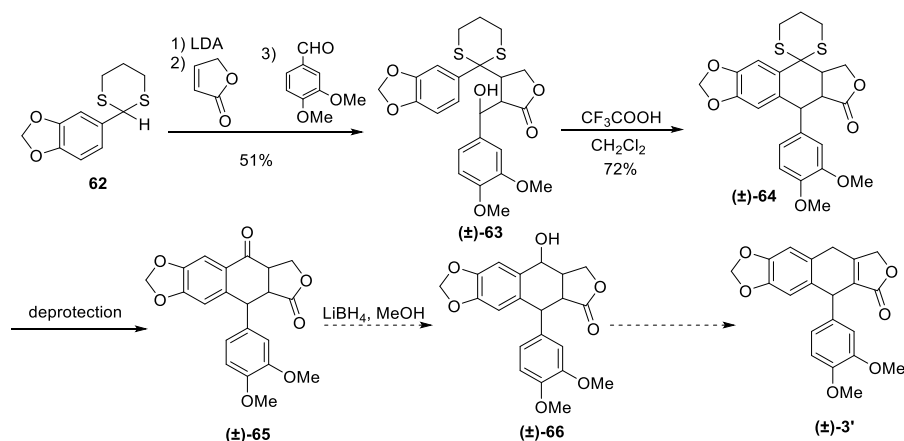
- 修正候補化合物の合成を目的とした新たな合成手法の検討

前の頁までに検討してきた修正候補化合物の合成手法は、いずれも筆者らが本研究にて確立した合成経路を利用するものであった。しかしながら、これまでの合成手法を利用したものでは天然型のラクトン環再構築が困難であり、最終生成物の合成は達成されなかった。そこで、文献既知のリグナン合成経路を複数組み合わせることで、目的とする修正候補化合物の合成を試みることにした<sup>[29, 33]</sup>。



Scheme 18. 極性転換化合物を用いた修正候補化合物の合成戦略

すなわち、芳香族アルデヒドの極性転換化合物とクロトノラクトンおよびアルデヒドとの3成分反応によって、全炭素数を導入した後に、C環の導入と極性転換部位の除去によってC環上にカルボニル基を有する化合物へと変換し、ケトン部位の還元、脱水・異性化によって dihydronaphthalenelignan 類の修正候補化合物を導くといった計画ある。極性転換には、ジチアンとシアノヒドリン TBS 保護体を用いて検討を開始した。はじめにジチアンを用いた際の合成を示す。



Scheme 19. ジチアンを使用した修正候補化合物の合成検討

定法によって合成した極性転換化合物 **62** を低温中で LDA にて処理し、続けて  $\gamma$ -クロトノラクトンを反応させた。反応の昇温中に E 環に相当するアルデヒドを加えることで、全炭素数の導入に成功した。得られた化合物 ( $\pm$ )-**63** にトリフルオロ酢酸を加え C 環を閉環した。得られた閉環生成物 ( $\pm$ )-**64** に対して、極性転換に使用したジチアンの脱保護を試みた。

Table 9. ジチアンの脱保護条件の検討

Entry	Reagent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	MeI, CaCO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> O	60	12	0
2	MeI, CaCO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> O	reflux	3	-
3	MeI, CaCO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> O	60	48	0
4	NBS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	16	0
5	NBS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	16	0
6	NIS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	16	0
7	NIS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	3	11
8	NIS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	3	0

ジチアン部位の脱保護には一般的に水銀を用いるが、毒性の観点から水銀を用いない条件にてジチアン部位の脱保護の検討をおこなった。

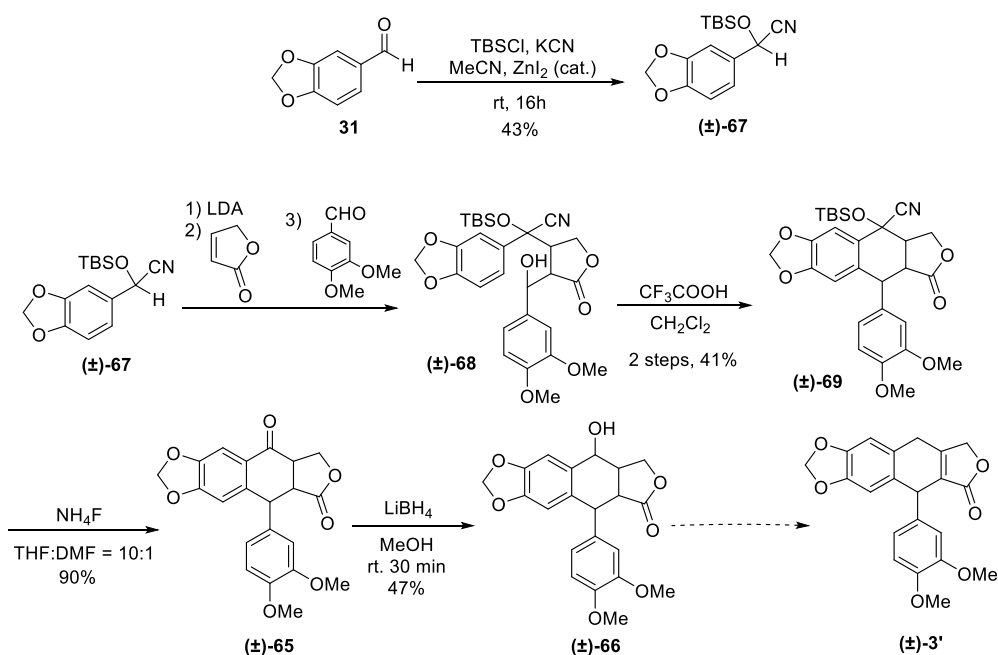
ヨウ化メチルを用いた系 (Entry 1-3) については、reflux 条件下では基質が分解してしまうことが判明し、温度を抑えた場合は反応時間に関係なく原料回収であった。

NBS を用いた系 (Entry 4-5) では、温度や反応時間にかかわらず原料回収であった。

NIS を用いた系 (Entry 6-8) では、0°C のとき、ジチアンの脱離生成物 **65** を確認したが、スケールアップを行ったところ再現性が確認できなかった。

水銀不使用条件下で、安定したジチアン脱保護条件の確立が困難であったため、ジチアンの使用を断念した。

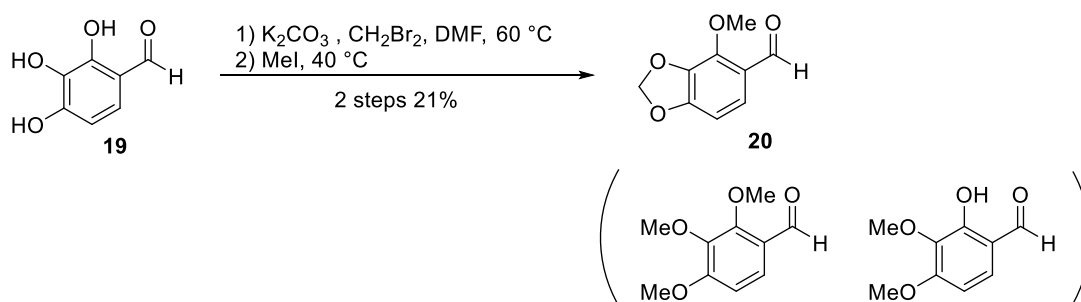
次にシアノヒドリン TBS 保護体を極性転換化合物として用いることとし、先ほどの反応を行った。



