

学位論文題名

免疫抑制物質ブラシリカルジン類の全合成研究

学位論文内容の要旨

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 株から発見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。いずれの化合物も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基づいた強力な免疫抑制作用の他、中程度の細胞毒性および抗菌作用を示すことが報告されている。本化合物群はラブダン系列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をもっている。これまでに全合成は達成されていないが、2003 年に Danishefsky らが ABC 環部の合成研究を、ごく最近 Jung らがブラシリカルジン A と B の二糖ユニットの合成研究を報告している。筆者はブラシリカルジン類の特異な構造様式と有用な生物活性に着目し、誘導体の合成も視野に入れた全合成研究に着手した。

ブラシリカルジン類の合成上の課題として、1) 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、2) β -メトキシ- α -アミノ酸ユニットの立体選択的構築、3) 位置および立体選択的なグリコシル化反応の三点が挙げられる。筆者は AB 環部となる α -フェニルスルホニル- α,β -エノンと 3-シロキシ-1,3-ジエンとの Diels-Alder 反応を利用して C 環を構築した後、付加環化生成物である α -ケトスルホンもしくは α -シアノケトンの還元的アルキル化反応を利用してアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格を合成する計画を立てた。また、アンチの β -メトキシ- α -アミノ酸部分の構築にはキラルなグリシン誘導体を用いたジアステレオ選択的アルドール反応を利用し、糖鎖部は合成終盤に含リン脱離基を組み込んだ糖供与体と C2 位水酸基とのグリコシル化反応により導入することにした。

まず、文献既知の光学活性な Wieland-Miesher ケトン類縁体から 11 工程の変換を行い求ジエン体となる α -フェニルスルホニル- α,β -エノンを調製し、この求ジエン体と種々のジエンとの Diels-Alder 反応と付加環化生成物の還元的メチル化反応を検討した。その結果、求ジエン体と 2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブタジエンとの Diels-Alder 反応により収率 71%で付加環化生成物を得た後、THF 中リチウムナフタレニドで処理して生じたエノラートをヨウ化メチルと反応させると、完璧な立体選択性かつ収率 67%で目的とするアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格を持つ化合物を得ることができた。続いて還元的アルキル化の反応条件を種々検討した結果、1,2-ジメトキシエタン溶液のリチウムナフタレニドを用いてジエチルエーテル溶液中にて反応を行うと副生成物を抑制できることを見出し、目的化合物の単離収率は 75%に向上した。しかし、 α -ケトスルホンの還元的アルキル化の再現性および Diels-Alder 反応の求ジエン体である α -フェニルスルホニル- α,β -エノンの安定性に問題があることが分かったため、 α -シアノ- α,β -エノンを合成して

Diels–Alder 反応と還元的アルキル化を検討することにした。

Wieland–Miesher ケトン類縁体から 10 工程の変換を行い調製した α -シアノ- α,β -エノンと前述のシロキシジエンを封管中 140 °C で 18 時間加熱すると期待通り Diels–Alder 反応は円滑に進行し、対応する付加環化生成物が収率 88% で得られた。この付加環化体に対し還元的メチル化反応を行うと、目的とする三環性ケトンを 67% の収率で得ることができた。本反応は収率および位置選択性に改善の余地を残すものの、 α -ケトスルホンを用いた場合よりも再現性に優れていることが分かった。

続いてブラシリカルジン A および C のアグリコンへの変換を行った。まず、Barton–McCombie 反応を利用して B 環のカルボニル基を除去した後、セレノキシド脱離と生じたエノンの還元等の 7 工程の変換を行い C 環部に望みの立体配置のアリルアルコール構造を導入した。続いてオルトニトロフェノール存在下、合成したアリルアルコールに対しオルト酢酸トリエチルを用いて 145 °C で Johnson–Claisen 転位を行うと反応は円滑に進行し、望みの立体配置を持つ転位生成物が 64% の収率で得られた。次に A 環部の C2 位水酸基の導入を行った。保護基の除去と生じた水酸基の酸化により A 環部にカルボニル基を導入した後、Rubottom 酸化を利用して α 位への水酸基の導入を行うことで望みの立体配置を持つ α -ヒドロキシケトンと単一異性体として得た。生じた水酸基の保護と C3 位カルボニル基の還元等 4 工程の変換を行い、ジアステレオ選択的アルドール反応の基質となるアルデヒドへと導いた。このアルデヒドに対し Solladié–Cavallo らにより開発されたキラルなイミノグリシン誘導体を用いたジアステレオ選択的アルドール反応を行うと、完璧な立体選択性で望みとするアンチの β -ヒドロキシ- α -アミノ酸エステルが得られることが分かった。クエン酸を用いて不斉補助基を除去した後に生じたアミノ基を Boc 基で保護し、Seeberger らの条件に従いジメチルスルフィドの存在下、酸化銀とヨウ化メチルで処理することにより全ての官能基が保護されたブラシリカルジン A と C のアグリコンに相当する化合物を合成した。

