

博士（農 学） 及 川 雅 人

学 位 論 文 題 名

遠隔不斉制御法によるトウトマイシンの全合成

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

トウトマイシン(1)は中国産の放線菌*Streptomyces Spiroverticillatus*から単離された抗真菌性の抗生物質である。アブラナ菌核病を防除する農薬活性物質として単離されたトウトマイシンは、プロテインホスファターゼを特異的に阻害する活性をも有することが示されている。もとより蛋白の磷酸化、脱磷酸化は細胞内のシグナル伝達において重要な役割を果たしており、またこれらは細胞の増殖、および分化とに重要な関わりを持っていることから、トウトマイシンがそれらの機能の解明に果たす役割は大きいものと期待される。本論文はこの抗生物質の最初の全合成についてまとめたものである。

トウトマイシンは難結晶性であったためにその絶対構造は分解産物、およびその誘導体を¹H-NMRで解析することにより決定された。また、C₁₅位の絶対立体配置の決定には配座計算も利用されている。本研究はそれらの構造を確定すること、そして種々の類縁体を合成する道を拓くという二つの目的を設定して行われた。

トウトマイシンは生合成的にポリケチドと呼ばれる主鎖と、ジアルキル無水マレイン酸部分とがエステル結合したユニークな構造を有している。無水マレイン酸部分は含水メタノール中(pH7.3)ではその約60%が対応するジカルボン酸として存在すると報告されている。エステル結合はpH9程度の塩基性で開裂を受け、pH10ではC₂₁-C₂₂位における脱水とC₁₈-C₁₉位における逆アルドール開裂反応、ならびにC₃位不斉中心のエピメリ化が進行する。トウトマイシンの反応性に関するこれらの報告、ならびに天然物を用いた予備実験で得られた結果を考慮することにより、全合成における酸素官能基の最終段階での保護は以下のように行うものとした。つまり、1) 水酸基は弱酸性条件で除去することのできるシリルエーテルで保護する、2) C₃位不斉中心のエピメリ化を招きやすいC₂位カルボニル基はメチレンとしてマスクする、3) 無水マレイン酸はt-ブチルエステルを含む非対称ジエステルによって保護する、というものである。

Scheme 1に示すように、全合成は常法に従って収斂的な経路で行うものとして、まずトウトマイシンをC₂₁-C₂₂位で逆合成的に切断した。それは、塩基性に不安定で容易に脱水を受ける傾向のあるこの位置のアルドールはなるべく合成の最終段階で形成するほうが有利である、と考えられたからである。生じた2つのセグメント2と3はキレーション制御によるアルドールカップリングによって立体選択的に縮合させる。

Right-Wing (2)はシントン(6)を含む3つのセグメントに逆合成された。スピロケタール部分の構築は、4と5を縮合させたのちに前駆体となるケトイオール体を酸性条件に付することで立体選択的に行う。シントン(6)はエナンチオ選択的なクロチル付加剤を表すが、この付加反応はC₁-C₁₈位部分を構築したのちに行う。Left-Wing (3)はエステル結合で逆合成されて7と8とに分断された。

4, 5, 7, 8の各セグメントはそれぞれ立体選択的に合成して全合成に利用する。これらのセグメントのなかで、C₁-C₁₀セグメント(4)は3個の不斉中心のうちの1個の相対位置がかけ離れている特徴を有している。この不斉中心を分子内で互いに制御して構築することは必ずしも容易でないが、本研究ではスピロケタールを鋳型とするプロセスを開発することにより、4の合成において3位の不斉中心から6, 7位を遠隔不斉制御することができた。このプロセスはScheme 2に示すように、2-ブテン-1,4-ジオールから8段階で調製することのできる9を熱力学制御による立体選択的な環化に付す反応から始まる。つぎにフェニルスルホニル基の除去を行って得た10のアセタール官能基を高立体選択的に還元して11へと導くというものである。この3段階が鍵反応となって、引き続く8段階の官能基変換のうちに4の合成は達成された。

C₁₁-C₁₈セグメント(5)はC₁₅位の不斉中心を(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチルに求め、エリスロ選択的なクロチル付加反応によってC₁₃およびC₁₄位の両不斉中心を導入して合成された。