Scheme 20. シアノヒドリンを使用した修正候補化合物の合成検討

シアノヒドリン TBS 保護体を極性転換化合物として用いた場合、文献既知の手法により三成分縮合反応と C 環の環化は問題なく進行した<sup>[33b]</sup>。極性転換部位の脱保護については、フッ化アンモニウムを用いることで良好な収率で化合物 (±)-**65** を回収することができた<sup>[18c]</sup>。しかし、この脱保護反応は、現在再現性がとれていないため、今後、反応条件の検討を実施する予定である。

また、(±)-hyptoside (**1**) の構造修正に必要である 2-methoxy piperonal (**20**) は市販されていないため、合成検討を行った。



Scheme 22. 2-methoxy piperonal (**20**) の合成検討

原料となる 2,3,4-trihydroxybenzaldehyde (**19**) に対し、ジブロモメタンとヨウ化メチルを加えることで位置選択的に官能基導入ができるものと期待した。しかしながら、目的の化合物はほとんど得られずに多数の副生成物の生成を確認した。反応時間・温度・試薬当量などを変化させることで、目的物の収率向上を試みたものの期待された効果は確認されず、最高収率は 21%にとどまる結果となった。

以上のことから、新規合成手法を用いた修正候補化合物の合成は、未だ低収率の反応の影響で達成されていないが、条件を確定させることができれば、十分に達成可能な手法であると考えられる。

## 第 5 章

# **Dihydronaphthalenelignan 類の 生物活性**

### 5-1 Dihydronaphthalenelignan 類の S1T 細胞に対する細胞傷害性

第 2 章から第 4 章までの合成および構造修正の検討によって、複数の dihydronaphthalene 型リグナン類の合成を達成した。これら天然型と合成型の構造的な相違点は、D 環のラクトンカルボニル基の位置のみである。筆者が調査した限り、このカルボニル基の位置に関する構造活性相関 (SAR) の知見は存在しない。今回、本活性試験によってカルボニル基の位置による活性差を検証することとした。

文献に報告された hyptoside および hyptinin の成人 T 細胞白血病患者由来の S1T 細胞に対する細胞傷害活性は C-9' 位にカルボニル基を有する場合である。筆者らは、合成を達成した (±)-hyptinin (合成 hyptinin), (+)-β-apopicropodophyllin (天然型 hyptinin), (±)-hyptoside (合成 hyptoside) について活性試験を依頼し、結果について考察した。10 μg/mL の濃度で S1T 細胞に対する細胞傷害性試験を依頼したところ、3 種すべてについて中程度以上の細胞傷害活性を確認することができた。

この結果を受けて、半数阻害濃度(IC<sub>50</sub>)の確認を行うこととした。

Table 10. (±)-hyptinin, (±)-hyptoside および (+)-β-apopicropodophyllin の

S1T 細胞に対する細胞傷害性の半数阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値)

Comp.	IC <sub>50</sub> (μg/mL)
synth.(±)-hyptoside <b>1</b>	43.9
natural hyptoside	3.0 × 10 <sup>-3</sup>
synth.(±)-hyptinin <b>2</b>	5.9
synth.(+)-β-apopicropodophyllin <b>2'</b>	9.0 × 10 <sup>-3</sup>
natural hyptinin	2.0 × 10 <sup>-3</sup>



## 5-2 Dihydronaphthalenelignan 類の SAR について

- C-9 位にカルボニル基を有する場合(合成型)と C-9'位にカルボニル基を有する場合(天然型)の比較

活性試験の結果から、合成型の (±)-hyptinin と合成型の (±)-hyptoside の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ、5.9 μg/mL, 43.9 μg/mL となった。これは、2012 年に濱田らが報告した活性と比較して 1000 倍以上の弱い活性となった。この活性差については、①C-7'位の立体が合成物はラセミ体である影響 ②カルボニル基の位置が天然物と合成体で異なる影響 の 2 つが考えられる。①の影響について検証する場合、合成体の C-7'位に対する不斉合成法の確立が必要となる。②の場合は、カルボニル基の位置に関する貴重な SAR の知見といえる。

- 合成した C-9'位にカルボニル基を有する (+)-β-apopicropodophyllin と C-9'位にカルボニル基を有する場合(天然型)の比較

合成した (+)-β-apopicropodophyllin の IC<sub>50</sub> 値は 9.0 ng/mL であり、2012 年に濱田らが報告した天然型の hyptinin および 天然型の hyptoside と同等の強力な細胞傷害性を示した。これにより、dihydronaphthalenelignan 類の基本構造が、医薬品リード化合物として魅力的なものであることを再確認することができた。また、活性の程度からも本論文第 4 章にて行った報告構造の修正が正しいものであることを示唆する結果となった。

- B 環上のメトキシ基について

さらに、合成型の hyptinin と合成型 hyptoside 、天然型の hyptinin と天然型の hyptoside をそれぞれ比較した結果、B 環上のメトキシ基の存在

は、若干の活性低下を招く傾向があることが本結果から明らかとなった。詳細については作用機序が判明していないため不明である。これまでの podophyllotoxin の SAR においては、C 環上の C-7 位について官能基導入は精力的に行われてきた。今回合成した (±)-hyptoside (1) のように B 環上に置換基導入を行う手法が確立できれば、創薬研究における新たな官能基修飾箇所とすることが可能である。C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalenelignan 類については、本論文にて確立した合成手法により B 環上の置換基導入が可能となった。

本研究で合成を行った他のリグナン類 (±)-3, 4 については、合成完了時の収量が少なく活性試験は行えていないが、増量後に活性試験を依頼予定である。様々な誘導体の合成や増量の後、マウスを用いた *in vivo* での活性試験や詳細な作用機序の検討によって、成人 T 細胞白血病をはじめとした多くの疾患に関する治療薬としての有効な知見が多数得られることが期待される。

## 第 6 章

# 結論

## 6-1 総括

本研究にて著者は、成人 T 細胞白血病に対する創薬研究のリード化合物を供給するために、合成研究を行い、魅力的な生物活性を有するリグナン類の創薬展開の可能性を探った。

第2章では、C-9位にカルボニル基を有する dihydronaphthalenelignan 類の骨格構築法の確立を目的として (±)-hyptinin (2) の初の全合成を行い、3つの化合物を用いた収束的合成手法を用いて (±)-hyptinin (2) の初の全合成を達成した。

