

氏 名 のだ なるみ
野田 成美

学 位 の 種 類 博士 (薬科学)

学 位 記 番 号 富医薬博甲第 239 号

学位授与年月日 平成 29 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教 育 部 名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士後期課程
薬科学専攻

学位論文題目 Rh(Ⅱ)触媒 C-H アミノ化-アルキル化を用いるミリオシン類の
全合成研究
(Synthetic studies on myriocin and related natural products
using Rh(Ⅱ)-catalyzed C-H amination followed by
alkylation)

論文審査委員

(主査) 教 授 松谷 裕二

(副査) 教 授 井上 将彦

(副査) 教 授 矢倉 隆之 (指導教員)

論文内容の要旨

スフィンゴ脂質は、真核生物の細胞膜の主要構成成分であり、生物の体内に広く分布している重要な物質である。また、スフィンゴ脂質は細胞内の情報伝達分子として、細胞の分化やアポトーシスなどに深くかかわっていることも明らかとなっている。最近、その構成要素であるスフィンゴシンと類似の構造を持つ天然物が多く発見され、それらが興味深い生物活性を持つことが報告されている。このことから、スフィンゴシン関連化合物は生物学的ならびに化学的観点、さらには創薬の観点から大きく注目されている。

当研究室では、以前よりスフィンゴシン関連化合物の簡便な合成法の開発と、新規医薬品候補化合物の探索に取り組んできた。その一環として、スフィンゴシンの短鎖類縁天然物¹⁾や環状類縁天然物²⁾の全合成を達成した。著者は、スフィンゴシン類縁体の中で構造的によく似た myriocin 類に着目した。Myriocin (**1**), mycestericin D (**2**), sphingofungin E (**3**)は、スフィンゴシンの C2 位の炭素にカルボキシ基が結合した類縁体であり、この四置換不斉炭素を含む連続する不斉中心を有することが構造上の特徴である (Fig. 1)。Myriocin (**1**)は、1972 年、*Myriococcum albomyces*³⁾および *Mycelia sterilia*⁴⁾から単離された。さらに、1994 年に *Isalia sinclairii*⁵⁾から単離された ISP-1 と構造が同一であることが明らかとなり、再び注目を集めた。Mycestericin D (**2**)は、1994 年に *M. sterilia* ATCC 20349⁶⁾から、sphingofungin E (**3**)は、1992 年、*Paecilomyces variotii*⁷⁾よりそれぞれ単離された。**1**および**2**は、免疫抑制作用を有することが明らかとなっており、特に**1**は、シクロスポリン A の 10 倍から 100 倍というきわめて高い免疫抑制作用を示す。また、**1**および**3**は、スフィンゴ脂質生合成における重要な酵素である、セリン-パルミトイル転移酵素阻害活性を有することが明らかとなっている。さらに、**1**および**2**は、側鎖の置換基が異なる類縁体が天然から複数見出されており、それらは生物活性の強さに違いが見られることが報告されている。⁶⁾そのため、**1-3**の側鎖の炭素数や置換基の異なる誘導体を簡便に合成できれば、新規医薬品候補化合物の発見につながると考えられる。そこで著者は、myriocin 類を網羅的に、かつ種々の誘導体も容易に合成可能な手法の開発に着手した。

