

学位論文 博士（工学）

抗生物質インセドニンの全合成研究

2011 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

大谷 鷹士

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	大谷 鷹士
主 論 文 題 目： 抗生物質インセドニンの全合成研究				
(内容の要旨) インセドニン(1)は、放線菌から単離・構造決定された新規 24 員環抗生物質である。 1 は、アポトーシス抑制タンパクである Bcl-xL を既存の阻害剤とは異なるメカニズムで阻害することが報告されており、創薬シーズとしてのみならず、新たなプローブ分子としても期待されている。一方、 1 はポリエン骨格を有する不飽和度の高いアグリコン部に、高度にデオキシ化された二つのアミノ糖が β -結合により配糖化した特異な構造的特徴を有しており、合成化学的にも興味深い化合物である。本論文では、特異な構造および顕著な生理活性を有する 1 の全合成研究について記述した。 序論では、 1 の興味深い構造や生理活性について言及すると共に、 1 の構造的な特徴であるポリエン骨格とデオキシオリゴ糖鎖の合成法について、過去に報告された天然物合成を例に概説し、本研究の目的と位置づけを示した。 本論第 1 章では、 1 の構造的な特徴から考えられる合成上の課題と、それを踏まえて立案した合成戦略について記述した。 第 2 章では、 1 の C1-C13 位に相当するペンタエンセグメント 2 の合成について記述した。すなわち、 1 の C10 と C11 位に相当する二連続不斉中心を、Sharpless 不斉エポキシ化反応を鍵反応として構築し、Wittig 型オレフィン化反応による増炭、および光学分割剤 CPF を用いた光学分割を経て 2 の合成を達成した。さらに、Evans アルドール反応を鍵反応とする改良合成経路を検討し、 2 のより効果的な合成を達成した。 第 3 章では、 1 の C14-C23 位に相当するテトラエンセグメント 3 の合成について記述した。すなわち、 1 の C23 位に相当する不斉中心を、L-リンゴ酸の不斉炭素を利用して構築し、さらに、C14-C18 位に相当するアルデヒドと C19-C23 位に相当するホスホニウム塩との Wittig 反応を鍵反応とする収束型の合成経路によって 3 の合成を達成した。 第 4 章では、 1 のアグリコンであるインセドナム(4)の全合成について記述した。すなわち、 2 と 3 を Stille カップリング反応によって連結し、縮合剤 DMT-MM を用いたマクロラクタム化を行うことで、 4 の初の全合成を達成した。さらに、別ルートとして、閉環メタセシスを鍵反応とする 4 の全合成についても検討し、Grela 触媒を用いた閉環メタセシスによりこれを達成した。 第 5 章では、 1 の二糖鎖セグメントの合成と、モデルアグリコンを用いたグリコシル化反応について記述した。すなわち、二糖鎖セグメントは、遠隔基関与を利用した β -立体選択的グリコシル化反応を鍵反応として合成した。さらに、脱離基として、トリクロロアセトイミデート基および α -ヘキシニルベンゾエート基を有する二糖鎖セグメント 5 および 6 を調製し、モデルアグリコンとのグリコシル化反応を検討した結果、 6 がモデルアグリコンと速やかに反応し、良好な収率かつ高い立体選択性で、望む β -配糖体が得られることを見出した。 第 6 章では、本研究を総括し、今後の展望について記述した。				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School Fundamental Science and Technology	Student Identification Number 80945051	SURNAME, First name OHTANI, Takashi
Title Synthetic Studies of a Novel Antibiotic, Incednine		
Abstract <p>Incednine (1) was isolated from <i>Streptomyses</i> sp. 1 exhibited significant inhibitory activity against the anti-apoptotic oncoproteins Bcl-xL, with a mode of action different from those of other inhibitors. Therefore, 1 is now expected to be not only a compound in the development of novel antitumor drugs but also a useful tool for the further study of Bcl-xL functions. Structurally, 1 contains several unique features: an α-methoxy-α,β-unsaturated amide moiety, two independent polyene systems embedded in the 24-membered macrolactam ring, and a disaccharide domain comprising two unusual deoxyamino sugars attached by β-glycosidic bonds. Because of its important biological activity and novel molecular architecture, 1 has been a prime target for chemical synthesis. In this thesis, synthetic studies of a novel antibiotic, incednine (1) are described.</p> <p>First, the pentaene segment 2 corresponding to C1-C13 of 1 was synthesized. The C10 and C11 stereocenters were created by Sharpless asymmetric epoxidation, and the polyene structure was constructed by Wittig type olefinations. The use of the chiral resolving reagent CPF for optical resolution provided enantiomerically pure 2. Furthermore, the improved synthetic approach to the pentaene segment 2 utilizing the Evans aldol reaction as a key step was also developed.</p> <p>On the other hand, the tetraene segment 3 corresponding to C14-C23 of 1 was prepared from L-malic acid. The C23 amino functionality was introduced by Mitsunobu reaction using phthalimide, and the formation of the tetraene structure was accomplished by Wittig reaction between C14-C18 aldehyde and C19-C23 phosphonium salt.</p> <p>Next, the first total synthesis of incednam (4), the aglycon of 1, was achieved by Stille coupling reaction of 2 and 3, and subsequent macrolactamization using DMT-MM. As the 2nd generation synthesis, 4 was also synthesized via the construction of the 24-membered macrolactam by ring closing metathesis (RCM) using Grela catalyst.</p> <p>Finally, the disaccharide domain of 1 was synthesized. The construction of <i>N</i>-monodemethyl β-D-forosaminide bond was accomplished by remote participation-assisted glycosylation. After the resulting disaccharide was converted into the corresponding glycosyl imidate 5 and glycosyl <i>o</i>-hexenylbenzoate 6, the glycosylations with several model aglycons were examined. As a result, the glycosyl donor 6 was found to be an efficient intermediate for the total synthesis of 1.</p>		