

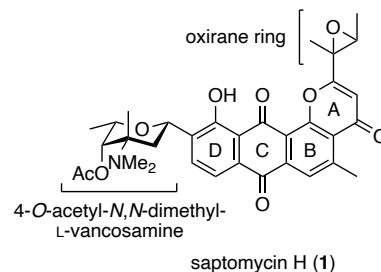
論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	側鎖にオキシラン環を有するアリアルC-グリコシド型天然物サブトマイシンHの全合成研究
Title(English)	
著者(和文)	志村純
Author(English)	Jun Shimura
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11697号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:大森 建,豊田 真司,江口 正,後藤 敬,鷹谷 絢
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11697号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

# 側鎖にオキシラン環を有するアリアル C-グリコシド型天然物 サブトマイシン H の全合成研究

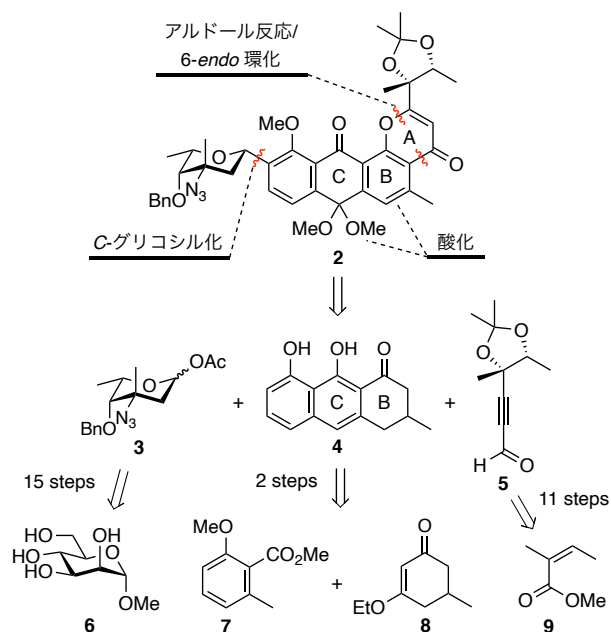
志村 純 (指導教員: 大森 建)

サブトマイシン H (**1**)は、*Streptomyces* sp. HP530 より単離構造決定された抗生物質の一つであり、顕著な抗腫瘍活性を示す。その構造的特徴は、アントラピラノン骨格に、希少糖である L-バンコサミンが C-C 結合を介して連結している点(C-グリコシド)、および側鎖部にオキシラン環を有する点が挙げられる。本化合物群の合成研究は、これまでに盛んに行われてきたが、C-グリコシド構造とアグリコン骨格の構築を合成的に両立させ、最終物に到達した例は2つしかない。しかも合成された化合物は、いずれも、側鎖部が単純なアルキル鎖から成っており、生理活性の起源とされるオキシラン環部を含む類縁体の全合成例は皆無である。そこで演者は、本博士研究において、オキシラン環を有するプルマイシン類の初の全合成を目指し、**1**の合成研究を行った。