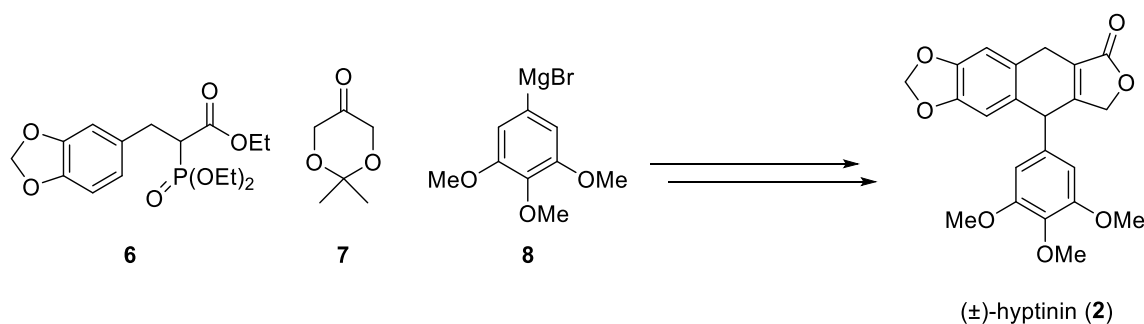


Figure 19. 収束的合成手法を用いた(±)-hyptinin の初の全合成

第3章では、第2章にて開発した全合成法を改良することで問題点を克服し、(±)-hyptoside (1) の初の全合成を達成した。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 (2) 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合成経路を確立することができた。

今回合成した C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalene 型 4 種すべてについて、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、構造修正が必要であることを明らかにした。

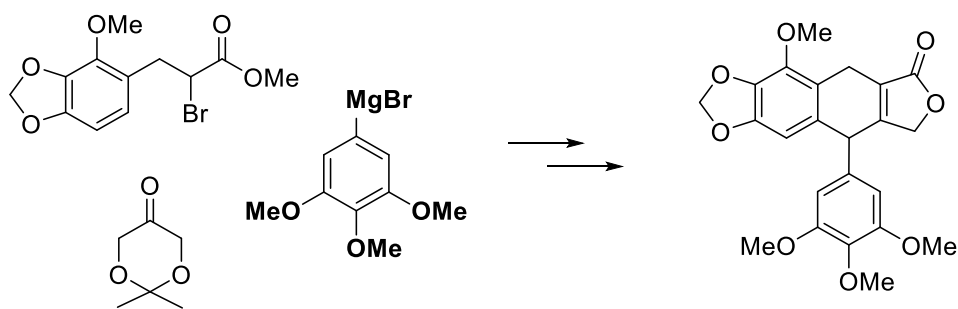


Figure 20. C-9 位にカルボニル基を有する dihydronaphthalenelignan 類の汎用的合成

第 4 章では、構造修正に関する研究によって、1994 年報告の hyptinin は筆者の仮説通り、(+)- $\beta$ -apopicropodophyllin であると結論付けた。また、この構造修正の結果から、残り 3 種の dihydronaphthalenelignan 類についても同様の構造修正が必要であることが強く示唆された。

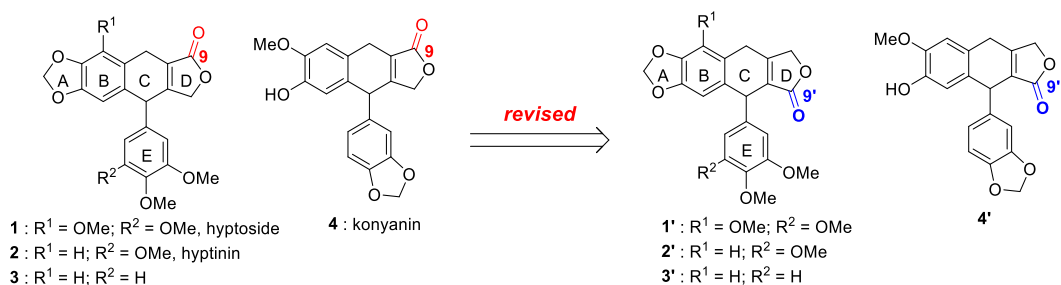


Figure 21. Dihydronaphthalenelignan 類の構造修正

第 5 章での成人 T 細胞白血病患者由来 S1T 細胞株に対する細胞傷害性の確認によって、分子内に存在するカルボニル基の位置は細胞傷害性に影響を与える官能基であることが示された。

## 6-2 リグナン類の医薬品リード化合物への展開について

① 今回取り扱った dihydronaphthalene 型の生物活性リグナン類は、ATL だけでなく、抗腫瘍活性や薬剤耐性がん細胞に対しても高い生物活性を有しており薬剤のリード化合物として非常に有用であるといえる。

② 今回確立された合成手法は、A 環、B 環および E 環に対して多様な置換基導入を行うことが可能なものとなっている。これにより、生物活性に重要な骨格を保持しつつ多様な置換基導入が可能となった。

③ 導入する置換基の選択については、主に podophyllotoxin の SAR や Etoposide の開発を参考に行うことができる。

①②③より、dihydronaphthalene 型の生物活性リグナン類は医薬品リード化合物として魅力的であり、医薬品開発への展開が可能であると考ええる。

今後の課題としては、これらの化合物の C-7'位に対する不斉合成法の開発、適切な官能基の選定、詳細な作用機序の解明が挙げられる。これらの克服により、医薬品開発への道はより現実的なものとなると思う。

本研究によって、魅力的な生物活性を持ちながら医薬品開発への見通しが立っていなかった生物活性リグナン類に対し合成法を提供するとともに、30年以上にわたり肯定されてきた構造の誤りを修正することができた。

Dihydronaphthalene 型の生物活性リグナン類が薬剤開発のリード化合物として展開されるために必要な多くの知見を提示できたと考える。

## 実験の部

## General Experimental Procedures

- 試薬および溶媒は富士フイルム和光純薬株式会社、東京化成工業株式会社、関東化学株式会社、シグマアルドリッチジャパンより購入した。
- 反応については特に記述がない限り、反応容器をフレイムドライ後、不活性ガス ( $\text{Ar}_2$ , または  $\text{N}_2$ ) 雰囲気下で行った。
- 反応は Merck 製の TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> aluminum sheets を用いて 254 nm の UV 発色およびリンモリブデン酸のエタノール溶液での発色により確認した。
- 化合物の単離は、特に記述のない場合オープンカラムで行った。その際、関東化学のシリカゲル N60 (63-210  $\mu\text{m}$ ) を用いた。
- $^1\text{H}$  NMR については特に記述がない限り、測定溶媒は内部標準として TMS を含む  $\text{CDCl}_3$  を使用し、JEOL JNM-ECX 400 spectrometer (400 MHz  $^1\text{H}$  frequency, 100 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR frequency) および Bruker AVANCE III 600 spectrometer (600 MHz  $^1\text{H}$  frequency, 150 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR frequency) を用いて測定を行った。
- IR については、PERKIN ELMER Spectrum One を用いて測定した。
- 比旋光度については、HORIBA の SEPA-300 を用いて測定した。
- 融点については、Büchi M-560 melting point apparatus を用いて測定した。
- Zn の活性化について

亜鉛粉末を 1N HCl 水溶液に入れ、1 時間置いた。その後、亜鉛を蒸留水で洗浄し、エタノール、アセトン、メタノールの順で溶媒を置換した。最後にジエチルエーテルを加えたのちに溶媒を除去し十分に乾燥させた。



● 活性試験について

S1T 細胞に対する細胞傷害性の確認については、濱田研究室の活性試験担当者に依頼した。

手順については以下のとおりである。

- ① S1T 細胞と試験化合物を 96 well plate に分注し、72 時間 CO<sub>2</sub> インキュベーターで培養
- ② 発色試薬 (WST-8) を加え 4 時間 CO<sub>2</sub> インキュベーターで培養
- ③ 吸光度を測定し、positive control として用いている etoposide との吸光度比較によって活性の強弱を判定

