

博士論文審査報告書

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

全合成研究は、天然生理活性物質の絶対構造の解明や誘導體化、構造活性相関研究を可能にし、医薬品開発において重要な役割を担っている。また、全合成研究の過程でこれまでにない手法が創出されることも多く、これによって有機合成化学に新しい概念や方法論が提供される。このため全合成研究は世界中で盛んに行われており、有機合成化学もめざましい発展を成し遂げてきたが、未解決の問題も数多く残されている。その一つ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連続多環式骨格を有するものも多く、標的分子の基本骨格を効率よく速やかに合成する方法論は現在も希求されている課題である。本論文で取り上げられている2つの天然生理活性物質は、いずれも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、どちらの化合物も類縁体の合成や活性中心の探索がなされていないことから、申請者は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て本論文の研究を行った。

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** およびその類縁体は、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。本研究によって、**K1115B₁** の基本骨格の合成法を確立し、全合成を達成するとともに、その絶対立体配置を明らかにしている。

第1節では、**K1115B₁** を全合成する意義について述べている。**K1115B₁** には類縁体が多数存在するが、構造に関しては、いずれも不斉炭素原子間の距離が離れていることから、部分的な相対配置が解明されているにすぎなかった。このような化合物の絶対立体配置を決定する手段として、全合成が有力であ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、考えられる全てのジアステレオマー（4種類）を合成する計画を立てている。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ている。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ている。

第3節では、4種類の標的物質の合成と **K1115B₁** の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-ラムノース誘導體および 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ている。

第2部では、**K1115B₁** の有するプロピル基の立体選択的な導入法と、ホル

ミル基の位置選択的な導入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的に導入している。また、ホルミル基は Friedel-Crafts 型反応を用いて導入している。

第 3 部では、1,3-ジオキサヌ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ている。

第 4 部では、1,3-ジオキサヌユニットの構築と 4 種類の標的物質の合成について述べている。第 2 部で導入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-ジオキサヌユニットを構築している。さらに、キノンへの酸化を経て標的物質の合成を達成している。他の 3 種類のジアステレオマーも同様にして合成している。

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。プロピル基および 1,3-ジオキサヌユニットの立体化学とホルミル基の位置は nOe 実験を行うことで決定している。

第 4 節では、K1115B₁の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を明らかにしている。混合物の絶対立体配置を解明するために、天然物を *Streptomyces griseorubiginosus* Mer-K1115 の培養液より単離している。天然物の nOe を測定することで、天然物の 1,3-ジオキサヌユニットが、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確定している。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 の混合物であると決定し、主成分を K1115B_{1α}、副成分を K1115B_{1β} としている。さらに、各ジアステレオマーの旋光度から、K1115B₁ と同じ平面構造を有す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ている。K1115B₁ と同一の平面構造の天然物は複数報告されており、絶対配置未解明の類縁体も多いことから、本合成の確立は新たな生理活性物質群の供給と創薬研究を可能にするものである。

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 環式骨格を構築している。これにより TMC-66 の全合成を達成し、その絶対立体配置を解明している。

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фта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珍しいこと、ベンゾ [a] ナфтаセンキノン骨格の合成例が少なく効率的な合成法が望まれていること、TMC-66 の絶対立体配置が未解明であること、ベンゾ [a] ナфтаセンキノン骨格がエンドセリン変換酵素阻害作用に関与している

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ている。

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計画を立てている。また、これら 2 つのセグメントは、それぞれ Diels-Alder 反応と、D-セリン誘導体との立体選択的縮合反応を鍵反応として合成する経路を考案している。

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ている。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ている。

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。3 つの合成経路が挙げられており、合成経路の進化が述べられている。最終的には高効率的(5 工程収率 57%)な合成経路を確立している。

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 つのセグメントを接続した後、独自に合成した銅試薬を用いることで電子吸引基が付い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て特異な 7 環式骨格を構築している。電子吸引基が付いたフェノール同士の酸化的カップリングを実現する試薬を開発したことは、新たな連続多環式化合物の構築法を与えるものとして意義が大きい。さらに保護基を除去して標的化合物の全合成を達成している。また、その光学純度は、キラルなジアミンを用いて確認している。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*)と決定している。

第 3 章では、本研究で得られた結果を総括している。

以上、本論文では、立体化学不明の 2 種の連続多環式天然物を、適切な合成計画を組み立てることによって効率的に全合成し、絶対構造の解明に至っている。したがって、本論文は有機合成化学的にも有機工業化学的にも高く評価できる。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。

2010 年 12 月

審査員(主査)	早稲田大学教授	工学博士(慶應義塾大学)	竜田 邦明
	早稲田大学教授	工学博士(東京工業大学)	清水 功雄
	早稲田大学准教授	博士(農学)(名古屋大学)	細川 誠二郎