

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

Total Synthesis of
Some Bioactive Natural Products
Having Polycyclic Systems

連続多環式骨格を有する
数種の天然生理活性物質の全合成

申請者

ふくだ 福田	ともひろ 知広
Tomohiro	Fukuda

応用化学専攻 生理活性物質科学研究

2010年 11月

これまでに数多くの天然生理活性物質が単離され、化学や医療への応用を目的として様々な分野で研究が行われてきた。全合成という研究領域は、そのような研究分野の中でも基礎的な領域に位置し、医薬品開発において重要な役割を担っている。また、複雑な構造を有する天然生理活性物質の全合成をする過程でこれまでにない手法が創出されることもあり、これによって有機合成化学に新しい概念や方法論を提供することができる。したがって、興味深い生理活性を持ち、これまでに合成されたことのない新規骨格を有する天然生理活性物質を全合成することは非常に意義が大きい。

一方、有機合成化学の発展にはめざましいものがあるが、未解決の問題が多く残されている。その中に、連続多環式骨格の効率的構築法の確立がある。天然生理活性物質の中には、これまでに合成されたことのない新規連続多環式骨格を有するものや、合成困難なものも多く、標的分子の有する基本骨格を効率よく速やかに合成する技術は今後も希求され続けていく課題である。本論文で取り上げた2つの天然生理活性物質は、これまでに全合成例がなく、絶対構造が決定されていなかった。また、どちらも類縁体合成や活性中心の探索において課題を抱えている化合物でもあり、これらを全合成することで絶対構造を決定し、構造活性相関研究にも応用可能な合成経路を確立することを目的とした。

第1章では、抗腫瘍性抗生物質 **K1115B₁** の全合成について述べている。**K1115B₁** の基本骨格を持つ数々の類縁体は、部分的な相対立体配置のみが解明されているだけで、絶対立体配置が明らかにされていなかった。そこで、**K1115B₁** の全合成を達成することで基本骨格の合成法を確立し、その絶対立体配置を明らかにすることを目的とした。

第1節では、**K1115B₁** を全合成する意義について述べている。**K1115B₁** の基本骨格を持つ数々の類縁体は、不斉炭素原子間の距離が離れていることから、絶対構造を決定しにくい化合物であった。そこで、全合成が絶対立体配置を決定するための強力な手段になりうることを述べている。

第2節では、**K1115B₁** の合成戦略について述べている。絶対構造を決定するために、考えられうる全てのジアステレオマーを合成することとした。1,3-ジオキサニユニットの相対立体配置は、¹HNMR の類似性から同一化合物として報告されているアルヌマイシンと同様であると推定した。課題となっている離れた位置に存在する不斉炭素原子はそれぞれ別々の糖質を不斉源として構築し、母核となる3環式骨格は連続する Michael-Dieckmann 型付加環化反応を鍵反応として合成する、という収束的な合成経路を考案した。

第3節では、4種類の標的物質の合成と絶対立体配置の決定について述べている。

第1部では、**K1115B₁** の基本骨格となる3環式骨格の合成について述べている。L-ラムノース誘導体および 2,5-ジメトキシベンズアルデヒドよりそれぞれ合成し

たラクトンとイソベンゾフランオンを用いて、Michael-Dieckmann 型付加環化反応を行うことで 3 環式の基本骨格を合成した。

第 2 部では、K1115B₁ の有するプロピル基の立体選択的な導入方法と、ホルミル基の位置選択的な導入方法について述べている。プロピル基は、L-ラムノース由来の不斉炭素原子を利用することで立体選択性を制御した。また、ホルミル基は Friedel-Crafts 型アシル化反応を用いて導入した。

第 3 部では、1,3-ジオキサニユニットを構築するために必要な光学活性なジオールの合成について述べている。D-グルコースを出発原料として、エナンチオマーの関係にあるジオールをそれぞれ合成した。

第 4 部では、1,3-ジオキサニユニットの構築と 4 種類の標的物質の合成について述べている。第 2 部で構築したホルミル基に対して、光学活性なジオールを用いてアセタール化することで立体選択的に 1,3-ジオキサニユニットを構築した。さらに、脱保護およびキノンへの酸化を経て標的物質の合成を達成した。他の 3 種類のジアステレオマーも同様に合成した。