1. 逆合成解析

1-3は、C4 位、C5 位の置換様式が異なるだけで、構造的に非常によく似ている (Scheme 1)。そのため、前駆体として、連続する不斉中心とビニル末端を持つアミノアルコール **5-7**を設定した。すなわち、**1-3**は、アミノアルコール **5-7**と文献既知のオレフィン **4**⁸⁾とのクロスメタセシス反応により合成できると考えた。X=OH, Y=H のアルケン **5**からは**1**が、X=Y=H のアルケン **6**からは**2**が、X=Y=OH のアルケン **7**からは**3**がそれぞれ合成できる。また、アルキル側鎖を合成終盤に伸長することで、炭素鎖の長さや置換基の異なる様々な側鎖を持つ誘導体合成が容易になると期待できる。そして、**5-7**は共通中間体アルデヒド **8**へのアリル基の導入によって合成することとした。本合成計画では、これらの天然物を共通する中間体から合成するため、myriocin 類の網羅的な合成が可能となる。鍵となる myriocin 類に特徴的な C2 位の四置換不斉炭素は、Du Bois らの報告を参考に、⁹⁾スルファマート **11**の C-H アミノ化続くアルキル化によって構築できると考えた。これまでスルファマートの C-H アミノ化続くアルキル化反応は、三置換炭素構築の例が報告されているのみである。その

ため、この手法を用いた四置換不斉炭素の構築は挑戦的な課題である。そして、**11**は、市販の L-酒石酸ジエチルから導くこととした。

2. Myriocin の全合成

逆合成解析に基づき、はじめに Du Bois らの手法を参考に,⁹⁾ スルファマート **12** の C-H アミノ化続くアルキル化について検討した (Scheme 2)。L-酒石酸ジエチルから 4 工程で導いたスルファマート **12** を、ヨードベンゼンジアセタート存在下、酢酸ロジウムと反応させたところ、立体特異的に C-H アミノ化反応が進行し、オキサチアジナン *N,O*-アセタール **13** が単一の生成物として 84% の収率で得られた。続いて、**13** を塩化亜鉛存在下、ビニルマグネシウムブロミドと反応させると、ビニルオキサチアジナン **14** が単一のジアステレオマーとして、収率 86% で得られた。生成物の立体化学は、**14** を *p*-ブロモベンゾイルエステル **15** へと変換した後、**15** の X 線結晶構造解析により決定した。これは、Rh(II)触媒 C-H アミノ化—アルキル化を四置換不斉炭素構築に応用した初の例である。

目的の四置換不斉炭素構築に成功したので、次に鍵中間体アルデヒド **16** の合成を検討した (Scheme 3)。**14** のヒドロキシ基およびアミノ基をそれぞれ保護した後、**17** をテトラヒドロフラン-0.1 M リン酸緩衝液中で 50 °C で加熱したところ、オキサチアジナン環の開裂が進行したが、予期したアルコール **18'**ではなく、1,2-アセチルシフトが起こったアルコール **18** が主生成物として得られた。副生成物の **18'**は、テトラヒドロフラン-リン酸緩衝液中で加熱することにより、**18** へと変換可能であった。次に、**18** のヒドロキシ基をクロロアセチル基で保護した後、ビニル基のオゾン分解に続く還元的処理を行ったところ、同時にクロロアセチル基の脱保護も進行し、ジオール **19** が得られた。**19** を 3 段階で目的のアルデヒド **16** へと変換した。

次に C4 位にヒドロキシ基を有するアルケン **5** を合成するため、アルデヒド **16** の立体選択的なアリル化について検討した (Scheme 4)。金属、溶媒、添加剤を種々検討した結果、**16** をキレート化剤であるヨウ化マグネシウム存在下、インジウム、アリルブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージドと反応させたところ、立体選択的に目的の 3,4-*syn* のホモアリルアルコール **20** を得ることに成功した。

全立体中心の構築に成功したので、次に **1** への変換を検討した (Scheme 5)。**20** のヒドロキシ基をアセチル基で保護した後、第二世代 Grubbs 触媒存在下、文献既知のアルケン **4** とのクロスメタセシス反応に付して望みのアルケン **21** を得た。**21** の *tert*-ブチルジフェニルシリル基を脱保護した後、得られたアルコールの酸化を行い、カルボン酸 **22** へと変換した。最後に、全体の脱保護を行って、myriocin (**1**) の全合成を達成した。¹⁰⁾

