

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)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	化学 化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： 博士 (理学) Academic Degree Requested Doctor of
学生氏名： Student's Name	志村 純		指導教員 (主)： 大森 建 Academic Supervisor(main)
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「側鎖にオキシラン環を有するアリール C-グリコシド型天然物サブトマイシン H の全合成研究」と題し、序論、本論および結語から構成されている。

序論では、標的化合物群の構造的特徴および生理活性について述べ、その全合成における課題を示すとともに、これまでに行われた合成研究を概説した。すなわち、ブルマイシン類は、ポリケチド由来の四環性骨格を母核とし、C-グリコシド結合を介してアミノ糖が導入された構造を特徴を持つ天然物群である。これらは、アミノ糖部による DNA の認識、四環性骨格のインターカレーション、そして側鎖部のオキシラン環によるアルキル化を契機とした DNA の切断により、高い抗腫瘍・抗菌活性を示す。この特徴的な構造と高い生理活性を示す点から、これらの天然物の合成研究は盛んに行われてきた。ブルマイシン類の合成上の主な課題として、(1)位置および立体選択的なアミノ糖の導入、(2)側鎖を含む四環性骨格の構築、そして(3)これら 2 つの課題に対する解決策が調和した合成経路の開拓、の 3 つが挙げられる。これらの課題を乗り越え全合成まで到達したのは、わずか 2 例のみであり、このことから合成難易度の高さがうかがえる。また、いずれの例においても側鎖は単純なアルキル基であり、生理活性発現の要であるオキシラン環を側鎖に有する類縁体の全合成は未だに報告されていない。このような背景のもと、オキシラン環を有するブルマイシン類の初の全合成を目指し、サブトマイシン H を標的化合物として合成研究を行った。

本論ではまず、サブトマイシン H の合成に関する先行研究を示し、アグリコン部の構築が完了した後のアミノ糖部の変換が困難であることを指摘した。これは、糖部の変換の際に必要な還元条件に対して、アントラピラン部およびオキシラン部が安定ではなかったためであることを述べた。そして、これを踏まえた新たな合成経路を立案した。このアプローチの鍵は、アントラピラン骨格とオキシラン環を構築する前に糖部を変換したうえで、アグリコン部を変換する点である。この合成経路を検討するためにまず、糖供与体とアントロンおよび光学活性な側鎖単位から、アントラピランアセタールを合成した。続いて糖部の変換を検討したところ、調整した四環性化合物は期待どおり Staudinger 反応を用いたアジド基の還元や、加水素分解反応による Bn 基の除去といった還元条件に対して安定性を示し、アミノ糖部を変換することに成功した。最後に、オキシラン環を含むアントラピラン骨格の構築に関し検討を行った。まず、アセチル基の選択的な除去について検討を行い、イソプロピルアミンを作用させることにより、アミノ糖部のアセチル基を保ったままフェノール部のアセチル基が除去できることを見出した。続く、酸性加水分解によるアセタールの除去と、生じたジオールからオキシラン環を構築する工程では、基質の分解や副生成物が得られることが課題となった。そこで、構造を単純化したモデル基質を用いて条件を精査し、より穏和な条件下でのオキシラン環の構築法を見出した。そして、この条件を実際の合成に適用し、高い収率でサブトマイシン H を得ることに成功した。また、合成品の各種スペクトルデータおよび物性値は天然物のそれと良い一致を示した。さらに、天然物のオキシラン環の絶対立体化学が合成した(14R, 16S)体のもと同様である確証を得るために、ラセミ体の側鎖を用いてジアステレオマー混合物の合成を行い、これらのジアステレオマーが $^1\text{H NMR}$ スペクトル上で識別可能であることを確認した。そして、この混合物[(14R, 16S)体および(14S, 16R)体]と、先に合成した(14R, 16S)体、および単離品の $^1\text{H NMR}$ スペクトルを比較することに、確かにサブトマイシン H のオキシラン環の絶対立体化学を 14R および 16S と決定することができた。

以上、本論文では、オキシラン環を有するブルマイシン類であるサブトマイシン H の初の全合成を達成し、不明であった側鎖オキシラン環の絶対立体化学を明らかにした。この合成においては、アミノ糖と、オキシラン環を含む四環性骨格のそれぞれの化学的特性の調和が取れた合成経路の確立に成功した。この成果はブルマイシン類の一般的な合成法の開拓の端緒となることが期待できる。また本研究を通して得られた知見は、多官能性天然物の合成研究の発展にも寄与できるものと考えている。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	化学 化学	系 コース	申請学位 (専攻分野) : Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(理学)
学生氏名 : Student's Name	志村 純		指導教員 (主) : Academic Supervisor(main)	大森 建	
			指導教員 (副) : Academic Supervisor(sub)		

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis titled “Total synthesis of saptomycin H, the aryl C-glycosyl antibiotics having an oxirane ring on the side chain” describes the details of the synthetic studies on saptomycin H.

Saptomycin H, a member of the pluramycin-class antibiotics, features an anthrapyranone skeleton with one C-glycoside and an oxirane ring on the side chain, whose absolute stereochemistry was not clarified. Because of the unique structures and significant bioactivities, pluramycins have attracted attention of organic chemists and two total syntheses have been achieved. On the other hands, the synthesis of epoxide-bearing congeners remained unachieved due to the sensitive functionalities including epoxide. In this thesis, the successful synthetic route toward saptomycin H is described. The keys of this synthesis are concise assembly of three synthetic units anthrone, sugar, and side chain and the 6-*endo* selective cyclization exploiting a unique reactivity of AZADOL, giving anthrapyranone acetal with full carbon skeleton. At the stage of functional-group manipulations for anthrapyranone acetal, the lability of the anthraquinone moiety and the oxirane ring for reductive conditions required for transformation of the sugar moiety was problem. As a result of the several experiment on the order of conversions, it was found that the sugar moiety should be transformed before construction of the aglycon moiety, and the first total synthesis of saptomycin H has been accomplished. All the data of synthetic material matched with the literature data of the natural product. To determine the stereochemistry, the mixture of diastereoisomers deriving from the oxirane ring was prepared. Comparing the ¹H NMR data, the absolute stereochemistry of the oxirane ring of saptomycin H was assigned as 14*R* and 16*S*. This is the first example of the synthesis of pluramycins having an oxirane ring, providing important insight into a general synthetic route to this class of compounds. Furthermore, these works in the thesis would contribute a development in the field of organic synthetic chemistry and natural product chemistry.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).