

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成25年度博士課程進学

氏名 山本 将起

指導教員名 渡邊 秀典

論文題目

立体化学の訂正を目的とした Glabramycin B の合成

有史以来人類は数多くの有用な生物活性物質を見出してきた。近年では分析技術の発達により X 線結晶構造解析法や核磁気共鳴法 (NMR) を用いた生物活性物質の構造決定が行われるようになり、生物活性物質をより有効に利用できるようになった。しかし、有用な生物活性物質は天然からは微量しか得られない場合も多く、その立体化学を含めた構造の決定を行うことは未だ困難である。このため、機器分析により推定された構造を実際に合成することにより、その構造が正しいものであるかを確認することは依然として重要である。また、有用な生物活性を示す化合物は分子内に不斉炭素を有する光学活性なものである場合が多く、これまでに多くの光学活性化合物の合成法が開発されてきた。当研究室においても、 β -ケトエステルをパン酵母を用いた不斉還元により得られるキラルビルディングブロックを用いたキラルプール法による光学活性な天然物の合成手法が開発されている。

このような背景のもと、機器分析による構造推定に疑問が持たれた Glabramycin B の立体化学の訂正を目的とした合成研究を行った。

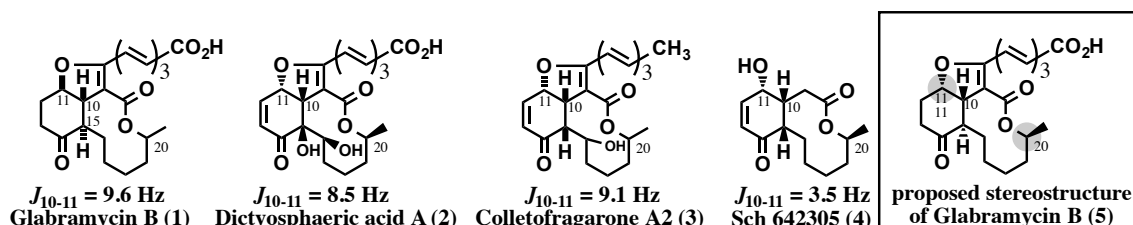


Figure 1.

Glabramycin B (単離グループの提唱構造を **1** に示す) はカビの一種 *Neosartorya glabra* の培養液からリボソームタンパク質 S4 を標的としたスクリーニングにより単離されたポリケチドである¹⁾。Glabramycin B (**1**) の縮環部の相対立体配置は¹H-NMR における C-10 位と C-11 位および C-10 位と C-15 位の隣接水素の結合定数がそれぞれ 9.6 Hz であり、C-10 位の水素のピークが三重線として観測されることから *anti*-, *anti*-の関係を有すると推定されている。

