

氏名・(本籍)	かとう のぶ き 加藤 信 樹
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	理博第2021号
学位授与年月日	平成15年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	Synthetic Study of Maduropeptin Chromophore (マデュロペプチンクロモフォアの全合成研究)
論文審査委員	(主査) 教授 平間 正博 教授 吉藤 正明, 甲 國 信

論 文 目 次

- Chapter 1. Introduction
- Chapter 2. Syntheses of Fragments of Maduropeptin Chromophore
- Chapter 3. Model Construction of Nine-Membered Core
- Chapter 4. Atropselective Construction of Ansamacrolide
- Chapter 5. Synthesis of the Nine-Membered Diyne with Ansamacrolide Bridge
- Chapter 6. Conclusion

論 文 内 容 要 旨

第1章 序論

マデュロペプチンは、1991年Bristol-Myers Squibb社によって単離された新規抗腫瘍性抗生物質で、その殺細胞力は非常に強力であり、白血病および黒色腫細胞に対して非常に強力な活性をもっている。マデュロペプチンは、塩基性アミノ酸を全く含まない酸性のアポタンパク質と活性本体であるクロモフォアの1:1の複合体からなっている。その活性本体であるクロモフォアの真の構造は不明だが、単離作業中にメタノールが付加した二次変化物1の相対構造がBristol-Myers Squibb社により明らかとなっている。1は、高度に歪んだ9員環ジイン骨格に15員環マクロラクタムが結合した大変ユニークな構造をもつ。また、15員環マクロラクタムには芳香環に由来するアトロプ異性体が存在する。メタノール付加物1も同様の活性を示し、その活性発現機構は、1のアミドが4,13位の二重結合を攻撃し、5位のメトキシ基が脱離して9員環エンジンを形成、エンジンは正宗-Bergman反応によりベンザインビラジカルを生じDNAを切断するとされている。

我々は1の合成化学的に非常に興味深い構造とその活性発現機構に興味を持ち1の全合成研究を行うこととした。1の全合成を行う上で解決しなければならない3つの問題がある。1つは不安定で高度に歪んだ9員環ジイン骨格の構築、2つめはアトロプ選択的なアンサマクロリドの構築、3つめは3級水酸基の

立体選択的グリコシル化である。本研究は、マデュロペプチンクロモフォアの全合成を目的とし、その複雑な分子骨格構築法を開発していくものである。

第2章 各フラグメントの合成

マデュロペプチンクロモフォアの全合成にあたり必要となる各フラグメントの合成を行った。マデュロペプチンクロモフォアを4つのフラグメント、サリチル酸部 2 、アミノ糖部 3 、ヒドロキシベンゾエート部 4 、エンジンコア部 5 に分け、その内 2 、 4 、 5 の効率的な合成法を開発した。サリチル酸部 2 は2,5-ジメチルフェノールよりフェノールをMOM基で保護し、MOM基を利用したオルトメタル化、カルボキシル化により構築した。ヒドロキシベンゾエート部は既知の方法により得たクロロイソバニリンより不斉向山アルドール反応を鍵反応として合成した。エンジンコア部は既知化合物 6 よりホルミル化、TMSアセチリドのアルデヒドへの立体選択的付加、Sharplessの不斉エポキシ化によりエポキシアルコールとした。臭素化して 7 とし、 α -ブromoエポキシドの還元的開環脱離反応によりE-エンイン 8 を選択的に得た。その後3段階でジイン 9 とし、萩原・菌頭反応によりヨウ化ビニル 10 とカップリングして 11 とした。1級アルコールの選択的保護、1位水酸基の脱水、シリル基の除去によりエンジンコア部 12 の効率的かつ立体選択的な合成法を開発に成功した。

第3章 モデル化合物による9員環ジインコア構築の検討

全合成を行う上で高度に歪んだ9員環ジインコア部構築法の開発は解決しなければならない問題である。モデル化合物による9員環ジインコア構築の検討を行った。エポキシアルコール 13 より水酸基をPMBM基で保護、脱シリル化の後、フッ化セシウムによりフェノールを付加しアリールエーテル結合を形成した。ジオールをアセトニドでアセチレン末端をTMSで保護した後、PMBM基を除去した。続いてDess-Martin酸化、アセチリドの付加によりジインとした。このジインとヨウ化ビニルを萩原・菌頭カップリングにより連結し、1級水酸基をアセチルで保護、1位水酸基を脱水した。アセチル基とTMS基を脱保護した後位置選択的エポキシ化により4,13位二重結合をエポキシドで保護したアルデヒド 14 を合成した。 14 をセリウムアミドによる環化条件に付したところ9員環化の後Payne転位を起こした9員環化物 15 を低収率ながらも得ることに成功した。このとき、4,13位二重結合をマスクせず9員環化を行うと生成物が分解するのか9員環化物を得ることはできなかった。