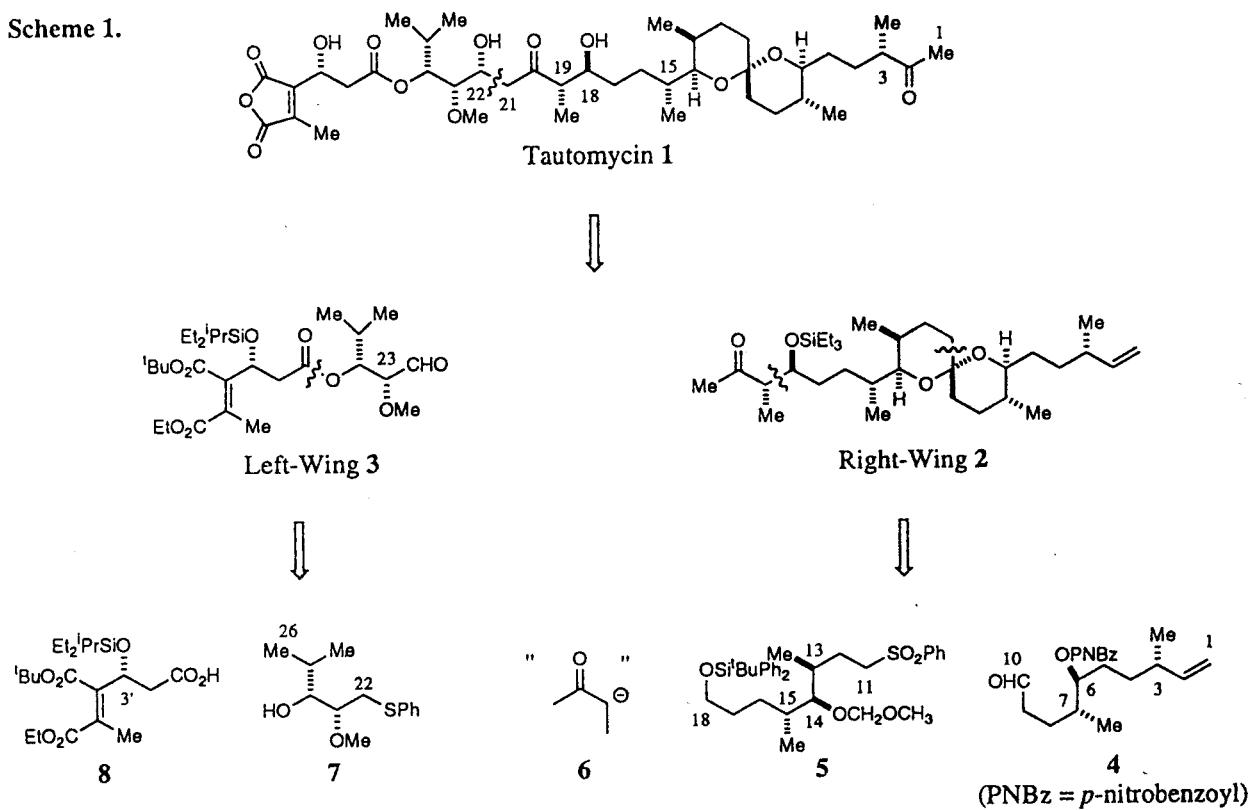
C₂₂-C₂₆セグメント(7)の合成はイソブチルアルデヒドを出発原料に選び、Wittig反応によって増炭したのちに還元、不斉エポキシ化反応を施すなどして立体選択的に達成された。