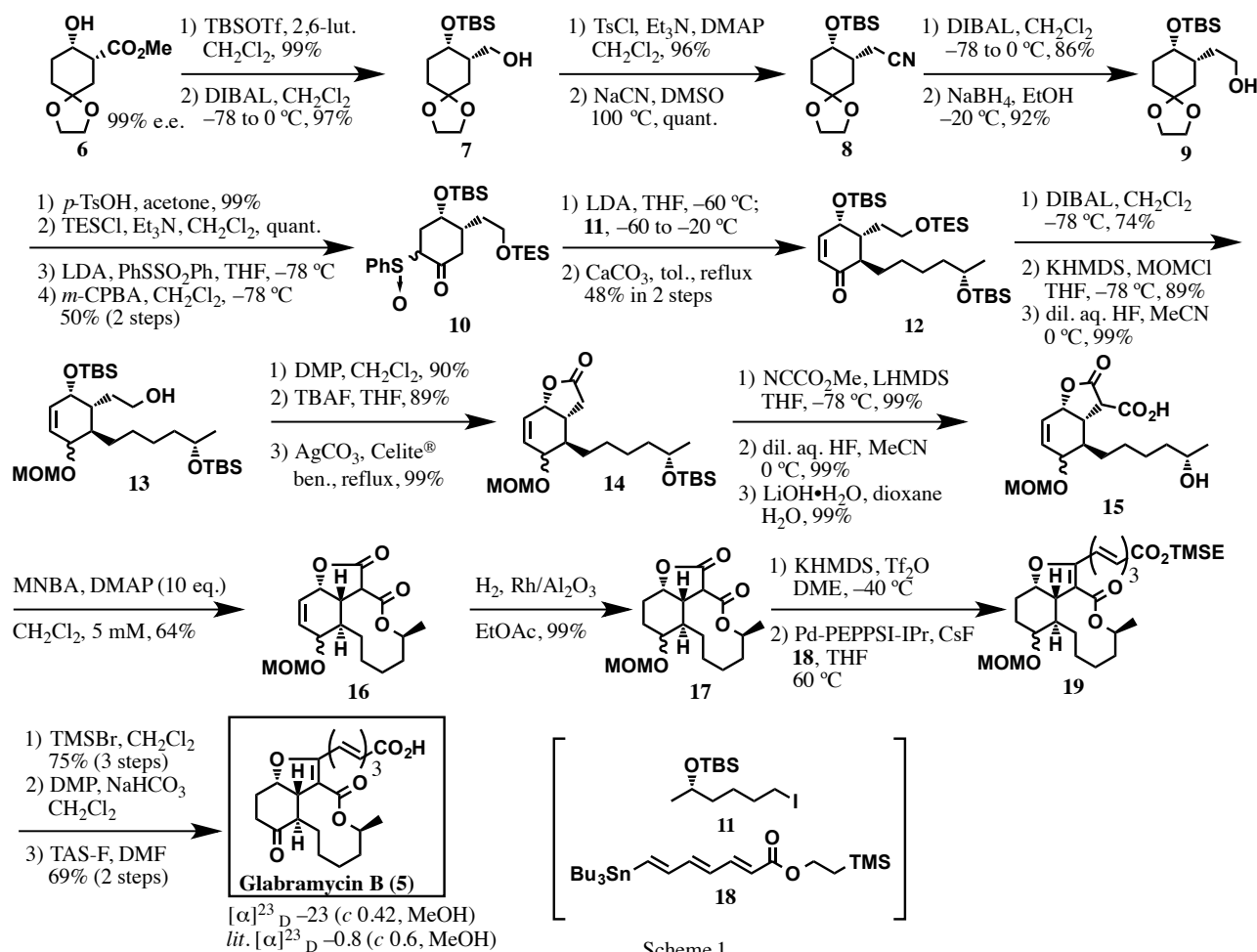
一方、同様の骨格を有する Dictyosphaeric Acid A (**2**)²⁾ や Colletofragarone A2 (**3**)³⁾ の C-10 位と C-11 位の水素は共に *syn*-の関係であることがそれぞれ全合成や NOE 相関から決定されているが、これらの¹H-NMR における結合定数はそれぞれ 8.5 Hz 及び 9.1 Hz である。このように、本化合物群のような歪みの大きい多環性化合物において、¹H-NMR における結合定数のみによる相対立体配置の決定は困難であると考えられる。

また、本化合物のように五員環と六員環が縮環している化合物においては提唱構造 **1** のような *trans* 縮環よりも、Dictyosphaeric Acid A (**2**) や Colletofragarone A2 (**3**) のような *cis* 縮環のほうが分子の歪み

が小さく、安定であることが知られている。

以上のことから、Glabramycin B においても C-10 位と C-11 位の水素の相対立体配置は *syn* であり、その絶対立体配置も各種類縁体と同様である可能性が考えられる。また、未決定である 20 位における立体化学も Dictyosphaeric acid A (2) や Sch 642305 (4)⁴⁾ の構造から類推すると、これらと同様に *S* であると考えられる。筆者は、これらのことを踏まえ Glabramycin B の真の構造は化合物 5 に示す (10*S*,11*S*,15*R*,20*S*)-体であると推定した。

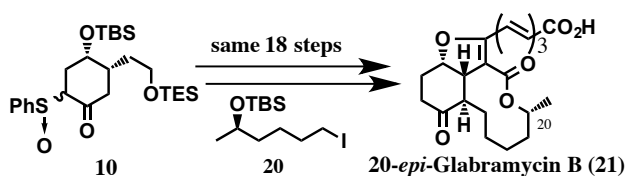
Scheme 1 に化合物 5 の実際の合成について示す。本合成は Glabramycin B の立体化学の決定を目的とする為、不斉点を確実に制御し望む立体化学を確実に構築できるキラルプール法を用いることとした。



Scheme 1.

β -ケトエステルのパン酵母を用いた不斉還元により得られるキラルビルディングブロック 6 を出発原料とし、一炭素の増炭やスルフィドの導入と酸化などを行い β -ケトスルホキシド 10 へと変換した。続いて β -ケトスルホキシド 10 のジアニオンを用いたアルキル化とスルホキシドの脱離によりエノン 12 を単一の異性体として得た。このエノン 12 に対し 1,2-還元やシリル基の選択的除去と酸化を行い二環性ラクトン 14 へと変換した。続いて、ラクトン 14 にメトキシカルボニル基を導入した後にシリル基の除去とエステルの加水分解を行い、得られたヒドロキシカルボン酸に Shiina 法を用いて環化し三環性化合物 16 へと変換した。さらに、二重結合を還元して得られたビスラクトン 17 をエノールトリフラートへと導いた後に Stille クロスカップリング反応による側鎖の伸長を行った。得られたトリエンエステル 19 の保護基の除去と水酸基の酸化を行い筆者の推定した立体化学を有する Glabramycin B (5) の全合成を達成した。

