



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_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 佐藤 晋平

審査担当者	主査	教授	周東 智
	副査	教授	脇本 敏幸
	副査	准教授	福田 隼（長崎大学）
	副査	講師	渡邊 瑞貴

## 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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

トリエン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、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、有望な創薬リードと考えられる。

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、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、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、誘導体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。佐藤晋平は、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体合成に適用可能な全合成経路の確立を目的に、以下の研究を遂行した。

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、モノエン-トリエン型基質を用いる閉環メタセシスによるマクロラクタム環構築と、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、シクロプロパンアミノ酸側鎖を Piv 基に変更したモノエン-トリエン型フェニルエステル基質を合成することにした。

まず、モデル基質の合成に当たって、左翼部ヨウ化アリルユニットとトリエンカルボン酸ユニットの合成をした。続いて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ユニットを縮合することでカップリング体を得た。さらに、還元的に脱スルホン化の後、トリエンカルボン酸を縮合することでモデル基質であるモノエン-トリエン型フェニルエステルを合成することに成功した。

種々の 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鋭意検討した。その結果、第一世代 Grubbs 触媒のインデニリデンアナログおよび第一世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いると、高収率で目的の環化体が得られることが判明した。

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構築を検討した。種々検討の結果、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  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。

以上のように佐藤晋平は、サイトトリエン 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、サイトトリエン A コア骨格構築を効率的に達成することができた。本法は従来にない斬新なマクロラクタム構築法であり、この結果は、本方法論の有用性を裏付ける極めて重要な成果である。

上述の研究結果は、有機化学・創薬化学の発展に大いに寄与する学術的価値が高い成果であり、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与するに十分値するものと判断した。