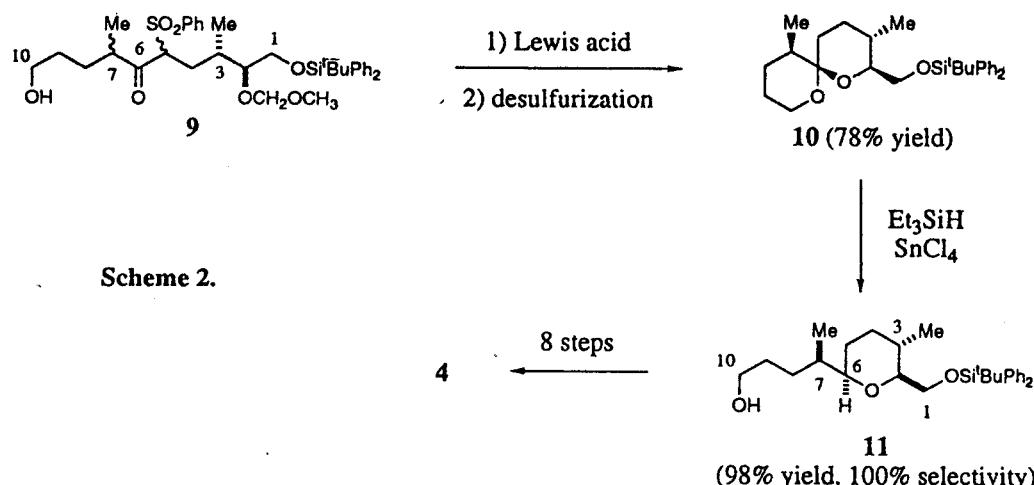
ジアルキル無水マレイン酸セグメント(8)の合成は、多く存在する酸素官能基の区別化とC₃位への不斉導入、さらに4置換2重結合の選択的構築などの要請を効率よく満たしながら行われた。このセグメントにおける酸素官能基の適切な保護が全合成の成功のひとつの鍵になっている。

Scheme 3に全合成の最終段階を示す。4, 5, 6の3つのセグメントからなるRight-Wing

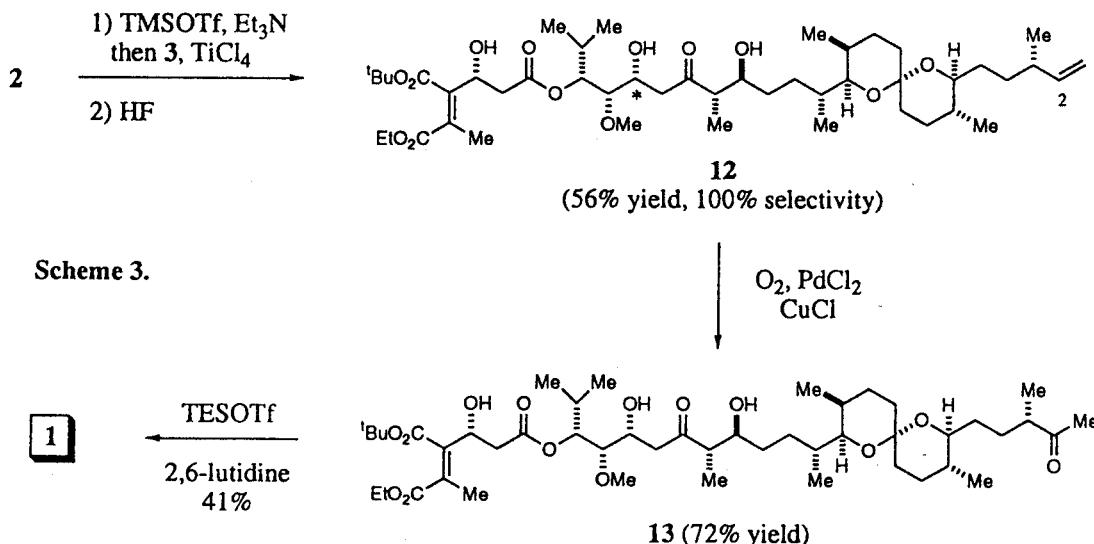
(2) と、7, 8から導かれたLeft-Wing(3)とのアルドール縮合によるカップリング反応では、シリルエノールエーテルを介する向山アルドール法を採用することにより完全に立体選択性を制御することができた。これはC₂₃位のメチルエーテルがキレーションで反応に関与したものである。また、リチウムエノラートを介する場合にはFelkin-Anh遷移状態モデルで反応が進行し、エピ体が4:1の選択性で優先的に生成することも見いだした。引き続きシリル基を脱保護して得た12のC₂位を位置選択的に酸化して13へと導いた。最後にルイス酸処理を行うことによって*t*-ブチル基の除去と酸無水物への環化を順次促し、トウトマイシンを得ることができた。この合成品のスペクトルデータは天然物のそれと完全に一致した。

Scheme 1.





Scheme 2.