3. Mycestericin D の全合成

逆合成解析に従い、鍵中間体アルデヒド **16** から C4 位にヒドロキシ基を持たないアルケン **6** の合成を検討した (Scheme 6)。まず、**16** を Wittig 反応に付し、 α,β -不飽和エステル **23** を得た。**23** を接触還元が付した後、エステル部分のアルデヒドへの還元、続く Wittig 反応を用いたオレフィン化により、目的のアルケン **24** へと変換した。そして、**1** の合成と同様に、**4** とのクロスメタセシス反応により側鎖を伸長して、mycestericin D (**2**) の全合成を達成した。¹¹⁾

4. Sphingofungin E の全合成

逆合成解析に従い、3,4,5-*syn* トリオールを有するアルケン **7** の合成を検討した (Scheme 7)。鍵中間体アルデヒド **16** から導いた α,β -不飽和エステル **23** を *N*-メチルモルホリン存在下、四酸化オスmium (OsO₄)と反応させたところ、3,4-*anti* ジオール **26** が高収率、高立体選択的に得られたが、目的の 3,4-*syn* 体は全く得られなかった。そこで、種々条件を検討した結果、**23** から導いたアリルアルコール **27** を *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン存在下、OsO₄と反応させた時にジアステレオ選択性が 1 : 1.3 まで向上し、目的の 3,4-*syn* ジオール **28** を得ることができた。次に、**28** を目的のアルケン **29** へと変換した。そして、**1** の合成と同様に、**4** とのクロスメタセシス反応に付し、側鎖の伸長を行って、sphingofungin E (**3**)の全合成を達成した。一方、3,4-*anti* ジオール **26** からは、**3** の合成と同様の手法により、4,5-di-*epi*-sphingofungin E (**3'**)を合成した。

結論

著者は、市販の L-酒石酸ジエチルから導いたスルファマート **12** の Rh(II)触媒 C-H アミノ化続くアルキル化によって、myriocin 類に特徴的な C2 位の四置換不斉炭素の立体選択的な構築に成功した。また、得られたビニルオキサチアジナン **14** のビニル基のヒドロキシ基への変換を経て、共通中間体であるアルデヒド **16** を合成した。そして、**16** へのアリル基の導入、続くオレフィン **4** とのクロスメタセシス反応を用いた側鎖の伸長により、myriocin (**1**)、mycestericin D (**2**)、sphingofungin E (**3**)の全合成を達成し、myriocin 類を網羅的に合成するための手法を確立した。本合成法では、側鎖の導入を合成の終盤で実施することから、様々なアルキル側鎖を持つ誘導体合成にきわめて有用である。

