



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	免疫抑制物質ブラシリカルジンAおよびCの全合成研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	羽成, 泰貴
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第11849号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59264
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Taiki_Hanari_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 羽 成 泰 貴

学 位 論 文 題 名

免疫抑制物質ブラシリカルジン A および C の全合成研究

ブラシリカルジン類は北海道大学の小林らによって病原性放線菌 *Nocardia brasiliensis* IFM-0406 株から単離された化合物群であり、1998 年にブラシリカルジン A が、2004 年にブラシリカルジン B-D が単離・構造決定された。本化合物群は強力な免疫抑制作用および抗腫瘍活性を示すことが報告されており、特に免疫抑制作用においては中性アミノ酸トランスポーターである System L の阻害という新規作用機序による活性発現であることが明らかになっている。本化合物群の構造上の特徴として、ラブダン型の環状ジテルペンとしては非常に珍しい B 環部が舟形配座をとるアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格に、アミノ酸側鎖と二糖または単糖が結合した前例のないハイブリッド型の構造であることがあげられる。また、生物活性発現には糖鎖部および C17 位アミノ基が特に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。

ブラシリカルジン類の全合成は未だに達成されていないが、2003 年に Danishefsky らは ABC 環部の合成研究を、2011 年には Jung らが二糖ユニットの合成研究を報告している。著者の所属する研究室ではこれまでに α -シアノエノンとシリルオキシジェンとの Diels-Alder 反応と続く還元的メチル化によるアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格の構築を鍵工程とするブラシリカルジン類の合成研究を展開してきた。しかし本合成経路では C2 位水酸基の導入を三環性骨格構築後に行うため、C3 位水酸基の酸化・還元および保護基の着脱を含む多段階の官能基変換が必要であった。また、合成終盤でのグリコシル化に際し、C2 位水酸基の選択的脱保護が困難であった。そこで筆者は、合成初期段階に C2 位水酸基の導入を行い、かつ異なる保護基を用いることにより C2 位および C3 位の選択的脱保護を可能とする合成計画に基づき、ブラシリカルジン A および C の全合成の達成を目指すこととした。

文献既知の光学活性な Wieland-Miescher ケトン類縁体を出発原料とし、Birch 条件による還元的アルキル化により C4 位へのメチル基の導入と C5 位の立体構築を行った。得られたケトンシリルエノールエーテルとした後、Rubottom 酸化により C2 位の水酸基を立体選択的に導入し、生じた水酸基を MOM 基で保護した。C3 位ケトンの還元は、 Bu_3SnH および TBAF を用いると 95:5 の立体選択性で望みとするアルコールが優先して得られることが分かった。C3 位水酸基を TBS 基で保護した後、アセタールの除去および Bamford-Stevens 反応によりアルケンへ導いた。酢酸マンガン(III)および *tert*-ブチルヒドロペルオキシドを用いたアリル位の酸化を行い目的のエノンとした後、 α 位へのヨウ素の導入とシアノ基での置換を経て求ジエン体である α -シアノエノンを調製した。封管中、140 °C にて α -シアノエノンとシリルオキシジェンとの Diels-Alder 反応を行うと、ジエンは C10 位メチル基との立体反発を避けるように反応し、望みとする付加体が単一の異性体として得られた。続いて三環性シアノケトンを経エチルエーテル溶媒中、1,2-ジメトキシエタンから調製したリチウムナフタレニドで処理することで位置選択的に生じたりチウムエノラートとヨウ化メチルを反応させると、メチル化は C10 位メチル基との立体反発を避けるように進行し、望みとするアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格を持つ三環性ケトンが得られた。ケトンの C7 位カルボニル基を還元し、生じた水酸基を Barton-McCombie 反応により除去した後、セレノキシド脱離を経て調製したエノンに対し Luche 還元を試みると C12 位が望みとは逆の立体配置をもつアリルアルコールが得られたため、光延反応により立体反転を行った。得られたアリルアルコールは

Johnson–Claisen 転位により C14 位に側鎖を導入後、生じたエチルエステルを DIBAL-H を用いて還元することでアルデヒドに変換した。TiCl(OⁱPr)₃を反応剤とするキラルなイミノグリシンとアルデヒドとのアルドール反応は期待通り完璧なジアステレオ選択性で進行し、望みとするアンチ付加体が良好な収率かつ単一の異性体として得られた。続いてクエン酸水溶液を用いて不斉補助剤を除去した後、アミノ基をテトラクロロフタロイル基で保護し、β-ヒドロキシ-α-アミノエステルを調製した。続いて酸化銀とヨウ化メチルを用いたアミノアルコールの O-メチル化を行ったが、収率の再現性が得られなかった。そこで proton sponge 存在下、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートと反応させたところ、目的とするメチルエーテルが再現性良く高収率で得られることが分かった。続いて-78 °Cにおいて TMSBr を作用させることで *tert*-ブチルエステルと TBS 基を損なうことなく MOM 基を選択的に除去した。

グリコシル化反応の糖受容体となるアルコールが調製できたので、ブラシリカルジン C および D の糖鎖部に相当する単糖のトリクロロアセトイミダートを糖供与体とするグリコシル化を行った。2 当量の糖供与体を用い、BF₃•OEt₂を反応剤としたところ、反応は立体選択的に進行し、保護されたブラシリカルジン C に相当する目的のグリコシドが単一の異性体として得られた。次に BF₃•OEt₂を反応剤とし、二糖のトリクロロアセトイミダートを用いて反応を行ったところ目的とするグリコシドを単一の異性体として得ることができた。

得られたグリコシドを TFA で処理し、*tert*-ブチルエステルおよび TBS 基の除去を行った後、エチレンジアミンを用いてテトラクロロフタロイル基の除去を試みたところ、ベンゾイル基を損なうことなく糖鎖部のアセチル基も同時に除去され、ブラシリカルジン A の全合成を達成した。また、同様の方法によりブラシリカルジン C の全合成も同時に達成した。

以上、筆者は光学活性な Wieland–Miescher ケトン類縁体から 13 工程で調製したα-シアノエノンとシリルオキシジエンとの Diels–Alder 反応を行い、続いて得られた付加環化生成物に対するリチウムナフタレニドおよびヨウ化メチルを用いた還元的メチル化を行うことでアンチ-シン-アンチペルヒドロフェナントレン骨格をもつ三環性ケトンを合成した。その後、Johnson–Claisen 転位およびジアステレオ選択的アルドール反応により C14 位にアミノ酸側鎖を導入後、Meerwein 試薬を用いた C16 位水酸基の O-メチル化、C2 位のグリコシル化を行うことでブラシリカルジン A および C の初の全合成を達成した。