Scheme 3.

また、C₂₂位に関するトウトマイシンのエピ体も、リチウムエノラート法により選択的合成が可能な12のエピ体から合成することができた。

以上のように、トウトマイシンの全合成を行うことによりその構造を合成的に確認するという当初の目的を達成することができた。さらに、今回開発した収斂的な全合成経路はトウトマイシンの生理作用研究のために必要な種々の類縁体の供給も可能とするものである。

学位論文審査の要旨

主査教授 市原耿民
副査教授 水谷純也
副査教授 村井章夫

学位論文題名

遠隔不斉制御法によるトウトマイシンの全合成

本論文は序論、5章からなる本論ならびに実験部で構成され、図7、Scheme 29、表10を含む総頁数160頁の和文論文である。別に参考論文3篇が添えられている。

トウトマイシン(1)は中国産の放線菌 *Streptomyces Spiroverticillatus*から単離された抗生物質で、アブラナの菌核病に有効で、プロテインホスファターゼを特異的に阻害する活性をも併せ持つことから、発がん機構の解明にも有用なことが示され注目されている。本論文はトウトマイシンの最初の全合成を述べたもので、構造の確定のみならず、新規合成手法の開発や構造一活性相関研究へ発展させることを目的としている。

生合成的考察によると、トウトマイシン(1)は、ポリケチドからなる主鎖と、ジアルキル無水マレイン酸部分とがエステル結合した特異な構造を有している。含水メタノール中ではこの無水マレイン酸部分は容易に加水分解も受け約60%がジカルボン酸として存在すること、塩基性条件下ではエステル結合の開裂、C₂₀位水酸基の脱水、C₁₈-C₁₉位における逆アルドール反応による開裂、C₃位のエピメリ化などを伴うことが報告されている。従って1の全合成の最終段階での保護は以下の点を考慮した。すなわち、1) 水酸基は弱酸性条件で除去できるシリルエーテルで保護する。2) C₃位のエピメリ化を防ぐためC₁-C₂位をメチレンとする。3) 無水マレイン酸はt-ブチルエステルを含む非対称ジエステルで保護する、の3つの基本戦略をたてている。

逆合成経路がScheme 1に示されている。まずトウトマイシン(1)をC₂₁-C₂₂位で切断し、Right-Wing(2)とLeft-Wing(3)に分けた。これは塩基に対し不安定で容易に脱水を受け易いこの位置を最終段階で形成した方が有利であると判断されたからである。2はさらに3個のセグメント、4、5、6に逆合成された。スピロケタール部分の構築は4、5を縮合させたのち、ケトイオール体に導き、これを酸

性条件で縮合させて立体選択的に目的物とする。6は、C₁-C₁₈位部分を構築し、これにエナンチオ選択的なクロチル付加剤を用いて3炭素増炭することを意味する。3はエステル結合を切断し、7と8に分断した。

まずC₁-C₁₀セグメント(4)の合成はScheme 2に示すようにスピロケタール10を鋳型とするプロセスを開発することによりC₃位の不斉中心からC₆、C₇位を遠隔不斉制御することができた。すなわち、2-ブテン-1、4-ジオールから8段階で調整することができる9を熱力学的制御による立体選択的環化、フェニルスルホニル基の除去により得た10を高立体選択的に還元して11に誘導した。この反応を鍵段階として引き続く8段階の官能基変換を経て4の合成を達成した。

C₁₁-C₁₈セグメント(5)はC₁₅位の不斉中心となり得る(S)-3-ヒドロキシ-2メチルプロピオン酸メチルを出発原料とし、エリスロ選択的なクロチル付加反応によってC₁₃およびC₁₄位の不斉中心を導入した。このようにして得た4と5を縮合し酸性条件下における環化を経てスピロケタール部分C₁-C₁₈を構築した。この部分はすでに天然物(1)から誘導されているので、この段階で、一致することを確認し、この部分の立体構造が正しいことを確認した。これよりさらにクロチル付加剤によりRight-Wing(2)の合成を完了した。