References

- 1) (a)Yakura T., Yoshimoto Y., Ishida C., Mabuchi S., *Synlett*, 930-932 (2006); (b) Yakura T., Yoshimoto Y., Ishida C., Mabuchi S., *Tetrahedron*, **63**, 4429-4438 (2007).
- 2) (a) Yakura T., Sato S., Yoshimoto Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1284-1286 (2007); (b) Fujiwara T., Liu B., Niu W., Hashimoto K., Nambu H., Yakura T., *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 179-188 (2016); (c) Liu B., Hashimoto K., Nambu H., Fujiwara T., Yakura T., *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 366-370 (2016).
- 3) Kluepfel D., Bagli J., Baker H., Charest. M.-P., Kudelski A., Sehgal S. N., Vézina C., *J. Antibiot.*, **25**, 109-115 (1972).
- 4) Aragazzini F., Manachini P. L., Craveri R., Rindone B., Scolastico C., *Tetrahedron*, **28**, 5493-5498 (1972).
- 5) Fujita T., Inoue K., Yamamoto S., Ikumoto T., Sasaki S., Toyama R., Chiba K., Hoshino Y., Okumoto T., *J. Antibiot.*, **47**, 208-215 (1994).
- 6) (a) Sasaki S., Hashimoto R., Kiuchi M., Inoue K., Ikumoto T., Hirose R., Chiba K., Hoshino Y., Okumoto T., Fujita T., *J. Antibiot.*, **47**, 420-433 (1994); (b) Fujita T., Hamamichi N., Kiuchi M., Matsuzaka T., Kitao Y., Inoue K., Hirose R., Yoneta M., Sasaki S., Chiba K., *J. Antibiot.*, **49**, 846-853 (1996).
- 7) Horn W. S., Smith J. L., Bills G. F., Raghoobar S. L., Helms G. L., Kurtz M. B., Marrinan J. A., Frommer B. R., Thornton R. A., Mandala S. M., *J. Antibiot.*, **45**, 1692-1696 (1992).
- 8) Hayes C. J., Bradley D. M., Thomson N. M., *J. Org. Chem.* **71**, 2661-2665 (2006).
- 9) (a) Fleming J. J., Fiori K. W., Du Bois J., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2028-2029 (2003); (b) Fleming J. J., Du Bois J., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3926-3927 (2006); (c) Fleming J. J., McReynolds M. D., Du Bois J., *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 9964-9975 (2007).
- 10) Nambu H., Noda N., Niu W., Fujiwara T., Yakura T., *Asian J. Org. Chem.* **4**, 1246-1249 (2015).
- 11) Noda N., Nambu H., Ubukata K., Fujiwara T., Tsuge K., Yakura T., *Tetrahedron*, **73**, 868-878(2017)