## 第 2 章に関する実験

### *Ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-3-[3,4-(methylenedioxy) phenyl]-propanoate (6)*

Piperonyl alcohol (**9**) (5.0 g, 30 mmol) と DMAP (730 mg, 6.0 mmol) のジクロロメタン溶液 (50 mL) に、*p*-トルエンスルホン酸クロリド (6.9 g, 36 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) とトリエチルアミン (5.4 mL, 39 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させたのちに、ジクロロメタンと水を用いて二層分配を行った(3 × 50 mL)。得られた有機層を水で洗浄後、回収した有機層について MgSO<sub>4</sub> を用いて脱水した。固体をろ過により除去したのち、ジクロロメタンを濃縮することで、オイル状の生成物を得た。TLC を用いて正方展開させた結果、化合物の一部分解が確認されたため、単離精製を行わず次の反応に用いた。

0 °C に冷却した NaH (60% in oil, 1.3 g, 33 mmol) の THF 溶液 (40 mL) に対し、ジエチルホスホノ酢酸エチル (7.4 g, 33 mmol) の THF 溶液 (10 mL) をゆっくり滴下し 1 時間攪拌した。その後、生成物の THF 溶液 (2.0 mL) を系内に滴下し、3 時間攪拌した。得られた反応溶液に水 2 mL と 1M HCl 水溶液 2 mL を加え 5 分間攪拌した後に、酢酸エチルを用いて抽出を行った (3 × 50 mL)。得られた酢酸エチル層を水および塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、MgSO<sub>4</sub> を用いて脱水後、固体を濾別し濃縮を行った。得られたオイル状の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1:1–3:7 gradient) にて分離し、黄色いオイル状の物質として回収した (5.1 g, 15 mmol, 48% over 2 steps)。

IR (thin film) 2097, 1731, 1648, 1491, 1444, 1249, 1039, 969, 810 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.70 (3H, m), 5.95 (2H, s), 4.20 (7H, m), 3.15 (3H, m), 1.40

(2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.20 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  168.6, 147.7, 146.4, 132.4, 121.7, 109.1, 108.3, 101.0, 62.9, 61.5, 48.7, 47.5, 32.6, 16.5, 14.3 (2C); HRFABMS  $m/z$  358.1180 (calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{P}$ , 358.1181).

*4-(Hydroxymethyl)-3-[3,4-(methylenedioxy) benzyl] furan-2(5H)-one (15).*

NaH (60% in oil, 240 mg, 6.0 mmol) を THF 50 mL に溶解させ、 $0^\circ\text{C}$  に冷却した。化合物 **6** の THF 溶液をゆっくり滴下し 1 時間室温まで昇温しながら攪拌した。その後、環状ケトン **7** (1.0 g, 7.5 mmol) を滴下し、 $60^\circ\text{C}$  で 36 時間攪拌した。得られた反応溶液を室温まで冷却後に水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出を行った ( $3 \times 100$  mL)。得られた酢酸エチル層を水および塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  を用いて脱水した。 $\text{MgSO}_4$  を濾別後、濃縮を行うことで、オイル状の生成物 **14** を含む crude 成分を回収した。化合物 **14** は精製せずに次の反応に用いた。化合物 **14** を含む crude をメタノール 20 mL に溶解し、PPTS (130 mg, 0.50 mmol) を加え、 $60^\circ\text{C}$  にて 48 時間攪拌した。得られた溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1:1) にて分離することで、目的の化合物 **15** を無色オイル状の物質として回収した (100 mg, 0.41 mmol, 13% over 2 steps)。

IR (thin film) 2916, 2840, 1650, 1440, 1260, 799  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.83 (3H, m), 5.92 (2H, s), 4.90 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.8 (2H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  175.0, 160.3, 148.0, 146.4, 131.4, 126.1, 121.5, 109.1, 108.5, 101.1, 70.7, 57.9, 29.5; HRFABMS  $m/z$  248.0684 (calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$ , 248.0685).

*4-Formyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl) furan-2(5H)-one (16).*

化合物 **15** (90 mg, 0.37 mmol) のジクロロメタン溶液 5 mL に対し、PDC のジクロロメタン懸濁液 (190 mg, 0.50 mmol) と 4 Å のモレキュラーシーブ粉末 380mg を加え 6 時間攪拌した。セライトでろ過を行い、ろ液を濃縮した。

得られたオイル状の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(Hexane : EtOAc = 8:2) にて分離し、化合物 **16** を無色オイル状の物質として回収した (78 mg, 0.32 mmol, 86%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10.00 (1H, s), 6.80 (3H, m), 5.90 (2H, s), 4.93 (2H, s), 3.95 (2H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  186.3, 173.4, 149.9, 148.4, 147.2, 141.5, 129.5, 122.0, 109.2, 108.9, 101.4, 87.2, 68.8, 30.5.

*4-[Hydroxy-(3,4,5-trimethoxyphenyl) methyl] - 3 - (3,4-methylenedioxybenzyl) furan-2(5H)-one (17).*

化合物 **16** (13 mg, 0.050 mmol) の THF 溶液 10mL を 0 °C に冷却後、別系にて調製した 3,4,5-trimethoxyphenyl magnesium bromide (ca. 0.10 M in THF) 1.0 mL を滴下し、4 時間かけて室温まで昇温させた。反応を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した(3 × 30 mL)。得られた酢酸エチル層を水と食塩水を用いて洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  を用いて脱水後、濃縮を行った。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 7:3 – 1:1, gradient) にて分離することで、化合物 **17** を黄色オイル状の物質として回収した(14 mg, 0.033mmol, 66%)。

IR (thin film) 2938, 1752, 1593, 1503, 1243, 1126, 923  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.83 (3H, m), 6.50 (2H, s), 5.90 (2H, s), 5.71 (1H, brs), 4.83 (1H, d,  $J = 17.9$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J = 17.9$  Hz), 3.85 (3H, s), 3.75 (6H, s), 3.61 (2H, brs);  $^{13}\text{C NMR}$

(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  174.9, 161.1, 153.7, 147.9, 146.4, 138.1, 135.7, 131.7, 126.7, 121.5, 109.2, 6108.4, 104.7, 103.0, 101.1, 87.2, 70.4, 69.6, 61.0, 56.4, 56.2, 29.4; HRFABMS  $m/z$  414.1313 (calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>, 414.1315).

#### (±)-Hyptinin (**2**)

化合物 **17** (10 mg, 0.025 mmol) のジクロロメタン溶液 10 mL を 0°C に冷却し、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O を一滴加えた後 2 時間攪拌した。得られた反応溶液を濃縮後、PTLC を用いて分離することで、目的の(±)-hyptinin (**2**) を白色固体として回収した (5.1 mg, 0.013 mmol, 51%)。

IR (thin film) 2917, 1758, 1590, 1505, 1487, 1421, 1329, 1233, 1128, 1018 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) については、table 2 を参照。 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) 173.3, 160.7, 153.8 (2C), 147.1 (2C), 137.7, 137.5, 127.9, 124.8, 123.9, 108.8, 108.3, 105.3 (2C), 101.3, 71.0, 60.6, 56.0 (2C), 45.3, 25.6; HRFABMS  $m/z$  396.1210 (calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>, 396.1209).