第4章 アトロプ選択的なアンサマクロリド構築法の開発

全合成を行う上で、問題となるアトロプ選択的なアンサマクロリドの構築を検討した。まず、分子内萩原・菌頭カップリングによるアンサマクロリド構築を検討した。しかし、2つのアセチレンのうち望まないアセチレンとのカップリングのみが進行し望むマクロラクタムを得ることができなかった。そこで、マクロラクタム化による構築を検討した。当初、アミンとカルボン酸による分子内マクロラクタム化を検討したが、高い極性のためハンドリングがうまくいかずマクロラクタムは得られなかった。そこで、極性が低く扱いやすい活性エステルを前駆体とするマクロラクタム化の検討を行った。アンサマクロリド構築の検討は、C7-水酸基のないC7-デオキシモデルで行った。エンジンコア部 12 と 16 をフッ化セシウムを用いたアリールエーテル化により連結した後、ジオールをアセトニドで保護し、Piv基を除去した。アリールアルコールをアジド化し、メチルエステルをけん化した後、ペンタフルオロフェノールと縮合して分子内にアジドを持つ活性エステル 18 とした。トリフェニルホスフィンによる 18 のアジドの還元と生じたアミンの活性エステルへの求核付加によるマクロラクタム化を1ポットで行えると考えた。溶媒、温度を種々検討した結果、テトラヒドロフラン、水の30対1混合溶媒中、60℃の加熱条件下、マ

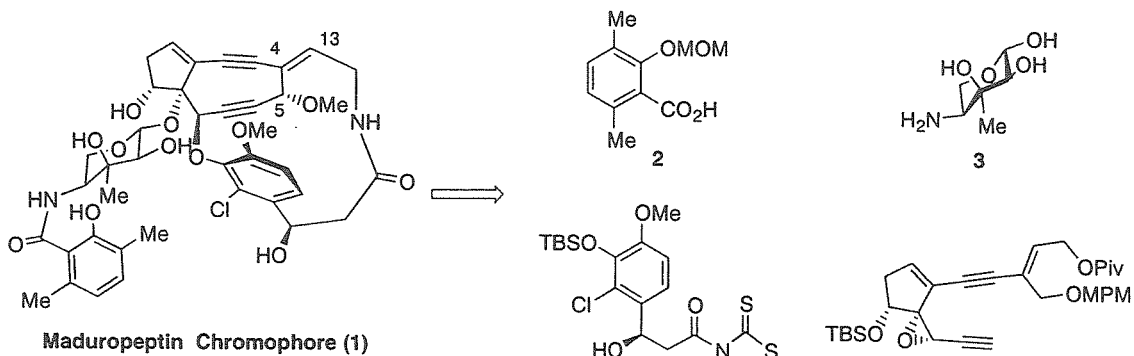
クロラクタム化の収率が77%まで向上することを見出した。また、*p*-プロモベンゾエート誘導体とし、X線結晶構造解析により望むアトロプ異性体であることを確認した。以上のように効率的かつアトロプ選択的なアンサマクロリド構築法の開発に成功した。