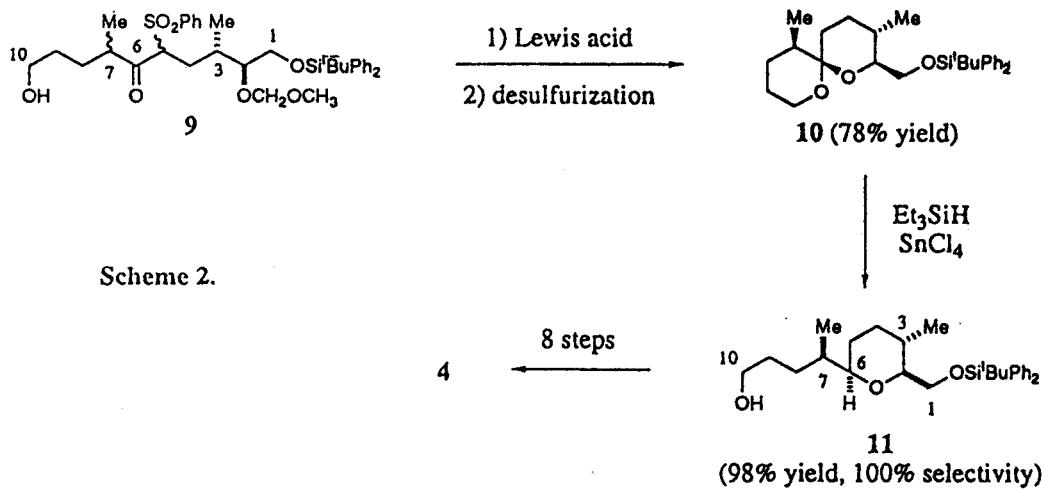
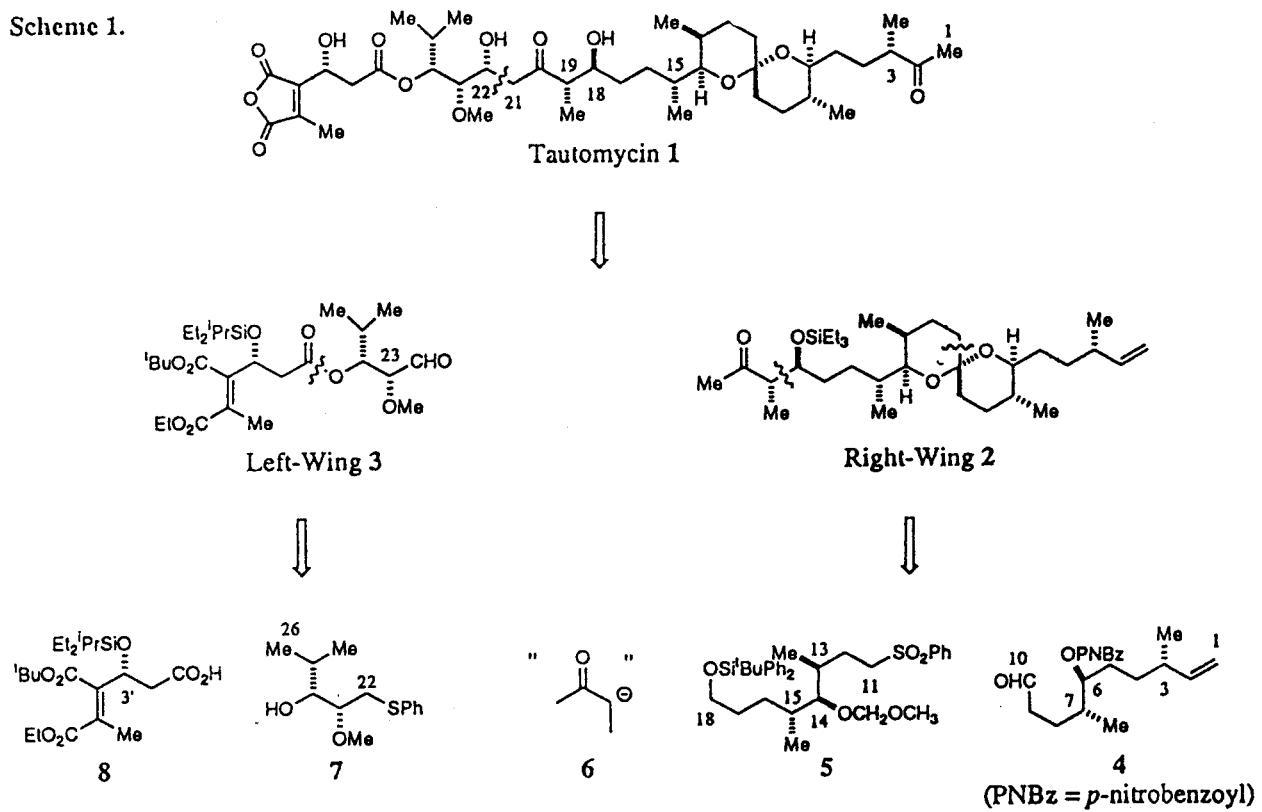
C₂₂-C₂₆セグメント(7)の合成はイソブチルアルデヒドを出発原料とし、Witting反応による増炭、還元、不斉エポキシ化反応などを経て立体選択的に達成された。