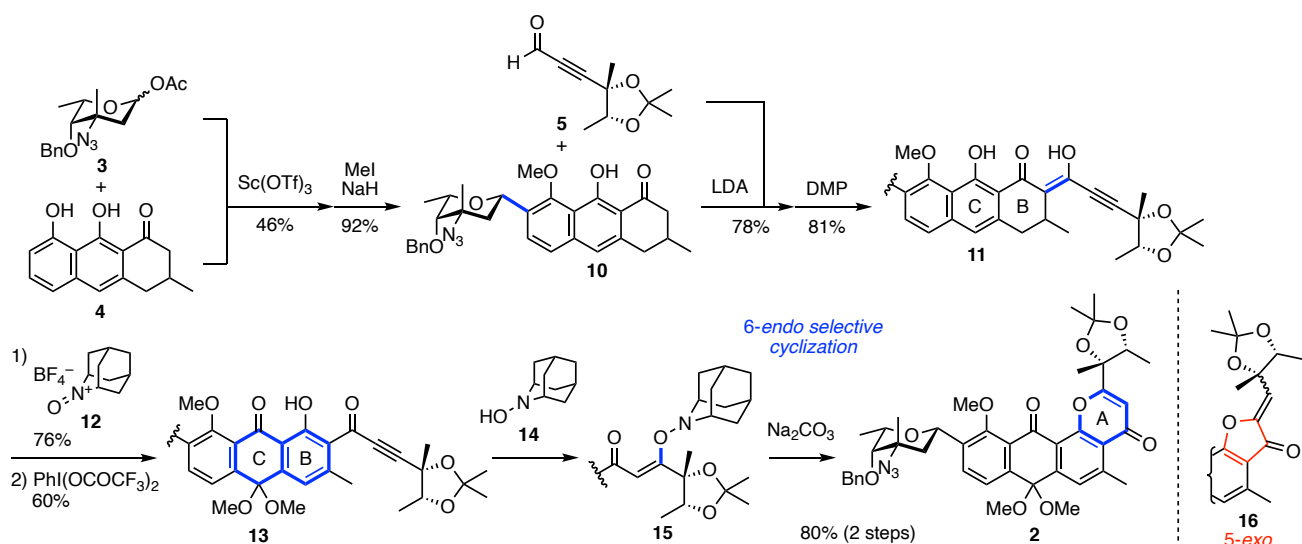
## 【合成計画】

逆合成解析を右図に示す。反応性が高いオキシラン環は合成終盤に構築することにし、前駆体としてアントラピラノン **2** を想定した。この **2** は、アントロン **4** を母格部とし、これと糖供与体 **3** および側鎖単位 **5** を連結させることにより合成できると考えた。すなわち、C-グリコシル化反応により **3** を、またアルドール反応により **5** を導入し、B, C 環の酸化と 6-endo 環化反応による A 環の構築を経て、**2** が得られると考えた。また、これらの合成単位については、メチルマンノシド **6** から **3** が、オルトトルイルエステル **7** とエノン **8** から **4** が、そしてアンゲリカ酸メチル(**9**)から **5** が、それぞれ調製可能である。



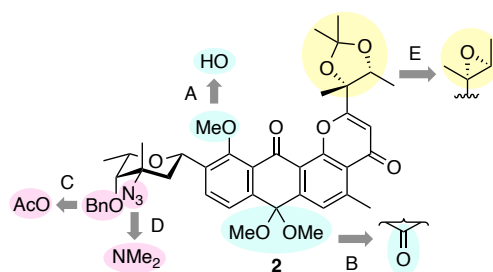
## 【アントラピラノン **2** の合成】

まず、当研究室において開発された  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を活性化剤として用いる C-グリコシル化反応により、アントロン **4** と糖供与体 **3** とを反応させた後、一方のフェノール性水酸基を選択的にメチル化し C-グリコシド **10** とした。次に、アルドール反応によって側鎖単位 **5** を導入した後、これを酸化してジケトン **11** とした。そして、オキソアンモニウム塩 **12** と超原子価ヨウ素反応剤を用いて、B, C 環を段階的に酸化し、キノンアセタール **13** とした。この **13** から直接 A 環を構築しようとする、5-exo 環化反応が優先し、**16** が主に得られてしまった。ここで演者は、ヒドロキシルアミン **14** の反応性を活用した 6-endo 環化反応を見出し、**16** (5-exo 体) の生成を抑えて、A 環を構築することに成功した<sup>[1]</sup>。すなわち、**13** に対し **14** を共役付加させ、エノン **15** を得た。続いて、これに塩基を作用させると、分子内共役付加反応と、ヒドロキシルアミン **14** の脱離反応が進行し、アントラピラノン **2** が得られた。

