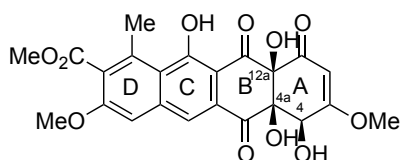


論文 / 著書情報
Article / Book Information

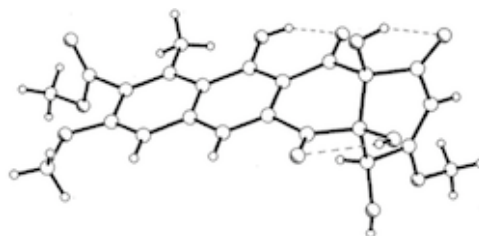
題目(和文)	抗生物質テトラセノマイシンCの全合成研究
Title(English)	
著者(和文)	橋本善光
Author(English)	Yoshimitsu Hashimoto
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9387号, 授与年月日:2014年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,江口 正,藤本 善徳,草間 博之
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9387号, Conferred date:2014/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

本博士研究では、テトラセノマイシン C (1) の全合成研究を行った。テトラセノマイシン C (1) は、1979 年に Zeeck らによって *Streptomyces glaucescens* の二次代謝産物として単離された抗生物質である。また、1992 年、1 および誘導体の X 線結晶構造解析によりその構造が確定し、絶対立体配置も決定されている。このものは L1210 白血病細胞に対する強力な増殖阻害活性を示すほか、グラム陽性菌、特に放線菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する。

テトラセノマイシン C (1) の構造的特徴を挙げると、(1) 部分的に脱芳香化された四環性骨格、(2) 高度に酸化された A 環、(3) 核間 *cis*-ジオール構造、の 3 つが特筆される。また、本化合物が有する 3 つの不斉中心は核間位を含む C4、4a、12a 位に連続している。このような構造を効率的に、かつ立体化学を含めた形で構築することが合成上の課題であった。

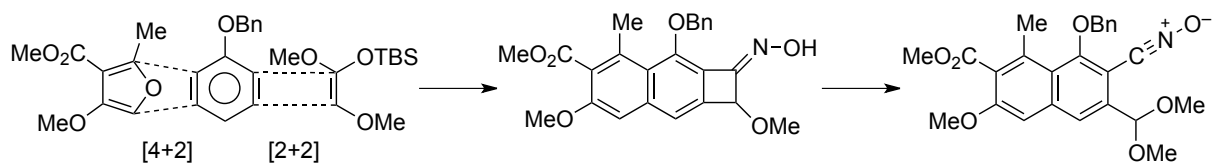


tetracenomycin C (1)