ジアルキル無水マレイン酸セグメント(8)は多く存在する酸素官能基の区別化とC₃位への不斉導入、さらに四置換二重結合の選択的構築などの用件を満たしながら効率よく行われた。7と8とのエステル化を行い、酸化反応を経てLeft-Wing(3)の合成を完了した。

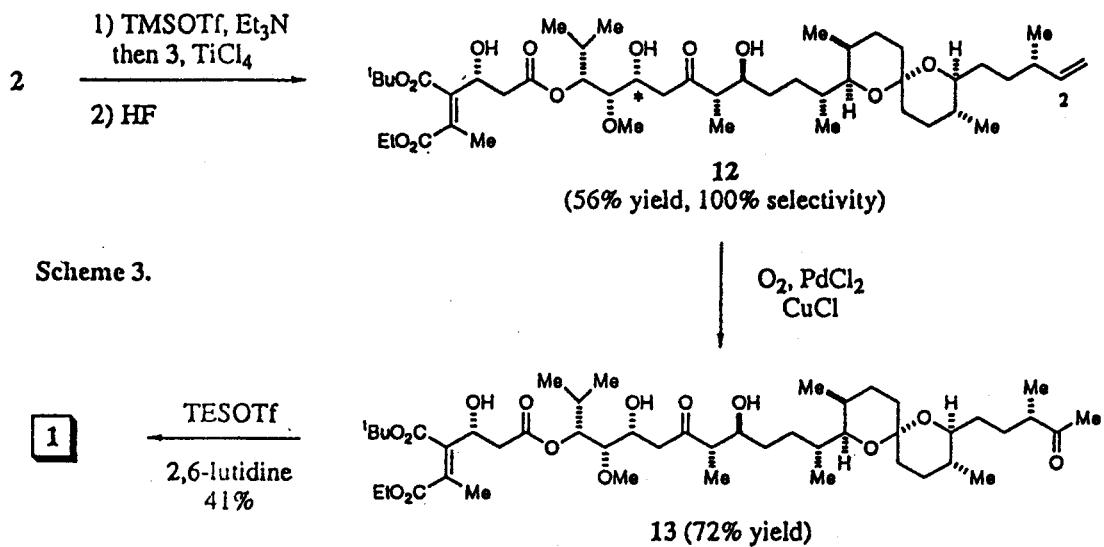
最終段階であるRight-Wing(2)とLeft-Wing(3)とのアルドール縮合反応はシリルエノールエーテルを介する向山アルドール法を採用することにより完全に立体選択性を制御することができた(Scheme 3)。また、リチウムエノラートを生成する条件ではFelkin-Anh遷移状態モデルで反応し、C₂₂位のエピ体が4:1の選択性で優先的に生成した。縮合物を脱保護して得た12のC₂位を位置選択的に酸化し13へと導き、ルイス酸処理を行うことによりトウトマイシン(1)の全合成を完成した。本合成により合成的に構造を確認すると同時に生理作用究明のための種々の類縁体の供給も可能とするものである。

以上のように本研究は抗生物質トウトマイシンの最初の全合成に成功したもので有機合成化学のみならず、農薬化学や医学の基礎的発展に貢献するところ極めて大である。よって審査員一同は、最終試験の結果と合わせて、本論文の提出者、及川雅人は博士(農学)の学位を受けるのに十分な資格があるものと認定した。

Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.