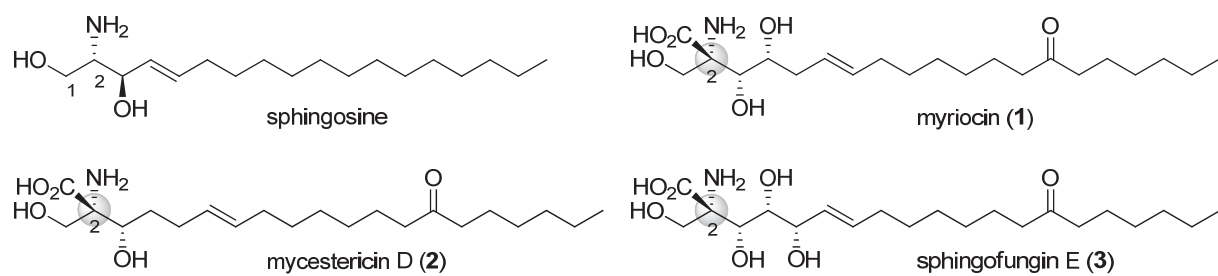
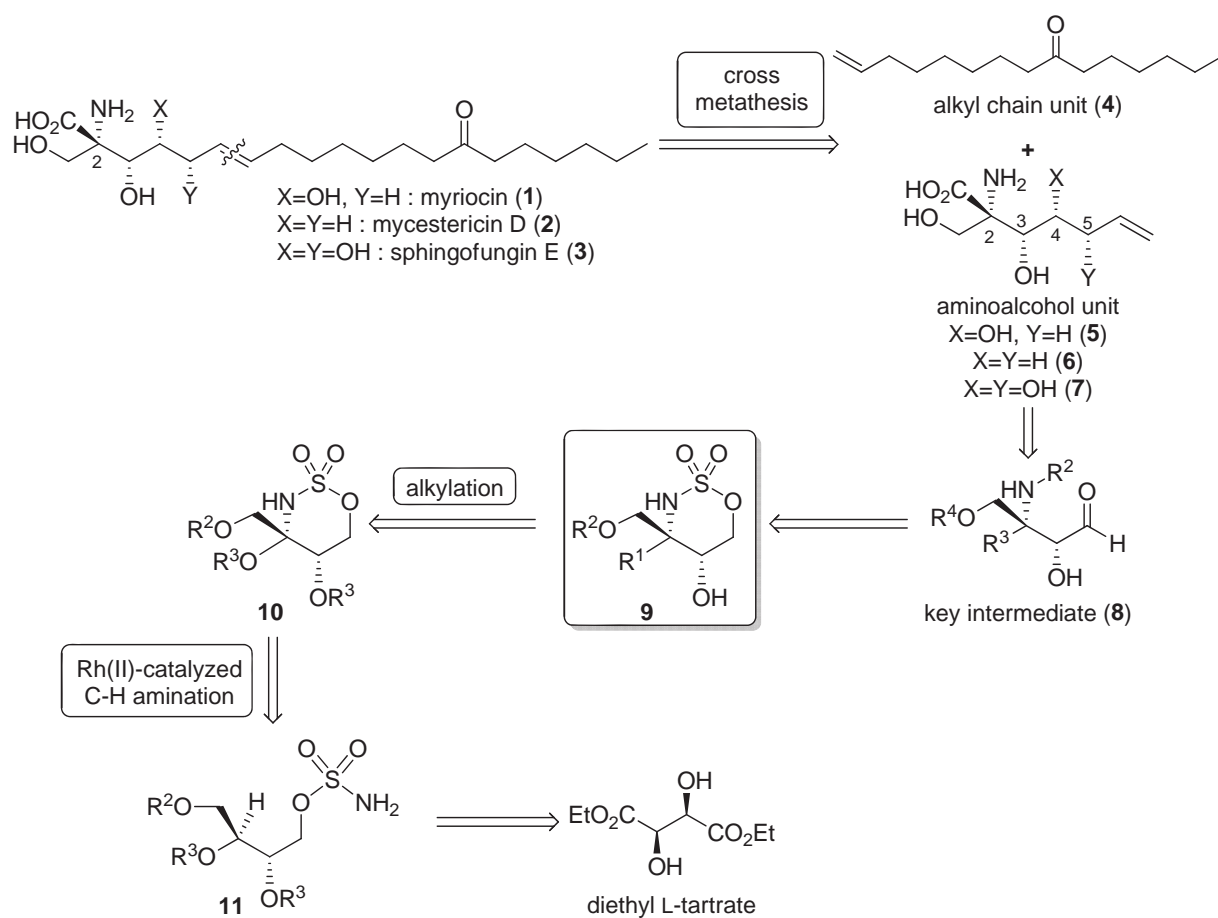