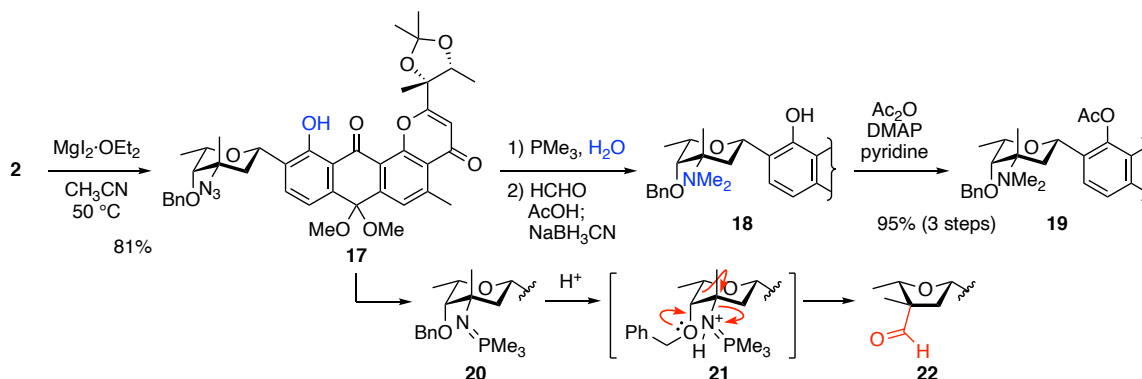


### 【サブトマイシン H の全合成】

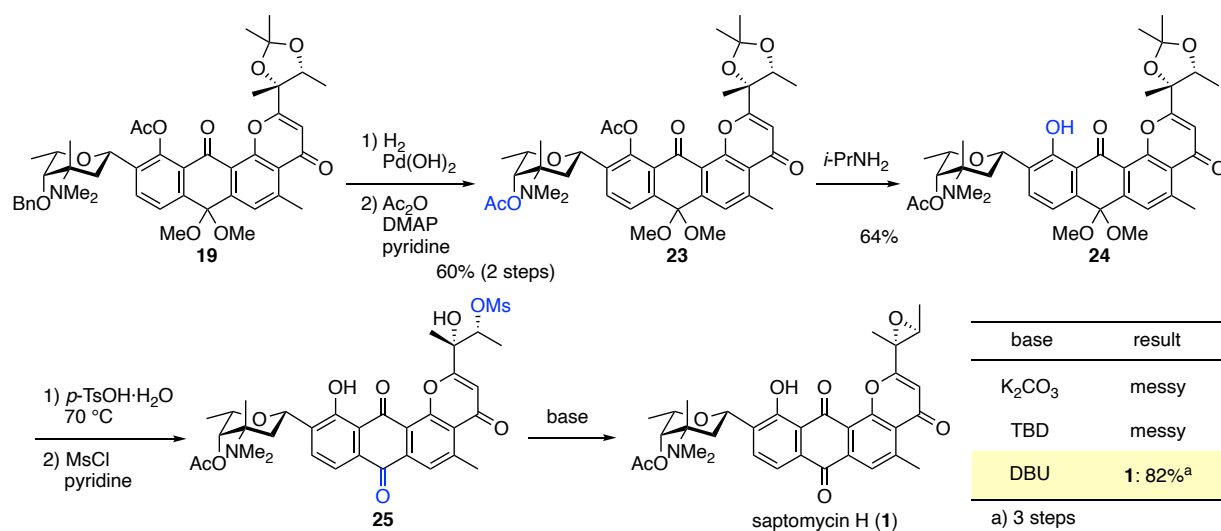
ここで、**2** からサブトマイシン H (**1**) を合成するにあたり、必要となる 5 つの官能基変換を右図に示す(A-E)。**1** は、分子内に塩基性官能基や酸に不安定なオキシラン環を有しているため、これらの変換をどのような順序で行うかは、戦略的に重要である。そこでまず、アグリコン部を構築後に、糖部の官能基変換を試みた。しかし、アントラピラノン骨格や側鎖上のオキシラン環が、各反応条件に対して不安定であり、天然物へと導くことはできなかった。そこで順序を入れ替え、糖部の変換後に、アグリコン部を構築することにした。また、Lewis 酸条件によるメチル基の除去は、ジメチルアミノ基やオキシラン環の存在下で行うことが困難であると予想されたため、最初に行うこととした。この戦略に則り検討を重ねた結果、サブトマイシン H (**1**) を合成することに成功した。以下、その詳細を述べる。



まず **2** に対し、アセトニトリル中、ヨウ化マグネシウムを作用させ 50 °C まで昇温すると、アセタール部位を損なうことなくメチル基が除去された(**2**→**17**)。続いて、糖部の変換を行った。すなわち、Staudinger 反応と還元的なメチル化反応により、アジド基をジメチルアミノ基へと変換した。この際、アジド基を完全にアミンまで変換することが重要であった。中間体であるイミノホスホラン **20** が残ったまま次の反応を行うと、酢酸による活性化によって 1,2-転位反応が誘発され、望まぬアルデヒド **22** が副生してしまう。続いて、ジメチルアミン **18** のフェノール性水酸基をアセチル化し、**19** とした。なお、このフェノール部の保護は、後に行う加水素分解反応において、基質の安定性を確保するために必須であった。



次に、アセタート **19** のベンジル基を加水素分解反応によって除去し、遊離させた水酸基をアセチル基により保護して、ジアセタート **23** とした。次に、アグリコン部の変換を行った。**23** に対し、イソプロピルアミンを作用させると、フェノール上のアセチル基が選択的に除去され、**24** が得られた。続いて、酸性条件下での2つのアセタールの除去、第二級水酸基の選択的メシル化を順次行い、メシラート **25** を得た。最後に、オキシラン環の構築を行った。塩基について検討したところ、Et<sub>3</sub>N やピリジンを用いると環化反応は効率的に進行せず、炭酸カリウムや TBD を用いると目的物は得られず基質が分解してしまった。更なる検討の末、**25** に対し 0 °C で DBU を作用させ 40 分間反応を行うと、分解が抑えられ、最終物であるサプトマイシン H (**1**) を高収率で得ることができた。合成した **1** の各種データは、文献値と良い一致を示した。



### 【サプトマイシン H のオキシランの立体化学の決定】

最後に、**1** のオキシラン環の立体化学を確実に決定するため、別途ラセミ体の側鎖単位を導入した、**1** のジアステレオマー混合物を調製した。これらの構造において、バンコサミン部位と不斉点を有するオキシラン環は、互いに遠隔に位置しているため、両ジアステレオマーの化学シフト値に差異が生じない可能性があったが、幸運なことに、単離品と、先に合成した(14*R*, 16*S*)体、およびジアステレオマー混合物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを比較すると、C16 位のプロトンのシグナルについて、明確な差異を確認することができた。これにより、サプトマイシン H (**1**) のオキシラン環の絶対立体化学は、14*R* および 16*S* であると明確に結論づけることができた。