#### 2-Methoxy piperonal (**20**)

2, 3, 4-trihydroxy benzaldehyde (**19**) (3.08 g, 20 mmol) と炭酸カリウム (8.29 g, 60 mmol) を超脱水 DMF 150 mL に溶解し、ジクロロメタン (1.54 mL, 22 mmol) を加え 60°C で 12 時間攪拌した。得られた緑色の反応溶液 40°C まで冷却し、ヨウ化メチルを過剰量 (60 mmol 以上) 加え 3 時間攪拌した。得られた反応液に水と 1M の塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで念入りに抽出した (10×100mL)。得られた DMF を含む酢酸エチル層を濃縮することで、複数の副生成物を含む crude のシロップを回収した。得られた crude は 2 度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 回目 : Hexane : EtOAc = 6:4, 2 回目 :

Hexane : EtOAc = 9:1–1:1 gradient) を行うことで、目的物及び構造異性体の混合物を黄色固体として単離した(757 mg, 4.2 mmol, 21% over 2 steps)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.97 (1H, brs), 7.40 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.05 (2H, s), 3.92 (3H, s)

#### *Triethyl dibromophosphonoacetate (28)*

水 25 mL に水酸化ナトリウム (8.9 g, 233 mmol) を加え完全に溶解させた。その後、水酸化ナトリウム水溶液を 0 °C に冷却し、温度上昇に注意しながら、 $\text{Br}_2$  (16.4 g, 102 mmol) をゆっくり 30 分かけて滴下した。温度を 0 °C に保った状態で、ジエチルホスホノ酢酸エチル (5.0 g, 22.3 mmol) をゆっくり滴下した。30 分後、水 20 mL を加え反応混合物をクロロホルムと水を用いて抽出した(3 × 30 mL)。得られたクロロホルム層を水 (2 × 20 mL) および 食塩水 (20 mL) を用いて洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  を用いて脱水後、固体を濾別し濃縮を行った。得られた黄色オイル状の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 7:3) にて分離し、目的物を無色透明の液体として回収した (8.1 g, 22.3 mmol, quant.)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.32 (6H, m), 1.33 (9H, m)

### 第 3 章の実験

#### *7,8-Methylenedioxcoumarin (36)*

Daphnetin **35** (1.0 g, 5.62 mmol) と  $K_2CO_3$  (1.95 g, 14 mmol) を DMF 80 mL に溶解し、60°C に加熱した。その後、ジブロモメタン (0.60 mL, 8.43 mmol) を加え 16 時間加熱攪拌した。得られた反応溶液を室温まで冷却後、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液で念入りに抽出し (10× 100 mL)、得られた酢酸エチル層を水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> を用いて脱水後、濃縮を行った。得られた粗生成物に水を加え、水溶性の高い不純物を除去した後に、固体成分をろ過にて回収した(乳白色固体)。精製が不十分な場合は、酢酸エチルに溶解後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 7:3) にて分離し目的物の白色固体を得た(898 mg, 4.72 mmol, 84%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.61 (1H, d, *J* = 9.62), 7.00 (1H, d, *J* = 8.24), 6.81 (1H, d, *J* = 8.24), 6.25 (1H, d, *J* = 9.62), 6.15 (2H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 159.7, 143.9, 122.0, 115.2, 113.7, 105.7, 103.1, 92.6 (2C).

#### *6,7-Dihydro-8H- [1,3] dioxolo [4,5-h] chromen-8-one (37)*

化合物 **36** (898 mg, 4.72 mmol) を 50°C に温めた酢酸エチルに完全に溶解させ、Pd/C (5 wt%) を加えたのちに反応系内を水素で十分に置換した。反応溶液を 60 °C に加熱しながら 24 時間、水面が泡立つように激しく攪拌した。得られた反応溶液を室温まで冷却後、セライトろ過にて Pd/C を除去し、ろ液を濃縮した。得られた白色固体は TLC 上でほぼ単一の生成物であったことからそのまま次の反応に用いた (回収量 898 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400

MHz)  $\delta$  6.63 (1H, d,  $J = 7.79$ ), 6.57 (1H, brd,  $J = 8.24$ ), 6.00 (2H, s), 2.94 (2H, brt,  $J = 7.79$ ), 2.78 (2H, dd,  $J = 7.79, 5.50$ ).

*Methyl 3-(4-methoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl) propanoate (38)*

化合物 **37** (500 mg ca. 2.77 mmol) をメタノール 20 mL に溶解し、炭酸カリウム (765 mg, 5.5 mmol) を加えて 50°C に加熱した。30 分後、ヨウ化メチルを過剰量 (7.5 mmol 以上) 加え 16 時間攪拌した。得られた反応溶液を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 9:1–7:3) にて精製することで、目的物を無色液体として回収した (586 mg, 2.46 mmol, 89%, over 2 steps)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.59 (1H, d,  $J = 8.24$ ), 6.45 (1H, d,  $J = 8.24$ ), 5.90 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.66 (3H, s), 2.86 (2H, t,  $J = 8.24, 7.33$ ), 2.55 (2H, t,  $J = 7.79$ ); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  173.8, 148.1, 141.7, 136.5, 125.8, 122.2, 108.8, 100.9, 60.1, 51.6, 34.9, 26.0.

*Methyl 2-bromo-3-(4-methoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl) propanoate (34)*

ジイソプロピルアミン (382  $\mu$ L, 2.7 mmol) を THF 10mL に加え -78°C に冷却した。溶液中に *n*-BuLi (1.6 M in Hexane, 1.69 mL, 2.7 mmol) を滴下し 1 時間冷却下で攪拌することで LDA を調製した。得られた調製溶液に対し、化合物 **38** (586 mg, 2.46 mmol) の THF 溶媒をゆっくり滴下し -78°C のまま 1 時間攪拌した。得られた反応溶液に TMS-Cl (380  $\mu$ L, 3.66 mmol) をゆっくり滴下し、滴下後 16 時間かけて室温まで昇温した。反応溶液を濃縮し、得られた生成物にヘキサンを加えて析出した不溶成分を濾別した後に、ヘキサン溶液を濃縮することでシロップの粗生成物を得た。



得られた粗生成物をジクロロメタン 20 mL に溶解し 0°C に冷却後、NBS (521 mg, 2.93 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタン/水にて抽出し(3× 25 mL)、得られた有機層に対し MgSO<sub>4</sub> を用いて脱水後、濃縮を行った。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 7:3) にて分離することで、生成物を黄橙色オイルとして回収した (691 mg, 2.18 mmol, 89% over 2 steps)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.61 (1H, d, *J* = 7.79), 6.43 (1H, d, *J* = 7.79), 5.90 (2H, brs), 4.48 (1H, dd, *J* = 8.24, 6.87), 4.00 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.30 (1H, dd, *J* = 13.74, 8.24), 3.20 (1H, dd, *J* = 14.20, 6.87); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 169.7, 146.4, 136.1, 130.4, 124.0, 121.6, 105.1, 102.3, 92.6, 59.6, 52.8, 44.2, 36.5.