合成した Glabramycin B (**5**) の各種スペクトルが天然物とよい一致を示したため、Glabramycin B の真の構造は筆者の推定通り **5** に示したものであることが強く示唆された。しかし、Glabramycin B は単離の際の構造決定において 20 位のメチル基の立体化学に関して未決定であり、また本メチル基は他の不斉点から離れた位置に存在するため、スペクトルに与える影響が小さいことも考えられる。このため、20 位のメチル基の異性体 **21** も合成し、これと先に合成した化合物 **5** 及び天然物との各種スペクトルの比較により天然物の立体化学をより確実に決定することとした。

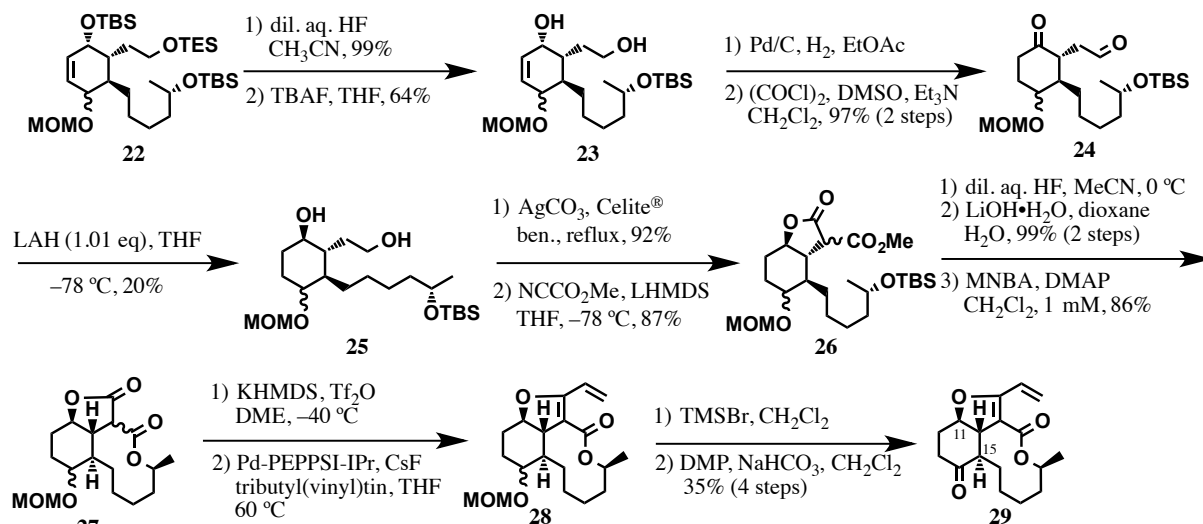


Scheme 2.

Scheme 2 に示すように、 β -ケトスルホキシド **10** のジアニオンを用いたアルキル化の際のヨウ化物を **11** の鏡像異性体である **20** に変更し、得られたアルキル化体を先ほどと同様の 18 工程の反応に供することで 20-*epi*-Glabramycin B (**21**) の全合成を行った。

合成した 20-*epi*-Glabramycin B (**21**) の $^1\text{H-NMR}$ における 20 位の水素及びメチル基の化学シフトが天然物のものと大きく異なっていたことから、天然物の相対立体配置は筆者の推定した Glabramycin B (**5**) のものであることが確認できた⁵⁾。

また、提唱構造 **1** のスペクトルデータにも興味を持たれるため、提唱構造と同様の立体化学を有する三環性化合物も合成し、そのスペクトルデータを確認することとした。側鎖のトリエンカルボン酸部位が三環性骨格の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルに与える影響が小さいこと、及びトリエンカルボン酸を有する化合物の取り扱いが困難であるため、Figure 3 に示す提唱された構造と同様の立体化学を有する三環性化合物 **29** を合成し、天然物との NMR スペクトルの比較を行うこととした。

