

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

## 論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	志村 純	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	大森 建	准教授	鷹谷 絢	准教授
	審査員	江口 正	教授		
		後藤 敬	教授		
豊田真司		教授			

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「側鎖にオキシラン環を有するアリーール 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、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について紹介している。すなわち、プルマイシン類は、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に持つ天然物群であることを述べている。またこれらは、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による DNA の切断により、高い抗腫瘍・抗菌活性を示し、この特徴的な構造と高い生理活性を示す点から合成研究が盛んに行われてきたと述べている。一方、その合成難易度の高さゆえに全合成は 2 例しか報告されておらず、そのいずれも側鎖が単純なアルキル鎖を持つ類縁体に限定されていることを指摘している。その合成上の主な問題点として、(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 つの課題をどのように整合させてゆくか、の 3 つを挙げ、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、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と述べている。

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について紹介し、アグリコン部の構築が完了した後に、糖部の変換が困難であることを指摘している。すなわち、糖部の変換の際に必要な還元条件に対し、アントラピラノン部およびオキシラン部が化学的に安定でないことが合成上の問題点と考え、これを踏まえた新たな合成経路を立案している。このアプローチの鍵となるのは、アントラピラノン骨格およびオキシラン環を構築する前に糖部を変換し、その後アグリコン部を変換することにした点である。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、アントラピラノンアセタールを合成している。続いて、糖部の変換を検討し、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本基質の四環性骨格は安定であり、アミノ糖部を変換することに成功したと述べている。最後に、オキシラン環を含むアントラピラノン骨格の構築に関し検討を行っている。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のみ除去できることを見出している。続く酸性加水分解によるアセタールの除去と、それから生じたジオールよりオキシラン環を構築する工程においては、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た結果、より穏和なオキシラン環の構築法の確立に成功した。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。そして、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ことを述べている。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) 体のもものと同一であることの確証を得るために、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、これらジアステレオマーが <sup>1</sup>H NMR スペクトル上で識別可能であることを確認している。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 <sup>1</sup>H NMR スペクトルを比較することにより、サブトマイシン H のオキシラン環部の絶対立体化学が 14R および 16S 配置であることを明らかにした。

結語では、本研究を総括するとともに、その有機合成化学分野における意義を述べている。

以上要するに、本論文は側鎖にオキシラン環を有するアリーール C-グリコシド型天然物サブトマイシン H の全合成研究および立体配置の決定について述べたものであり、その成果は理学上、天然物化学および有機合成化学分野へ貢献するところが大きい。よって本論文は、博士(理学)論文として十分価値のあるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ (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。