以上筆者は、光学活性な Wieland–Miesher ケトン類縁体から 10 工程で調製した α -シアノ- α,β -エノンとシロキシジエンとの Diels–Alder 反応により得られた付加環化生成物に対して、ジエチルエーテル溶液中リチウムナフタレニドとヨウ化メチルを作用させることによりアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格を持つ化合物を立体選択的に合成した。その後、Johnson–Claisen 転位反応やイミノグリシン誘導体を用いたジアステレオ選択的アルドール反応などを含む 22 工程の変換を経て、全ての官能基が保護されたブラシリカルジン A と C のアグリコンに相当する化合物の合成を完了した。筆者が検討したブラシリカルジン類の合成ルートは Diels–Alder 反応を利用して C 環を構築している点を除けば直線型の経路となっており、文献既知の Wieland–Miesher ケトン類縁体からブラシリカルジン A と C のアグリコンに相当する化合物までの工程数は 34、通算収率は 2.5% である。

学位論文審査の要旨

主査	教授	橋本俊一
副査	教授	松田彰
副査	准教授	市川聡
副査	准教授	穴田仁洋

学位論文題名

免疫抑制物質ブラシリカルジン類の全合成研究

本論文は天然物ブラシリカルジン類の全合成研究に関するものである。ブラシリカルジン類は病原性放線菌 *Nocardia brasiliensis* IFM-0406 株から発見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。いずれの化合物も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基づいた強力な免疫抑制作用の他、腫瘍細胞に対する殺細胞活性および抗菌活性を示すことが報告されている。本化合物群はラブダン系列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をもつことが特徴である。これまでに Danishefsky らが ABC 環部の合成研究を、Jung らがブラシリカルジン A と B の二糖ユニットの合成研究を報告しているが、未だ全合成は達成されていない。著者は、ブラシリカルジン類の特異な構造様式と有用な生物活性に着目し、誘導體合成も視野に入れた合成研究に着手した。

ブラシリカルジン類の合成上の課題として、(1) 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、(2) β -メトキシ- α -アミノ酸ユニットの立体選択的構築、(3) 位置および立体選択的なグリコシル化反応の三点が挙げられる。まず著者は、文献既知の光学活性な Wieland-Miescher ケトン類縁体から 11 工程の変換を行い AB 環部となる α -フェニルスルホニル- α,β -エノン を調製し、2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブタジエンとの Diels-Alder 反応を行い C 環部を構築した。次いで、得られた三環性ケトスルホンに対し、エーテル/1,2-ジメトキシエタン混合溶媒中、リチウムナフタレニドを用いて還元的にリチウムエノラート生成させた後、ヨウ化メチルと反応させることにより完璧な立体選択性で目的とするアンチ-シン-アンチ-ペルヒドロフェナントレン骨格を持つ化合物を得た。しかし、Diels-Alder 反応により得られる α -ケトスルホンの安定性および還元的アルキル化反応の再現性に問題があったため、同様の変換が可能な α -シアノ- α,β -エノン を合成し、Diels-Alder 反応と続く還元的アルキル化反応を検討した。Wieland-Miescher ケトン類縁体から調製した α -シア

ノ- α,β -エノンと前述のシロキシジエンとの Diels-Alder 反応は期待通り円滑に進行し、対応する付加環化生成物を 88%の収率で得た。続いて、得られた三環性の α -シアノケトンに対して還元的メチル化を行うと、目的とする三環性ケトンが 67%の収率で得られることを明らかにした。

次に著者は、ブラシリカルジン A および C のアグリコンの合成を検討した。C7 位カルボニル基の除去後、セレノキシド脱離やエノンの還元等 7 工程の変換を行い合成したアリルアルコールに対し、オルトニトロフェノール存在下、145 °C でオルト酢酸トリエチルを用いた Johnson-Claisen 転位を行い C14 位側鎖を導入した。さらに Rubottom 酸化による C2 位水酸基の導入などを行い、ブラシリカルジン類の ABC 環部ほぼ全ての官能基をもつアルデヒドへと導いた。

続いて著者は、ジアステレオ選択的アルドール反応を利用した β -メトキシ- α -アミノ酸ユニットの構築を検討した。先に合成したアルデヒドに対し Solladié-Cavallo らにより開発されたキラルなイミノグリシン誘導体を用いたジアステレオ選択的アルドール反応を適用すると、完璧な立体選択性で望みとするアンチの β -ヒドロキシ- α -アミノ酸エステルが得られた。続いて不斉補助基の除去とアミノ基の保護を行った後に、Seeberger らの条件を用いて水酸基のメチル化を行い β -メトキシ- α -アミノ酸ユニットを短工程かつ立体選択的に構築した。

以上、著者は光学活性な Wieland-Miesher ケトン類縁体から 34 工程の変換を経て、全ての官能基が保護されたブラシリカルジン A と C のアグリコンに相当する化合物の合成を達成した。以上の知見は今後のブラシリカルジン類の全合成および誘導体合成研究に大きく貢献するものと思われる。

従って、審査委員会は黒崎泰伸氏の論文が北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。