*Methyl 2-(5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-3-(4-methoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl) propanoate (39)*

二口フラスコ内に活性化処理後の亜鉛粉末 (215 mg, 3.27 mmol) と THF 15 mL を加え 15 分間攪拌した。THF 中に亜鉛が分散した後に TMS-Cl (1 drop) を加えさらに 15 分攪拌した。その後、化合物 **34** (691 mg, 2.18 mmol) と環状ケトン **7** (420 mg, 3.27 mmol) を加え、60 °C で 16 時間加熱攪拌した。得られた反応溶液を室温まで冷却後、塩化アンモニウム水溶液を加え 30 分攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルをもちいて抽出を行った(3×50 mL)。得られた酢酸エチル層を水および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> を用いて脱水後、濃縮を行った。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 7:3–1:1 gradient) にて分離することで、目的物を白色無定形固体として回収した。

得られた固体生成物をメタノール 20 mL に溶解させ、CSA (20 mg) を加えて 60 °C で 24 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1:1–3:7 gradient) にて分離することで目的物を無色液体として回収した (302 mg, 1.02 mmol, 47% over 2 steps)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.73 (1H, dd,  $J = 8.24, 0.92$ ), 6.53 (1H, dd,  $J = 8.24, 3.66$ ), 5.96 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.06 (3H, s), 3.25 (1H, d,  $J = 11.45$ ), 3.16 (1H, d,  $J = 11.45$ ), 3.06 (1H, m,  $J = 4.58, 4.12$ ), 2.94–2.87 (1H, m,  $J = 4.12, 3.89$ ), 2.82 (1H, dd,  $J = 10.99, 4.12$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  177.6, 148.6, 140.7, 136.8, 123.4, 103.9, 103.8, 101.4, 92.6, 79.0, 75.2, 65.6, 60.4, 47.2, 24.3.

*4-(Hydroxymethyl)-3-((4-methoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl) methyl) furan-2(5H)-one (25)*

化合物 **39** (100 mg, 0.33 mmol) を THF 5 mL に溶解し、カルボニルジイミダゾール (120 mg, 0.7 mmol) と DMAP (13 mg, 0.11 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。TLC にて原料の消失を確認後、反応溶液を酢酸エチルで抽出した (3× 25 mL)。得られた酢酸エチル層を水および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  を用いて脱水後、溶媒を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1:1–3:7 gradient) にて精製することで、目的物を粘性の高い無色液体を回収した (62 mg, 0.22 mmol, 67%)。また、このとき副生成物である炭酸エステル 2 量体を 10% ほど回収した。

炭酸エステル 2 量体については、回収した二量体をメタノール 5 mL に溶解し、1M の水酸化ナトリウム水溶液を 1 mL 加えて 10 分間攪拌した。TLC にて目的物への変換を確認後、1N の塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出し

た(3×10 mL)。得られた酢酸エチル層を水および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を用いて脱水後、濃縮を行った。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 6:4–1:1) にて分離することで、目的物として回収した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.80 (1H, d, *J* = 8.24), 6.48 (1H, d, *J* = 8.24), 5.90 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.50 (2H, d, *J* = 5.50), 4.00 (3H, s), 3.50 (2H, brs); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 174.8, 159.2, 148.5, 141.2, 136.6, 125.9, 123.5, 122.3, 103.0, 101.1, 70.6, 59.8, 57.7, 24.4.

*4-((4-Methoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl) methyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbaldehyde (26)*

化合物 25 (70 mg, 0.25 mmol) をジクロロメタン 5 mL に溶解し、PDC のジクロロメタン懸濁液 (190 mg, 0.50 mmol) と 4 Å のモレキュラーシーブ粉末 380 mg を加え 6 時間攪拌した。得られた反応溶液に対し、セライトろ過により固体成分を除去し、ろ液を濃縮した。得られたオイル状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 8:2–1:1 gradient) にて分離し、黄色オイル状の物質として回収した(62 mg, 0.23mmol, 91%)。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 10.14 (1H, s), 6.88 (1H, d, *J* = 8.24), 6.49 (1H, d, *J* = 7.79), 5.91 (2H, s), 4.87 (2H, brs), 3.96 (3H, s), 3.84 (2H, brs); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 187.5, 173.5, 149.4, 149.1, 141.4, 140.5, 136.1, 124.0, 120.7, 102.9, 101.2, 68.6, 59.4, 25.6.

*4-(Hydroxy(3,4,5-trimethoxyphenyl) methyl)-3-((4-methoxybenzo[d][1,3] dioxol-5-yl) methyl) furan-2(5H)-one (40)*

化合物 **26** (62 mg, 0.23 mmol) の THF 溶液 10mL を 0 °C に冷却後、3,4,5-trimethoxyphenylmagnesium bromide (ca. 0.10 M in THF) 1.0 mL を滴下し、4 時間かけて室温まで昇温させた。反応を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した(3 × 30 mL)。得られた酢酸エチル層を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を用いて脱水後、濃縮を行った。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 6:4-4:6 gradient) にて分離し、さらに PTLC (Hexane : EtOAc = 4:6) を用いて分離を行った結果、不純物を含む黄色オイル状の物質として回収した (回収量 77 mg)。含有する不純物が次工程の環化反応に影響を及ぼさないことが判明したため、この混合物を用いて次工程へ進むこととした。

*(±)-Hyptoside (1)*

不純物を含む化合物 **40** (77 mg) のジクロロメタン溶液 5 mL を 0°C に冷却し、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O を一滴加えた後 2 時間攪拌した。得られた反応液を濃縮後、PTLC を用いて単離 (Hexane : EtOAc = 6:4) することで、目的とする(±)-hyptoside (**1**) を白色固体として回収した (68 mg ,0.16 mmol, 72% over 2 steps)。IR (thin film) 2911, 1765, 1621, 1591, 1477, 1459, 1331, 1263, 1132, 1040, 934, 821 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) については table 2 を参照。 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) 173.5, 159.5, 154.0, 148.5, 141.0, 138.0, 135.0, 129.0, 124.0, 118.0, 105.5, 102.5, 101.5, 87.0, 71.0, 61.0, 60.0, 56.5, 46.5, 21.5

### *Ethyl Cinnamate derivatives (43)*

0°Cに冷却した NaH (60% in oil, 1.3 g, 33 mmol) の THF 溶液(40 mL)に対し、ジエチルホスホノ酢酸エチル(7.4 g, 33 mmol) の THF 溶液 (10 mL)をゆっくり滴下し 1 時間攪拌した。その後、対応する芳香族アルデヒド(30 mmol)の THF 溶液(5.0 mL)を系内に滴下し、3 時間攪拌した。得られた反応溶液に水 2 mL と 1 M HCl 水溶液 2mL を加え 5 分間攪拌した後に、酢酸エチルを用いて抽出を行った(3 × 50 mL)。得られた酢酸エチル層を水および塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を用いて脱水後、濃縮を行った。得られたオイル状の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 8:2) にて分離し、無色透明の液体として得られた。

### *Ethyl 3-phenylpropanoate derivatives (34')*

Ethyl Cinnamate derivatives を酢酸エチルに溶解し、Pd/C を加えたのちに反応系内を水素に置換した。反応溶液を室温にて 24 時間、水面が泡立つように激しく攪拌した。得られた反応溶液に対し、セライトろ過にて Pd/C を除去し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物をショートカラムクロマトグラフィー(Hexane : EtOAc = 7:3) にて精製し、目的物の化合物を回収した。

※ これ以降の合成については、(±)-hyptoside (1) の合成手法と同一である。

## 第4章に関する実験

### *$\beta$ -Apopicropodophyllin (2')*

市販の (-)-podophyllotoxin (**5**) (50 mg, 0.12 mmol) を 1,4-ジオキサン 2.0 mL に溶解させた。BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (300  $\mu$ L, 2.4 mmol) を加え室温で4時間攪拌した。反応溶液に氷水 3 mL を加えて、ジエチルエーテルを用いて抽出した (3  $\times$  10 mL)。回収したエーテル層を濃縮した。ショートカラム (クロロホルム 100%) で目的物を回収し、石油エーテル中で再結晶した (16.7 mg, 0.042 mmol, 35%)。

mp. 215–217 °C (lit. 212–214 °C, 214–215 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) については、Table 4 を参照。<sup>13</sup>C NMR 172.4, 157.5, 153.2 (2C), 147.3, 147.1, 138.4, 129.7, 128.1, 123.8, 109.6, 107.8, 105.6 (2C), 101.4, 71.1, 60.8, 56.2, 42.8, 29.3.

