



Title	アンサマイシン系天然物サイトトリエンinAの全合成研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐藤, 晋平
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13615号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/73836">http://hdl.handle.net/2115/73836</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Shimpei_Satoh_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (薬科学) 氏名 佐藤 晋平

## 学位論文題名

### アンサマイシン系天然物サイトトリエン A の全合成研究

トリエノマイシン類やマイコトリエン類に代表される 21 員環マクロラクタム構造を有するアンサマイシン系天然物は、1967 年にマイコトリエン I が放線菌 *Streptomyces rishiriensis* T-23 より単離されて以降 30 種以上もの類縁体が発見されている構造的多様性に富んだ化合物群である。これらの化合物は連続する (E,E,E)-トリエン部共通構造を有することから、一般にトリエンアンサマイシン系化合物と称され、それぞれ芳香環上の置換基や側鎖であるアミノ酸エステル部が異なる。これら天然物は抗菌活性や種々のがん細胞に対して細胞毒性を示すことから、有望な創薬リードの一つとして位置づけられている。

放線菌 *Streptomyces* RK95-74 より単離・構造決定されたアンサマイシン系天然物サイトトリエン A は、他のトリエンアンサマイシン系化合物と同様の基本骨格を有しているが、放線菌二次代謝産物では初めての、構造的に珍しいシクロプロパンアミノ酸を側鎖に有している。また生物活性の面では、ヒト前骨髄性白血病細胞 HL-60 をはじめとした各種ヒト培養白血病細胞に対して低濃度かつ選択的にアポトーシスに特徴的なクロマチン凝集や DNA の断片化を誘導することが明らかとされており、新規抗がん剤のリード化合物として魅力的である。サイトトリエン A の全合成は林らによって達成されているが、誘導體合成やそれに立脚する構造活性相関研究を始めとする創薬研究への展開はこれまで報告されていない。そこで、申請者はサイトトリエン A の創薬研究への展開を視野に入れ、短工程かつ広範な誘導體合成に適用可能な全合成経路の確立を目的に研究を行った。

サイトトリエン A の全合成上の最重要工程はマクロラクタム骨格構築であるが、申請者はモノエン-トリエン型フェニルエステル基質を用いる閉環メタセシスによるマクロラクタム骨格構築と、続く芳香環上のニトロ基の還元に伴う分子内アシル転移/環拡大反応を鍵工程とする合成計画を立案した。まず、全合成に先立ち本合成における鍵反応であるマクロラクタム骨格構築反応が進行するか否かを検討するため、モデル基質としてシクロプロパンアミノ酸側鎖を Piv 基に変更した左翼部ヨウ化アリル、右翼部ベンジルスルホンおよびトリエンカルボン酸を合成し検討を開始した。

まず、シクロプロパンアミノ酸側鎖を Piv 基に変更したモデル基質であるヨウ化アリルの合成を試みた。2-ブチン-1-オールを出発物質として導いたヨウ化ビニルに対し、*t*-BuLi、DMF を用いたホルミル化によってアルデヒドへと誘導した。得られたアルデヒドを Evans アルドール反応に付した後、3 工程の変換を経て Weinreb アミドを合成した。これを DIBAL によって還元することでアルデヒドへと変換した後、キラルアリルボランを用いた立体選択的なアリルホウ素化反応によって、

ジアステレオ選択性90:10でホモアリルアルコールを得た。最後にPivClの縮合と2工程の変換を経てモデル基質である左翼部ヨウ化アリルを合成した。

次に、トリエンカルボン酸の合成を行った。グルタコンアルデヒドカリウム塩を出発物質として合成したトリエナールを、不斉チアゾリジンチオンを用いる立体選択的なアルドール反応に付した後、不斉補助基の除去と生じた水酸基のメチル化により $\beta$ -メトキシエステルへ誘導した。このエステルを通常塩基性条件で加水分解するとメトキシ基の脱離によりテトラエン体が副生したが、含水アセトニトリル中、塩基に $\text{Et}_3\text{N}$ 、添加剤に $\text{LiI}$ を用いた穏和な条件で加水分解することで目的のトリエンカルボン酸を良好な収率で得ることができた。

続いて、合成した左翼部ヨウ化アリルと、4工程で調製したベンジルスルホンを、塩基に $\text{NaHMDS}$ を用いて縮合することで、ヨウ化アリルの合成から2工程59%の収率でカップリング体を得た。さらに、 $\text{NaBH}_4$ を作用させることで還元的に脱スルホニル化した後、トリエンカルボン酸を縮合することで環化前駆体であるモノエン-トリエン型フェニルエステルを合成した。

次に、種々の $\text{Ru}$ 触媒を用いて閉環メタセシスによるモノエン-トリエン型フェニルエステルの環化反応を検討した。反応性の低い第一世代 $\text{Grubbs}$ 触媒、第一世代 $\text{Grubbs}$ 触媒のインデニリデンアナログおよび第一世代 $\text{Hoveyda-Grubbs}$ 触媒を用いると反応は円滑に進行し、高収率で目的の環化体が得られた。高活性である第二世代 $\text{Grubbs}$ 触媒を用いた場合には内部オレフィンが反応したジエンを含む複雑な混合物を与えた。以上のように、本モノエン-トリエン基質においては、反応性の低い触媒を用いることが環化反応の進行に有効であり、高収率で目的のマクロラクタム構築反応が進行することがわかった。

続いて、ニトロ基の還元に伴うアシル転移によるマクロラクタム環骨格構築を検討した。まず、 $\text{Pd/C}$ を用いる接触還元条件でのニトロ基の還元を試みたが、化学選択的な還元は困難であり、オレフィン部の還元も進行した複雑な混合物を与えた。次に、触媒活性の低下を期待し、 $\text{Et}_3\text{N}$ 被毒条件下での還元を検討したが同様の結果が得られ、また、ポリエチレンイミン担持型パラジウム触媒を用いた場合には反応は進行せず原料回収となった。そこで、芳香族ニトロ基の還元に汎用される種々の金属試薬を用いた条件を検討したところ、 $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ で処理することによりニトロ基選択的な還元と、それに伴うアシル転移が進行し、目的のマクロラクタム構造を有するサイトトリエニンAコア骨格の構築に成功した。この時、高極性の副生成物が観察されたことから、フェニルエステル部分の加水分解の進行が推定されたため、 $\text{SnCl}_2$ 無水物での還元を検討したところ、収率が向上し、63%の収率で望みのマクロラクタムを得ることができた。

以上、申請者はサイトトリエニンAの創薬研究への展開を見据えた短工程全合成経路の確立を目指し、モノエン-トリエン型フェニルエステル基質を用いる閉環メタセシスによるトリエン形成に伴う環化反応、続く芳香環上のニトロ基の還元に伴う分子内アシル転移による環拡大を鍵工程とする合成戦略を立案・検討した。その結果、本方法論を適用することで、サイトトリエニンAコア骨格構築を効率的に達成することができた。