第5章 アンサマクロリドをもつ9員環ジインコアの構築

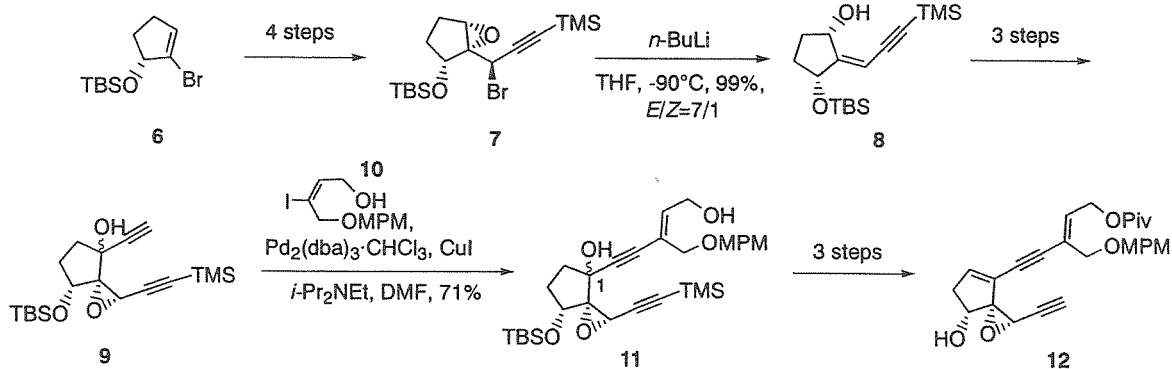
マクロラクタム化の後、3段階を経て9員環化前駆体アルデヒドとし、セリウムアミドを用いて9員環化を試みたところ、11%と低収率ながらも9員環の構築に成功した。しかし、低収率のため得られる化合物は微量であり、化合物の立体構造を決定するには至らなかった。詳細な立体構造の決定を行うためにも効率的な9員環ジイン構築法の開発が必要になった。そこで、種々9員環化の条件を検討した。9員環化を50℃で行うとアミドがアルデヒドに付加したアミナルがとれること、アミドをBoc基で保護するとアミドのカルボニルの α 位のエノール化の後、Michael反応が進行した化合物が得られることがわかった。そこで、塩基性の低い野崎-桧山-岸反応による9員環化を試みることにした。マクロラクタム19のアセチレン末端をヨウ素化し、MPM基を除去した後、酸化して9員環前駆体アルデヒド20とした。種々検討した結果、4-*t*-ブチルピリジンを添加剤として用いることにより9員環化の収率を67%まで向上させることに成功した。この際、4-*t*-ブチルピリジンを添加剤を添加しないと9員環化物は得られない。9員環化物のNOESY測定の結果、得られた9員環ジインの構造は4,13位二重結合が異性化し、さらに芳香環が回転して環化した構造であることが判明した。種々検証したところ酸化の段階で4,13位二重結合の異性化が起きていることがわかった。そこで、異性化しない酸化条件を検討したが、望む酸化法は発見できなかった。また、異性化のもととなる4,13位二重結合をマスクしたが、野崎-桧山-岸反応の条件でエポキシドの脱酸素化が起きてしまった。クロム-アレン錯体によるアトロプ異性体の制御も試みたが、クロム-アレン錯体を合成することができなかった。C7'位の水酸基に嵩高い保護基をつけ、立体反発により異性化が起きなくなるのではと期待したが、得られた9員環ジインはC4,13位二重結合とアトロプ異性が異性化したものであった。以上、4,13位二重結合とアトロプ異性が異性化したものの効率的な9員環ジイン構築法の開発に成功しました。

第6章 結論

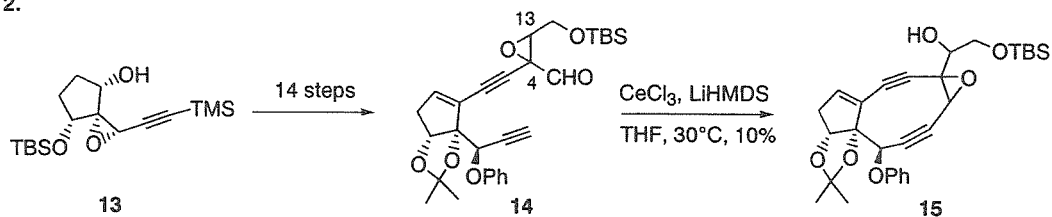
1. マデュロペプチンクロモフォアの全合成において必要となるサリチル酸部をオルトメタル化により、ヒドロキシベンゾエート部を不斉向山アルドール反応を鍵反応として効率的に合成した。エンジインコア部は α -プロモエポキシドの還元的開環脱離により鍵中間体E-エンインを効率よく合成、萩原・蘭頭カップリングによりヨウ化ビニルとカップリングし合成した。
2. 高度に歪んだ9員環ジインコアモデルをセリウムアミドを用いた環化法により達成した。
3. アジドを還元、生じたアミンの活性エステルへの求核付加によるマクロラクタム化を1ポットで行いアトロプ選択的なアンサマクロリドの構築に成功した。
4. 野崎-桧山-岸反応によりアンサマクロリドをもつ9員環ジインコアの構築に成功した。