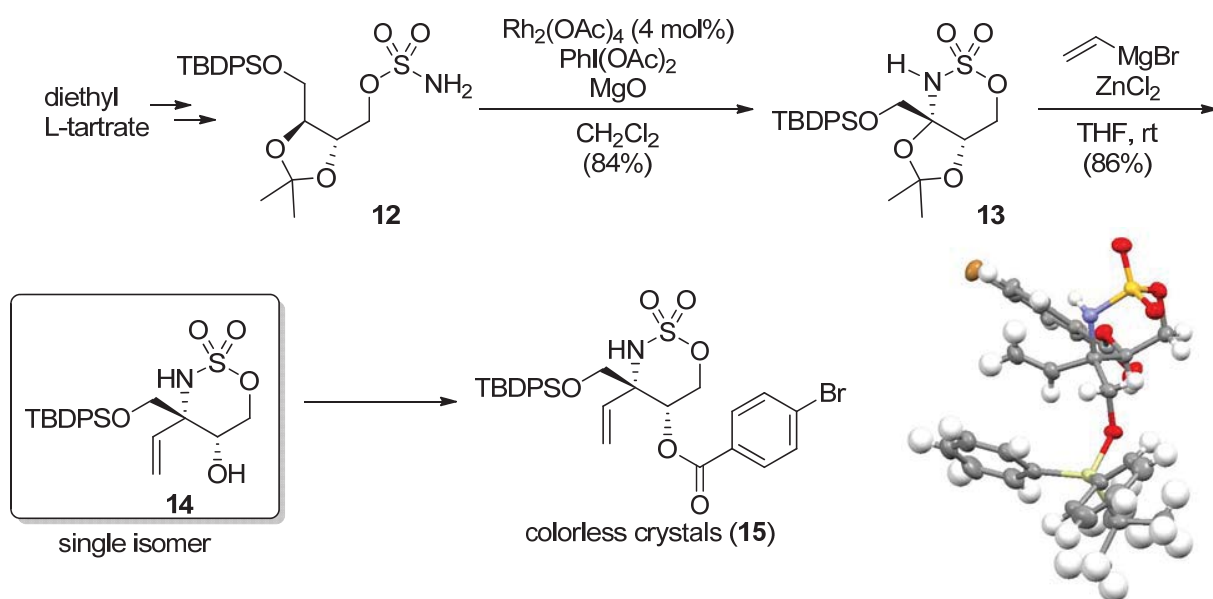