### *5-(1,3-Dithian-2-yl) benzo[d] [1,3] dioxole (62)*

Piperonal (**31**) (1.5 g, 10 mmol) のジクロロメタン溶液 30 mL に 1,3-propanedithiol (1.5 mL, 15 mmol) と BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (252  $\mu$ L, 2 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。得られた反応溶液に 1N の水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、15分間攪拌し、ジクロロメタン溶液と水を用いて抽出した (5  $\times$  30 mL)。有機層を水および塩化ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液にて洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を用いて脱水後、濃縮を行った。濃縮後の粗生成物をショートカラム(Hexane : EtOAc = 7:3) にて分離することで目的物を白色固体として回収した (2.4 g, 10 mmol, quant.)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.97 (1H, d,  $J = 1.83$ ), 6.95 (1H, dd,  $J = 7.79, 1.83$ ), 6.76 (1H, d,  $J = 8.24$ ), 5.95 (2H, s), 5.09 (1H, s), 3.05 (2H, t,  $J = 13.51$ ), 2.89 (2H, m,  $J = 13.28, 3.21$ ), 2.17 (1H, m), 1.90 (1H, m).

*4-(2-(Benzo[d][1,3] dioxol-5-yl)-1,3-dithian-2-yl)-3-(hydroxy(3,4-dimethoxyphenyl)methyl) dihydrofuran-2(3H)-one (63)*

ジイソプロピルアミン (382  $\mu\text{L}$ , 2.7 mmol) を THF 25mL に加え  $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。溶液中に  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in Hexane, 1.69 mL, 2.7 mmol) を滴下し 1 時間冷却下で攪拌することで LDA を調製した。得られた調製溶液に対し、化合物 **62** (600 mg, 2.5 mmol) の THF 溶媒 5mL をゆっくり滴下し  $-78^\circ\text{C}$  のまま 1 時間攪拌した。得られた反応溶液に  $\gamma$ -クロトノラクトン (177  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol) の THF 溶液 2mL をゆっくり滴下し、滴下後  $-40^\circ\text{C}$  まで昇温させた。その後、3,4-dimethoxybenzaldehyde (500mg, 3.0 mmol) の THF 溶液 5mL を加え室温まで昇温した。反応溶液を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液を用いて抽出した ( $5 \times 30$  mL)。得られた酢酸エチル層を水および塩化ナトリウム水溶液にて 2 回ずつ洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  を用いて脱水後、濃縮を行った。得られたオイル状生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 6:4–3:7 gradient) によって分離し、目的物を回収した (625 mg, 1.28 mmol, 51%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.38 (1H, dd,  $J = 8.24, 1.83$ ), 7.15 (1H, brs), 6.80–6.65 (4H, m), 6.04 (1H, s), 5.99 (1H, s), 4.73 (1H, d,  $J = 6.41$ ), 4.67 (1H, d,  $J = 9.62$ ), 3.86 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.11 (1H, d,  $J = 4.12$ ), 3.02 (1H, brs), 2.80–2.55 (6H, m), 2.0–1.8 (2H, m)

*9-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5a,6,8a,9-tetrahydro-8H-spiro [furo [3',4':6,7]*

*naphtho[2,3-d] [1,3] dioxole-5,2'- [1,3] dithian]-8-one (64)*

化合物 **63** (490 mg, 1.0mmol) のジクロロメタン溶液 10mL を 0°C に冷却後、トリフルオロ酢酸を 1mL 加えて 2 時間攪拌した。TLC によって原料の消失を確認後、ジクロロメタンと水を用いて抽出した(3 × 30 mL)。得られた有機層を水および塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、濃縮を行い粗生成物を得た。得られたオイル状の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 6:4) によって分離し、目的物を回収した (339 mg, 0.72 mmol, 72%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.72 (1H, s), 6.81 (1H, d, *J* = 2.29), 6.73 (1H, d, *J* = 8.24), 6.53 (1H, dd, *J* = 8.24, 2.29), 6.39 (1H, s), 5.95 (2H, s), 4.66 (1H, t, *J* = 7.79, 7.33), 4.55 (2H, dd, *J* = 7.79, 3.21), 3.82 (6H, s), 3.58 (1H, m), 3.28 (1H, dd, *J* = 13.74, 5.04), 3.00–2.8 (4H, m), 2.24 (2H, m)

*2-(Benzo[d] [1,3] dioxol-5-yl)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl) oxy) acetonitrile (67)*

市販の piperonal (**31**) (1.5 g, 10 mmol) に対し、KCN (2.6 g, 40 mmol) および ZnI<sub>2</sub> (50 mg) を加え CH<sub>3</sub>CN 50 mL に溶解させた。その後 TBS-Cl (1.8 g, 12 mmol) を加えて室温で 24 時間激しく攪拌した。TLC により原料の消失を確認後、系内の沈殿物および未反応の KCN をセライトろ過にて除去し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 7:3–1:1 gradient) によって分離し、粘性の高い薄黄色の液体として回収した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.95 (1H, d, *J* = 1.83), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.24, 1.83), 6.81 (1H, d, *J* = 8.24), 6.00 (2H, s), 5.40 (1H, s), 0.92 (9H, s), 0.21 (3H, s), 0.13 (3H, s).



## 参考文献

- [1] David J. Newman, Gordon M. Cragg. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661.
- [2] 「産業レポート No.5 製薬産業を取り巻く現状と課題」医薬品産業政策研究所 2015年4月
- [3] (a) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, and Uchino H, *Blood*, **1977**, *50*, 481-492.
- (b) Takatsuki K., *Blood Reviews*, **1988**, *2*, 232-238. (c) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K, *Front. Microbiol.* **2012**, *3*, 1-13.
- [4] (a) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R, *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 837-842.
- (b) Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R, *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 1157-1163.
- (c) Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Imada K, Uchiyama T, Akinaga S, Shitara K, Ueda R, *Clin. Cancer Res.* **2010**, *16*, 1520-1531.
- [5] 「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究総括報告書（平成 20 年, 21 年, 22 年）厚生労働省厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業 山口班
- [6] 政府統計「平成 30 年 我が国の人口動態」厚生労働省政策統括官
- [7] Monroe E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, Keith H. Palmer, A. T. McPhail, and G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888-3890.