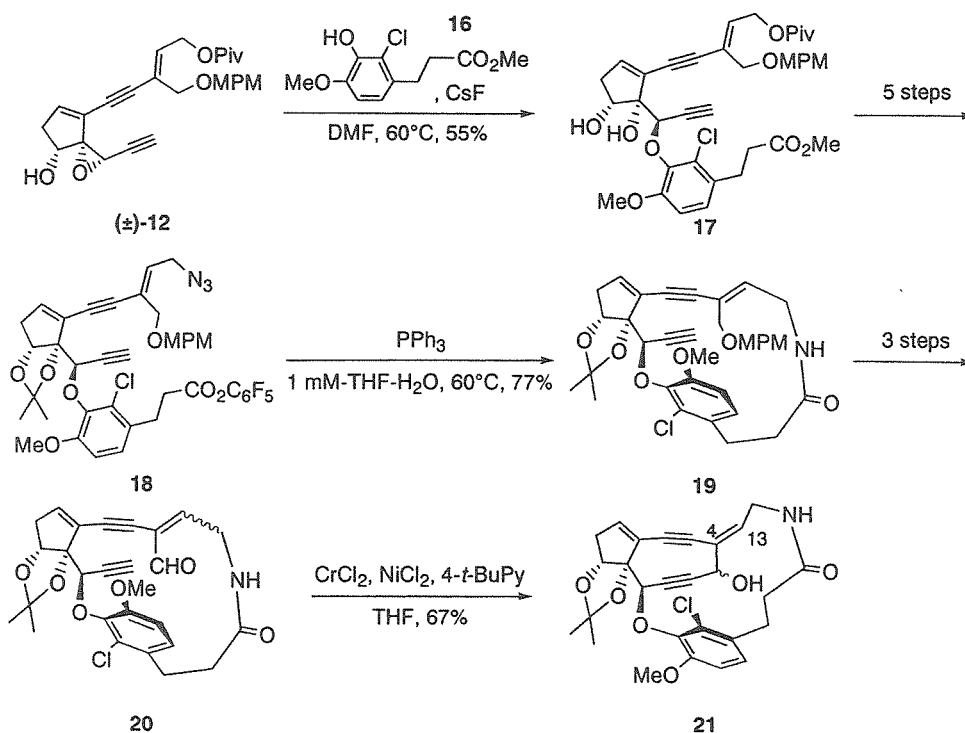
Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.



論文審査の結果の要旨

加藤信樹の論文は、マデュロペプチンクロモフォアの合成研究に関する六章から構成されている。タンパク質-クロモフォア複合型抗種瘍性抗生物質マデュロペプチンのクロモフォアは、不安定で真の構造はまだ明らかにされていない。しかし、単離途中でメタノールが付加した化合物は、高歪み9員環ジイン骨格に15員環マクロラクタムが結合した独特の構造を有する。有機合成化学の合成標的として極めて興味深い天然有機化合物である。著者は、メタノール付加体の全合成に挑戦し、主要な問題を解決した。

第1章では、マデュロペプチンの構造と化学性、生物活性、その分子機構、および合成化学上の解決すべき問題について解説した。

第二章では、マデュロペプチンクロモフォアの主要構成フラグメント、すなわちジメチルサリチル酸、アミノ糖や高度に修飾された2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸部のエナンチオ選択的合成に成功し、更にエンジンコア部の合成法も開発した。

第三章では、モデル化合物を用いて9員環ジインコア構築を検討した。

第四章では、アトロプ選択的なアンサマクロラクタム構築法を開発した。パラジウム触媒によるアルキンとビニルヨウ化物との分子内カップリングは、期待する大環状生成物を与えなかった。しかし、ペントフルオロフェノールによる活性化エステルを用いたマクロラクタム化は非常に効率良く進行し、しかも天然型のアトロプ異性体を収率良く与えることを見いだした。

第五章では、天然型アトロプ異性構造を有するマクロラクタムを備えたアルデヒドとアルキン間の分子内環化反応を検討した。塩基性の低い条件下に2価クロムを用いて檜山・野崎・岸反応によって9員環を見事に構築した。しかし、9員環エキソオレフィンとアトロプ構造が反応中に異性化し、新たに解決すべき問題であることを明らかにした。

第六章では、著者の研究成果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学および天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、加藤信樹提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。