第 5 部では、4 種類の標的物質の絶対立体配置の決定について述べている。プロピル基、ホルミル基、および 1,3-ジオキサニユニットの立体化学は nOe 実験を行うことで決定した。

第 4 節では、K1115B₁ の全合成と絶対立体配置の決定について述べている。4 種類の標的化合物の NMR と天然物の NMR を比較することで、天然物はジアステレオマーの混合物であることが分かった。混合物の絶対立体配置を明らかにするために、天然物を *Streptomyces griseorubiginosus* Mer-K1115 の培養液より単離・精製した。天然物の nOe を測定することで、天然物の 1,3-ジオキサニユニットが、合成した標的物質およびアルヌマイシンと同様の相対立体配置を有していることを明らかにした。さらに、4 種類の標的化合物の旋光度と天然物の旋光度を比較することで、天然物は (1*R*, 5'*S*) 体と (1*R*, 5'*R*) 体の 1.25 対 1 の混合物であることが判明した。主成分を K1115B_{1α}、副成分を K1115B_{1β} とした。さらに、同様の構造を有していると報告されているアルヌマイシンは (1*R*, 5'*S*) 体と (1*S*, 5'*S*) 体もしくは (1*S*, 5'*R*) 体と (1*R*, 5'*R*) 体の混合物であると推定した。

第 2 章では、エンドセリン変換酵素阻害物質 TMC-66 の全合成について述べている。それぞれ 3 工程および 5 工程にて合成した 2 つのセグメントを菌頭カップリングにより接続し、独自に合成した銅試薬による分子内酸化的カップリング反応を行うことで、高効率的に特異な 7 環式骨格を構築した。さらに、脱保護を経て TMC-66 の全合成を達成した。

第 1 節では、TMC-66 を全合成することの意義について述べている。ベンゾ [a] ナフタセンキノン骨格とオキサゾリジン骨格が縮環している構造が非常に珍しいこと、ベンゾ [a] ナフタセンキノン骨格の合成例が少なく効率性において課題があること、TMC-66 の絶対立体配置が未解明であること、ベンゾ [a] ナフタセンキノ

ン骨格がエンドセリン変換酵素阻害作用の活性中心である可能性があることから、TMC-66 を全合成することで絶対構造を決定し、その特異な連続多環式骨格の構築法を確立することを目的とした。

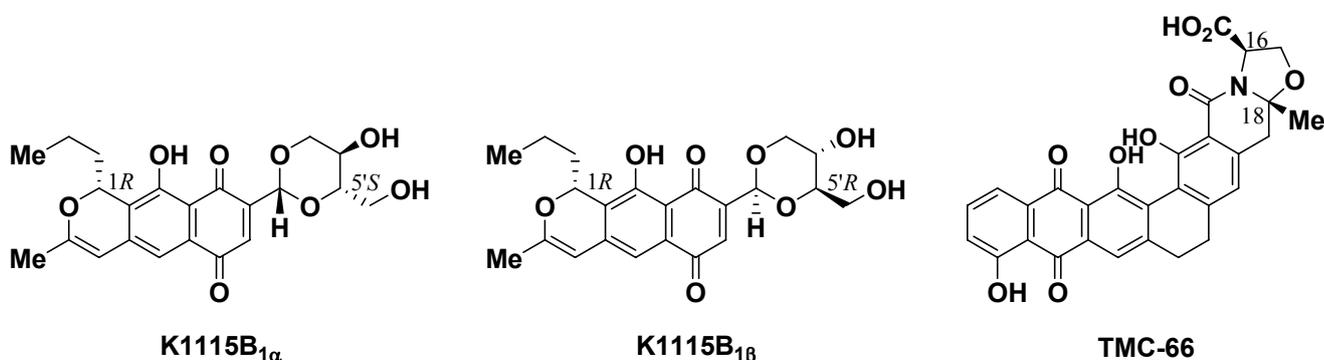
第 2 節では、TMC-66 の合成戦略について述べている。同サイズのセグメント（アントラキノンセグメントおよびオキサゾロイソキノリンセグメント）を接続した後に、電子吸引性置換基が隣接したフェノール同士の分子内酸化的カップリングによって特異な 7 環式骨格を合成することとした。また、これら 2 つのセグメントは、Diels-Alder 反応と、D-セリン誘導体との立体選択的縮合反応をそれぞれ鍵反応として合成することとした。