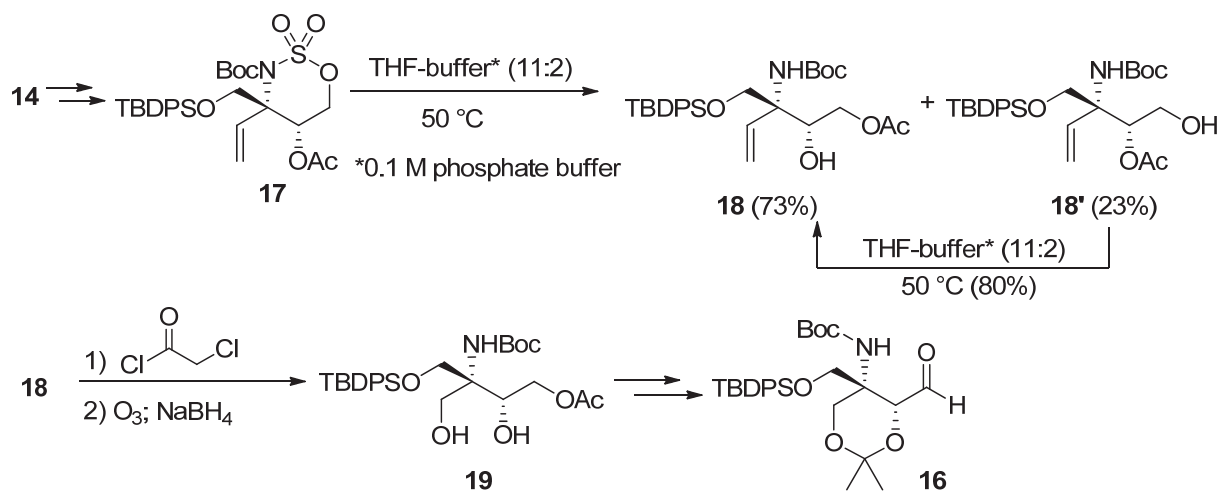
Fig. 1



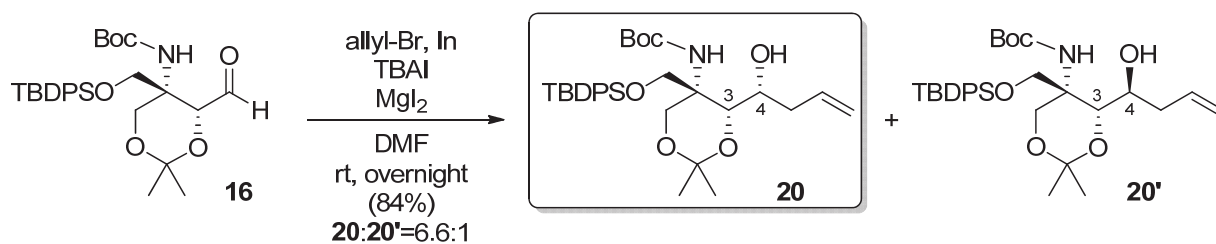
Scheme 1



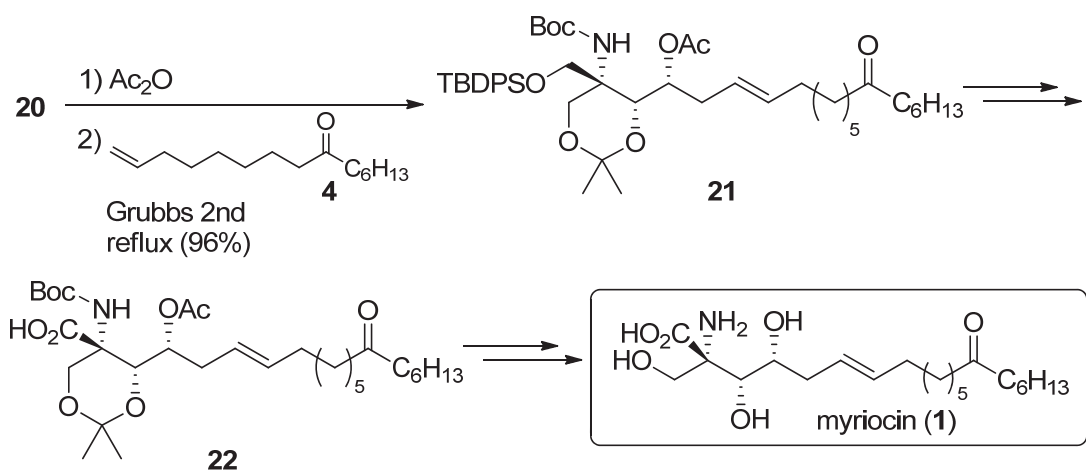
