

# 抗生物質ラクトナマイシン類の全合成

平成 25 年度

安達 智史

# 主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	安達 智史
主 論 文 題 目 :				
抗生物質ラクトナマイシン類の全合成				
(内容の要旨)				
<p>本研究は抗生物質ラクトナマイシン類の全合成に関するものである。ラクトナマイシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌に対する強力な抗菌活性、および各種腫瘍細胞に対して細胞毒性を示す。またその構造は、A~Fの特異な6環性アグリコン部分の第3級水酸基にL-ロジノースが結合しており、非常にユニークな化合物である。一方、ラクトナマイシンZはジギトキソースが結合した糖類縁体であり、ラクトナマイシンに比べると微弱な抗菌活性しか示さないことが報告されている。</p> <p>ラクトナマイシン類の合成に先立ち、まず最も複雑で高度に酸素官能基化されたEF縮環部分の効率的な構築法の確立をめざし、ラセミ体のモデルBCDEFアグリコンの合成を行った。数工程で合成した(±)-3-ethynyl-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)-1,4-anthraquinoneから、オキシパラデーションに続くメトキシカルボニル化にてE環を構築した後、立体選択的なメタノールの付加とラクトン化でF環の構築を行うことで、モデルBCDEFアグリコンを合成することができた。なお、メタノールの付加は不可逆的であり、EF環は強酸性条件において安定であることが分かった。さらにモデルBCDEFアグリコンを、(2<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-5-((<i>tert</i>-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl acetateを用いて配糖化し、最後に保護基を除去することで、ラクトナマイシンモデル化合物へ誘導することができた。</p> <p>一般にイソインドリノンを含む化合物は、非常に空気酸化を受けやすいことと、溶解性が著しく低いことが知られていたため、ラクトナマイシン類に含まれるイソインドリノン部分の5員環ラクタム(A環)構築を合成終盤に行う経路での全合成を目指すことにした。そこで合成終盤でも用いることができるA環の構築法として、Bischler-Napieralski反応を5員環ラクタム合成に初めて応用した。この反応は、カルバメートのアルコキシ基をメチル基からイソプロピル基へと変更することで、温和な条件下、高収率でイソインドリノンを合成できることが分かった。また、本反応機構について詳細に調査し、カルバモイルカチオンが中間体であることを明らかにした。</p> <p>これらの知見を踏まえてラクトナマイシンの全合成に着手した。まずA環構築のための足掛かりを有する8-(<i>N</i>-isopropoxycarbonyl-<i>N</i>-methyl)aminomethyl-5-methoxyhomophthalic anhydrideを数工程にて合成し、これより発生させたジエンと、<i>tert</i>-butyldiphenylsilyl基でアルキン末端を保護した3-((<i>tert</i>-butyldiphenylsilyl)ethynyl)-5-chloro-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-benzoquinoneとの環化付加、続くジヒドロキシ化とパラジウム触媒を用いたオキシパラデーションなどにより5環性化合物を合成した。このイソプロピルカルバメートに対してBischler-Napieralski型環化反応を行ったところ、高収率でA環を構築することができ、ラセミ体でラクトナマイシノン合成することができた。得られたラクトナマイシノンに対して(2<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-6-methyl-5-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl acetateを反応させることで配糖体を得ることができ、最後に全ての保護基を除去して、ラクトナマイシンの全合成を達成した。一方、ラクトナマイシンZの全合成に向けて、一旦立体障害の小さい(6<i>S</i>)-6-methyl-3,6-dihydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl 2-methoxyacetateを配糖化した後、この二重結合部分をジヒドロキシ化することでラクトナマイシンZの全合成を達成することができた。またラクトナマイシン類を加水分解して、それぞれのアグリコンを比較することによって、不明であったラクトナマイシンZの絶対立体配置を決定することができた。</p>				

## SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School  Keio University	Student Identification Number	SURNAME, First name  ADACHI, Satoshi
Title  Total Syntheses of Antibiotic Lactonamycins		
<p><b>Abstract</b></p> <p>The total syntheses of lactonamycins are described. Lactonamycin shows potent antimicrobial activities against Gram-positive bacteria including MRSA and VRE, as well as cytotoxicity against various tumor cell lines. Lactonamycin consists of a unique hexacyclic core structure (A-F rings) whose tertiary alcohol is connected to L-rhodinose. Lactonamycin Z, which is less potent against Gram-positive bacteria, is a sugar analogue of lactonamycin; glycosylated by digitoxose instead of rhodinose.</p> <p>First, aiming at the construction of the densely oxygenated EF-ring system, the racemic model BCDEF aglycon was synthesized. Starting from a (<math>\pm</math>)-3-ethynyl-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)-1,4-anthraquinone, a palladium-catalyzed cyclization-methoxycarbonylation, a stereoselective methanol addition, and a lactonization realized the synthesis of the model BCDEF aglycon. It was found that the methanol addition was irreversible under the reaction conditions and the EF-ring was stable under the strong acidic conditions. The glycosylation of this model aglycon with (2<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-5-((<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl acetate afforded the lactonamycin model glycoside.</p> <p>Based on the above results, a synthetic route with a late-stage A-ring (5-membered lactam) formation for lactonamycins syntheses was adopted, because isoindolinones, in general, tend to be oxidized under basic conditions and have a solubility problem. As a method of A-ring formation, the Bischler–Napieralski–type reaction was selected. The dramatic improvement of this reaction was secured when an alkoxy moiety of carbamates was changed from the methyl to isopropyl group. Further investigation revealed a new reaction mechanism involving a carbamoyl cation intermediate.</p> <p>In a similar way to the synthesis of the model BCDEF aglycon, a new BCDEF intermediate, having an A-ring foothold, was synthesized via a cycloaddition reaction between the diene derived from 8-(<i>N</i>-isopropoxycarbonyl-<i>N</i>-methyl)aminomethyl-5-methoxyhomophthalic anhydride and 3-((<i>tert</i>-butyldiphenylsilyl)ethynyl)-5-chloro-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-benzoquinone. The Bischler–Napieralski–type cyclization of this intermediate afforded lactonamycinone in high yield. The final glycosylation of lactonamycinone with (2<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-6-methyl-5-((triethylsilyloxy)tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl acetate afforded lactonamycin after deprotection. Toward the total synthesis of lactonamycin Z, (6<i>S</i>)-6-methyl-3,6-dihydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl 2-methoxyacetate was introduced into lactonamycinone and the resulting glycoside was subjected to dihydroxylation, giving lactonamycin Z. The absolute configuration of lactonamycin Z was also revealed by comparison of lactonamycinones obtained by hydrolysis of the lactonamycins.</p>		