第 3 節では、TMC-66 の全合成と絶対立体配置の決定について述べている。

第 1 部では、アントラキノンセグメントの合成について述べている。出発物質を酸素酸化してナフトキノンへと導き、Diels-Alder 反応によってアントラキノン骨格を構築した。さらに位置選択的なトリフラート化を行い、3 工程にてアントラキノンセグメントを合成した。

第 2 部では、オキサゾロイソキノリンセグメントの合成について述べている。オキサゾロイソキノリンセグメントの合成については、3 種類の合成法を確立した。それぞれ別の出発原料から全く異なる鍵反応を用いて合成しており、最終的には 5 工程収率 57% の合成経路を確立した。

第 3 部では、分子内酸化的カップリングと TMC-66 の全合成について述べている。2 つのセグメントを菌頭カップリングにより接続した後、Wilkinson 錯体を用いてアセチレン部位のみを還元した。続いて、独自に合成した銅試薬を用いることで電子吸引性置換基が隣接したフェノール同士の分子内酸化的カップリングを高収率かつ位置選択的に進行させ、特異な 7 環式骨格を構築した。最後に脱保護することで標的化合物を合成した。その光学純度は、キラルなジアミンを用いて確認した。以上のように、短工程かつ効率的な合成経路を確立することで TMC-66 の全合成を達成し、その絶対立体配置を(16*R*, 18*R*)と決定した。



早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

氏名 福田 知広 印

(2010年 10月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文 ○	(1) (速報) The first total synthesis and structural determination of TMC-66. <i>Tetrahedron Lett.</i> , 2007 , 48, 7305-7308. Seijiro Hosokawa, Hitoshi Fumiyama, Hisato Fukuda, <u>Tomohiro Fukuda</u> , Masashi Seki, and Kuniaki Tatsuta
○	(2) (報文) Total synthesis of an endothelin converting enzyme inhibitor, TMC-66. <i>Heterocycles</i> , 2008 , 76, 699-713. Seijiro Hosokawa, Hitoshi Fumiyama, Hisato Fukuda, <u>Tomohiro Fukuda</u> , Masashi Seki, and Kuniaki Tatsuta
○	(3) (速報) The first total synthesis and structural determination of antitumors K1115B ₁ s (alnumycins). Kuniaki Tatsuta, Sonoko Tokishita, <u>Tomohiro Fukuda</u> , Takaaki Kano, Tadaaki Komiya, and Seijiro Hosokawa (投稿中)
学会発表	(1) ECE 阻害物質TMC-66 の全合成 細川誠二郎、福田久人、文山仁、関雅史、 <u>福田知広</u> 、竜田邦明 第92 回有機合成シンポジウム、東京 2007 年 11 月 8 日、9 日
	(2) Studies toward the total synthesis of hibarimicinone. <u>Tomohiro Fukuda</u> , Kuniaki Tatsuta, and Seijiro Hosokawa The 1st Global COE International Symposium on 'Practical Chemical Wisdom', 東京, 2007 年 12 月
	(3) The first total synthesis and structural determination of TMC-66. Seijiro Hosokawa, <u>Tomohiro Fukuda</u> , Hitoshi Fumiyama, Hisato Fukuda, Masashi Seki, and Kuniaki Tatsuta The 2nd Global COE International Symposium on 'Practical Chemical Wisdom', 東京, 2008 年 7 月
	(4) The first total synthesis and structural determination of TMC-66. Seijiro Hosokawa, <u>Tomohiro Fukuda</u> , Hitoshi Fumiyama, Hisato Fukuda, Masashi Seki, and Kuniaki Tatsuta The 3rd Global COE International Symposium on 'Practical Chemical Wisdom', 東京, 2009 年 1 月

早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
	<p>(5) The first total synthesis and structural determination of TMC-66. Seijiro Hosokawa, <u>Tomohiro Fukuda</u>, Hitoshi Fumiyama, Hisato Fukuda, Masashi Seki, and Kuniaki Tatsuta The 4th Global COE International Symposium on 'Practical Chemical Wisdom', Joint Symposium with MANA, NIMS, 東京, 2010 年 1 月</p>

早稲田大学 博士 (◇◇学) 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む)