Scheme 2



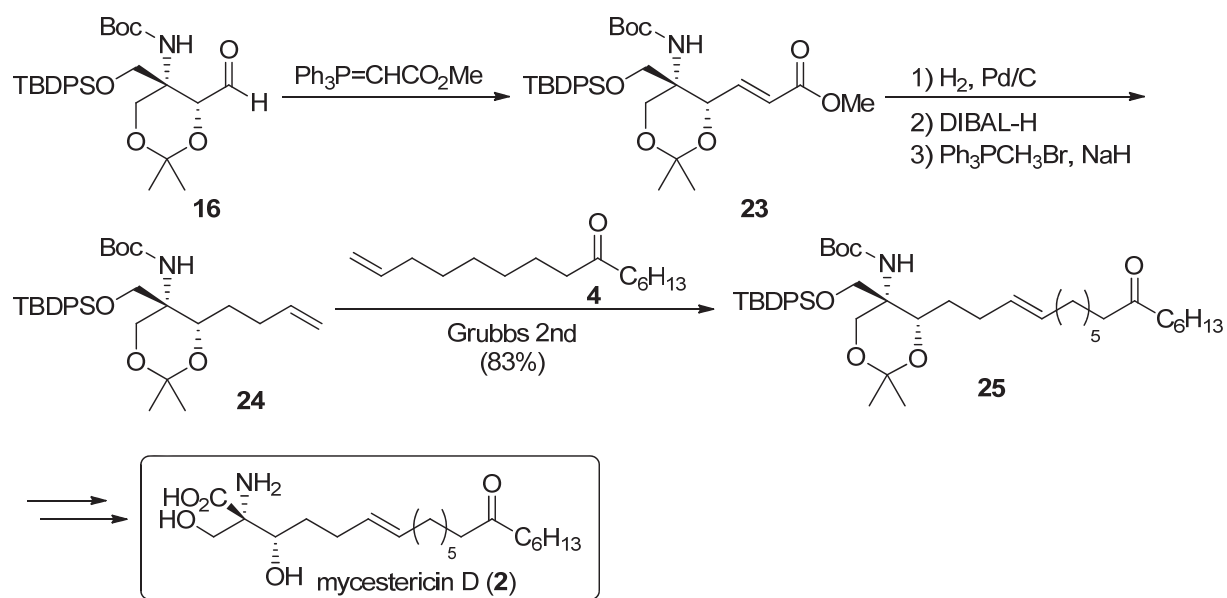
Scheme 3



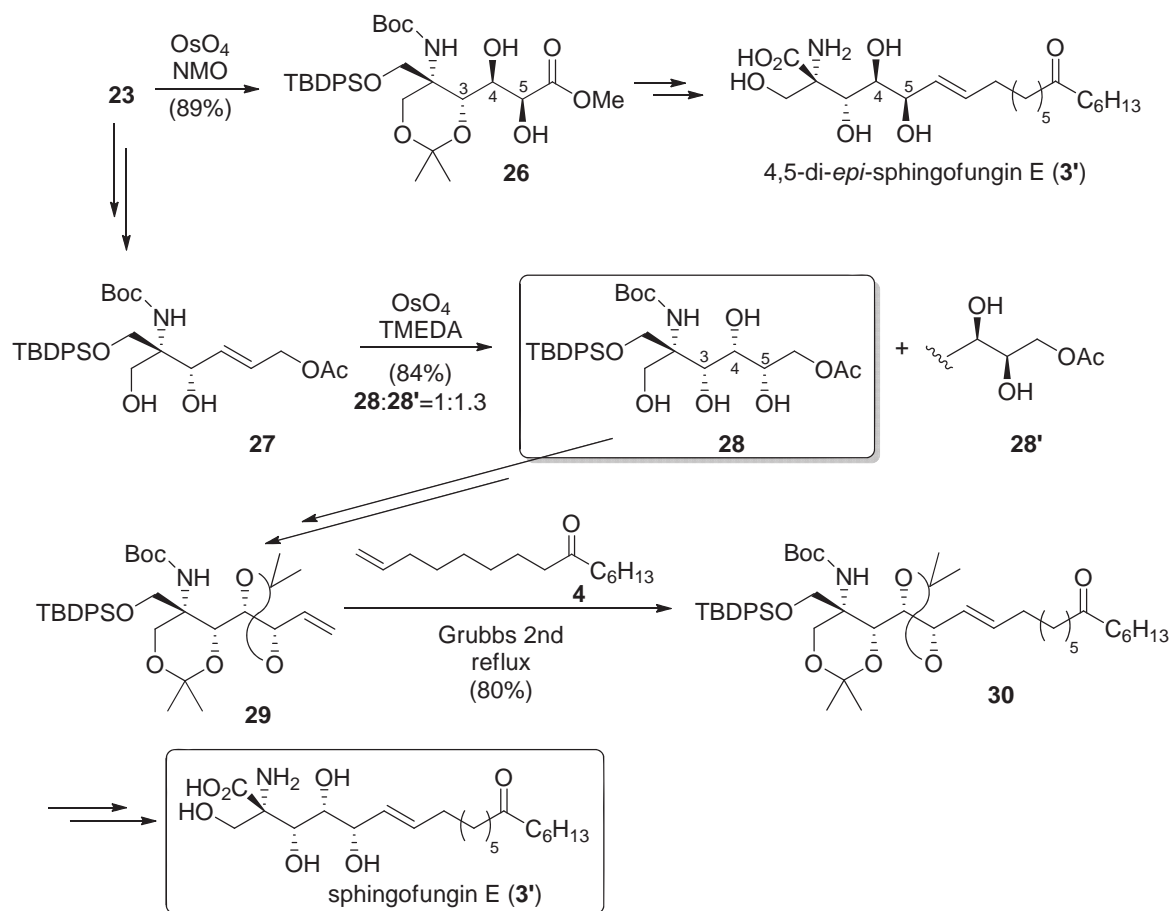
Scheme 4



Scheme 5



Scheme 6



Scheme 7