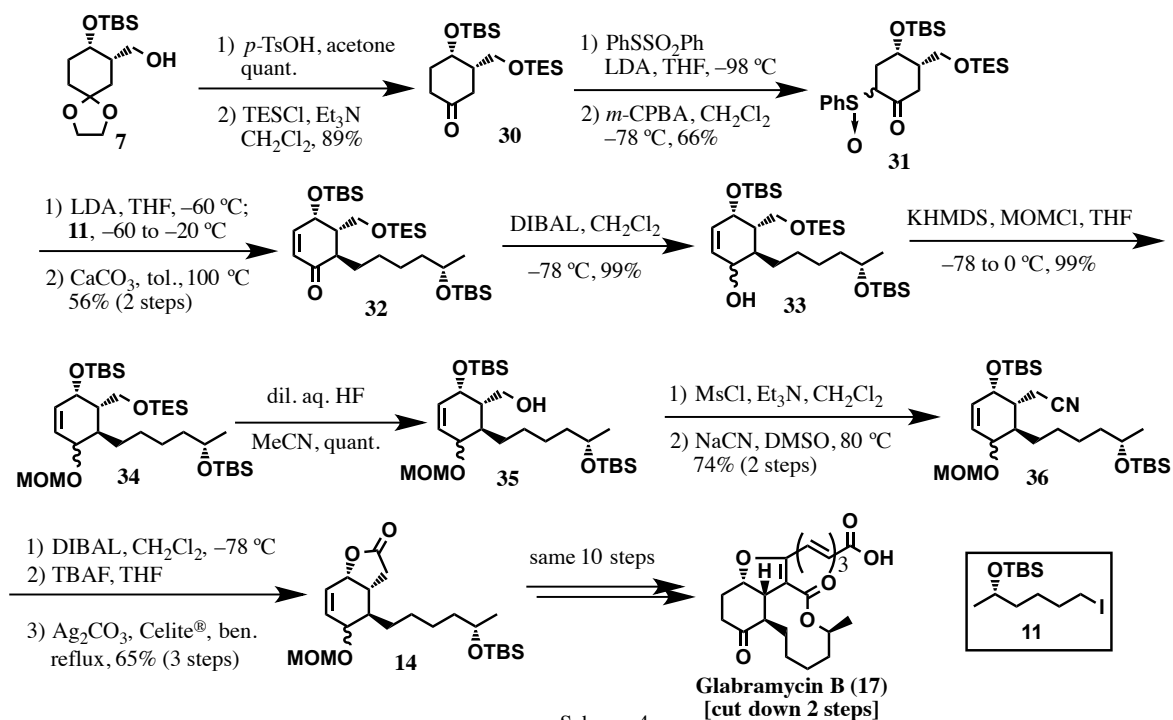


Scheme 3.

Scheme 3 に示すように、Glabramycin B (**5**) の合成中間体である四置換シクロヘキセン **22** に対してシリル基の選択的除去と二重結合の還元及びジオールの酸化を行いケトアルデヒド **24** へと変換した。このケトアルデヒド **24** のホルミル基に還元剤を配位させケトンを選択的に還元し、水酸基が立体反転したジオール **25** を得た。このジオール **25** を一挙にラクトンへと酸化した後に、メトキシカルボニル基を導入した。続いて、シリル基の除去とエステルの加水分解を行い、得られたヒドロキシカルボン酸を Shiina 法を用いて環化させ三環性化合物 **27** へと変換した。ビスラクトン **27** をエノールトリフラートへと導いた後に Stille クロスカップリング反応による側鎖の伸長を行った。得られたトリエンエステル **16** の保護基の除去と水酸基の酸化を行い、望む三環性化合物 **29** を合成した。この三環性化合物

29 は Stille クロスカップリング反応由来の夾雑物との分離が困難であったため完全な精製には至っていないが、一部 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは判別可能であった。三環性化合物 **29** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは主に 11 位と 15 位の化学シフト及び結合定数が天然物のものと大きく異なっていた。これにより、天然物の真の立体化学は筆者の推定した Glabramycin B (**5**) のものであることが確認された。

さらに、先の合成経路 (Scheme 1) はキラルビルディングブロック **5** より 28 工程と多くの工程を経ている。より容易に Glabramycin B の合成が可能な経路の開発を目指し、酸化・還元工程を見直すことによる合成経路の短工程化に取り組むこととした。



Scheme 4 に示すように、先の合成経路における酸化・還元工程の増加に最も影響を与えていたニトリルの導入段階を合成の中盤以降に行うことで 2 工程の削減に成功し、総収率も大幅に改善することができた。

以上のように、Glabramycin B の合成を行った。報告されている天然物の比旋光度の絶対値が小さいため比旋光度の比較による絶対立体配置の決定には至っていないものの、本研究により Glabramycin B の相対立体配置を訂正することができた。分析技術の向上により様々な天然物の構造決定がなされるようになったが、天然物の立体化学を含めた構造決定は未だ困難である。天然物の合成による立体化学の決定は依然として重要である。今後本分野の研究がますます発展し、本研究がその発展に寄与できれば幸いである。

参考文献

- 1) H. Jayasuriya, D. Zink, A. Basilio, F. Vicente, J. Collado, G. Bills, M. L. Goldman, M. Motyl, J. Huber, G. Dezeny, K. Byrne, S. B. Singh, *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 265.
- 2) A. R. Burns, G. D. McAllister, S. E. Shanahan, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5574.
- 3) M. Inoue, H. Takenaka, T. Tsurushima, H. Miyagawa, T. Ueno, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5731.
- 4) K. Ishigami, R. Katsuta, H. Watanabe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2224.
- 5) K. Ishigami, M. Yamamoto, H. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *45*, 6290.