- [8] Sawada S, Okajima S, Aiyama R, Nokata K, Furuta T, Yokokura T, Sugino E, Yamaguchi K, Miyasaka T, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1446–1454.
- [9] (a) Craig J. Thomas, Nicolas J. Rahier, Sidney M. Hecht, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, *12*, 1585–1604.
- (b) Zi-Long Song, Mei-Juan Wang, Lanlan Li, Dan Wu, Yu-Han Wang, Li-Ting Yan, Susan L. Morris-Natschke, Ying-Qian Liu, Yong-Long Zhao, Chih-Ya Wang, Huanxiang Liu, Masuo Goto, Heng Liu, Gao-Xiang Zhu, Kuo-Hsiung Lee, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, *115*, 109–120.
- [10] Podwyssotzki V., *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **1880**, *13*, 29-52.
- [11] (a) Ying-Qian Liu, Jing Tian, Keduo Qian, Xiao-Bo Zhao, Susan L. Morris Natschke, Liu Yang, Xiang Nan, Xuan Tian, and Kuo-Hsiung Lee, *Medicinal Research Reviews*, **2015**, *35*, 1–62.
- (b) Chyuan-Chuan Wu, Tsai-Kun Li, Lynn Farh, Li-Ying Lin, Te-Sheng Lin, Yu-Jen Yu, Tien-Jui Yen, Chia-Wang Chiang, Nei-Li Chan, *Science*, **2011**, *333*, 459-462.
- [12] Wani M. C., Taylor H. L., Wall M. E., Coggon P., McPhail A. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- [13] (a) 「新しい抗癌剤タキソールの構造活性相関」化学と生物 1995, vol.3, No.8, 538-544.
- (b) J. W. Harris, A Katki, L. W. Andersen, G. N. Chmurny, J. V. Paukstelis, J. M. Collin, *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 706-709.
- [14] W. M Hearon, W. S. MacGregor, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 957-1068.
- [15] (a) T. Umezawa, *Phytochemistry Reviews*, **2003**, 371-390.
- (b) Suzuki S., Umezawa T., *J. Wood Sci.*, **2007**, *53*, 273–284.

- [16] D. Picking, R. Delgoda, I. Boulogne, S. Mitchell, *J. Ethnophar.*, **2013**, *147*, 16-41.
- [17] (a) Borsche, W., Niemann J., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *494*, 126–142.  
(b) J. L. Hartwell, A. W. Schrecker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 2909–2916.
- [18] (a) Jonathan D. Sellars, Patrick G. Steel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *23*, 3815-3828.  
(b) 「天然リグナンおよびネオリグナンの全合成」 志津里 芳一 有機合成化学協会誌 1984, vol.42, No.10, 889-899.  
(c) 「シアノヒドリンを用いるリグナン類の立体選択的合成」 大水 博 岩寄 爲雄 有機合成化学協会誌 1995, vol.53, No.7, 43-52.
- [19] F. E. Ziegler, J. A. Schwartz, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 985.
- [20] C. P. Ting, Thomas J. Maimone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 3115-3119.
- [21] (a) Ito J., Sakuma D., Nishii Y., *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 297–299.  
(b) Sasazawa K., Takada S., Yubune T., Takaki N., Ota R., Nishii Y., *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 524–526.
- [22] (a) M. Kuhnt, H. Rimpler, M. Heinrich, *Phytochemistry*, **1994**, *36*, 485-489.  
(b) T. Gozler, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1145-1150.  
(c) H. Lopez, A. Valera, *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 493-494.
- [23] Hamada T., Y. White, Nakashima M., Oiso Y., Fujita J. M., Okamura H., Iwagawa T., Arima N., *Molecules*, **2012**, *17*, 9931-9938
- [24] Y. White et al., *Anticancer Research*, **2011**, *31*, 4251-4258.
- [25] (a) D. C. Forbes, D. G. Ene, M. P. Doyle, *Synthesis*, **1998**, *06*, 879-882.  
(b) J. Fanton, F. Camps, J. A. Castillo, C. Guérard-Hélaine, M. Lemaire, F. Charmantray, L. Hecquet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *1*, 203-210.

- [26] J. A. Bisceglia, L. R. Orelli, *Current Organic Chemistry*, **2015**, *19*, 744-775.
- [27] Maeda K., Onitsuka S., Hamada T., Okamura H., *J. Nat. Prod.*, **2017**, *80*, 1446-1449.
- [28] Tago K., Kogen H., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8825-8831.
- [29] Anjanamurthy, C.; Shashikanth, S. *Curr. Sci.* **1989**, *58*, 189—190.
- [30] 「カルバ糖類縁体のエナンチオ選択的合成および生理活性リグナンの合成研究」江崎寛輝 平成 24 年度 鹿児島大学大学院 理工学研究科 修士論文
- [31] (a) K. Lisiecki, K. K. Krawczyk, P. Roszkowski, J. K. Maurin, A. Budzianowski, Z. Czarnocki., *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 6316-6328.
- (b) J. Xiao, X. Cong, G. Yang, Y. Wang, Y. Peng, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1651–1654.
- (c) J. Xiao, G. Nan, Y. Wang, Y. Peng, *Molecules*, **2018**, *23*, 3037—3043.
- [32] G. M. Atkins; E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745.
- [33] (a) A.G. González, J.P. Pérez, J.M. Trujillo, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1011-1013.
- (b) T. Ogiku, M. Takahashi, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *Tetrahedron letters*, **1990**, *38*, 5487-5490.

## 謝辞

本研究は、以下の研究プロジェクトの支援により進められました。ご支援に深く感謝申し上げます。

平成 28 – 30 年度 文部科学省機能強化経費

「難治性の慢性ウイルス疾患を対象とした医・理工連携による先端的発症予防・治療法確立を目指した基盤構築 –鹿児島県に多発する ATL, HAM, および AIDS, ウイルス肝炎に対する新規発症予防・治療法の開発に向けて–」

物質・デバイス領域共同研究拠点

基盤共同研究 No. 20171299 および 20181302

本研究を行うにあたり、充実した研究テーマと実験環境をいただき、数々の適切なお指導をいただきました岡村浩昭教授に深く感謝申し上げます。

博士研究を行うにあたり多くのご指導・ご助言をいただきました濱田季之准教授、鬼東聡明助教に深く感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり、様々なご助言をいただきました有馬一成准教授、横川由紀子講師に深く感謝申し上げます。

ATLに関する有益な情報をいただきました有馬直道名誉教授に深く感謝申し上げます。

研究活動を展開していく中で、多くの激励をいただきました岩川哲夫名誉教授に深く感謝申し上げます。

機器分析においてご指導いただきました鹿児島大学機器分析施設の皆様に深く感謝申し上げます。

S1T 細胞の細胞傷害性試験を実施してくださいました鹿児島大学大学院理工学研究科の山下慧介氏、小林和史氏に深く感謝申し上げます。

研究活動を行うにあたり、多くの刺激をいただきました鹿児島大学理学部生命化学科有機生化学講座有機化学研究室のすべての皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、いつも温かく支えてくださいました両親に深く感謝申し上げます。

平成 30 年 12 月 26 日

鹿児島大学大学院 理工学研究科 総合理工学専攻

博士 3 年 前田 和人