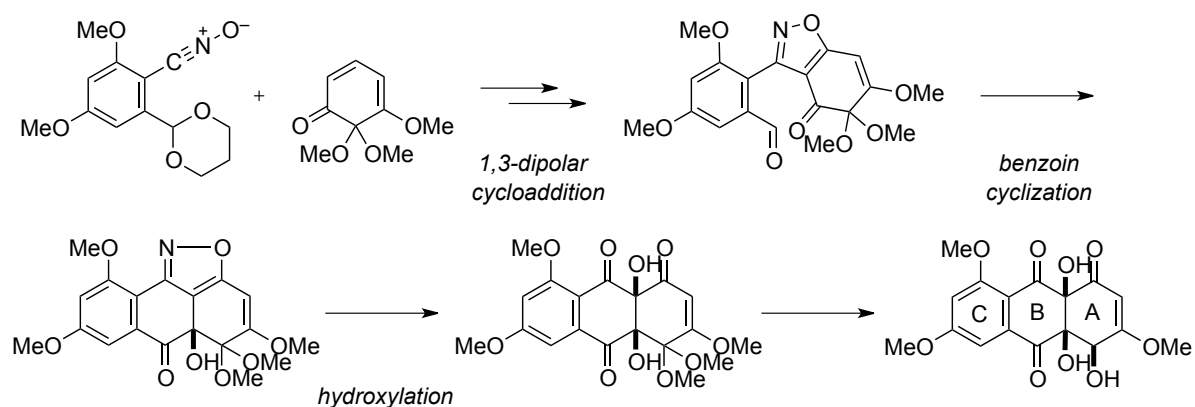


X-ray structure of 1

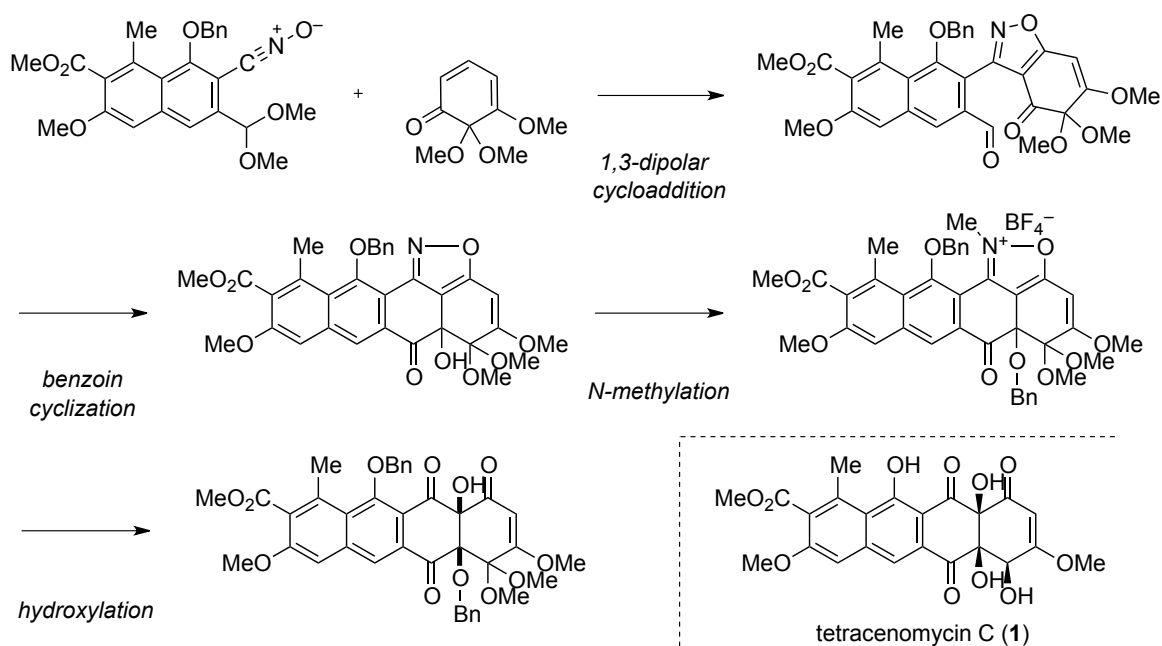
第 1 章ではテトラセノマイシン C の全合成研究について述べた。まず、ナフトニトリルオキシドの合成について述べた。すなわち、1,4-ベンズジインとケテンシリルアセタールならびにフランとの連続付加環化反応を活用した骨格構築と、ナフトシクロブテノンオキシムの酸化的環開裂を鍵反応として、標的化合物の CD 環に相当するナフトニトリルオキシドを迅速に合成することに成功した。



次に、標的化合物の ABC 環に相当する三環性モデル化合物の合成について述べた。すなわち、ニトリルオキシドと *o*-キノンモノアセタールとの 1,3-双極子付加環化反応と、ベンゾイン環化反応とを活用し、三環性骨格を構築した後、イソオキサゾール環の酸化を経て核間 *cis*-ジオール構造を形成した。さらに、数工程の変換を経て、三環性モデル化合物の合成に成功し、標的化合物の 3 連続不斉中心構築に関する知見を得た。

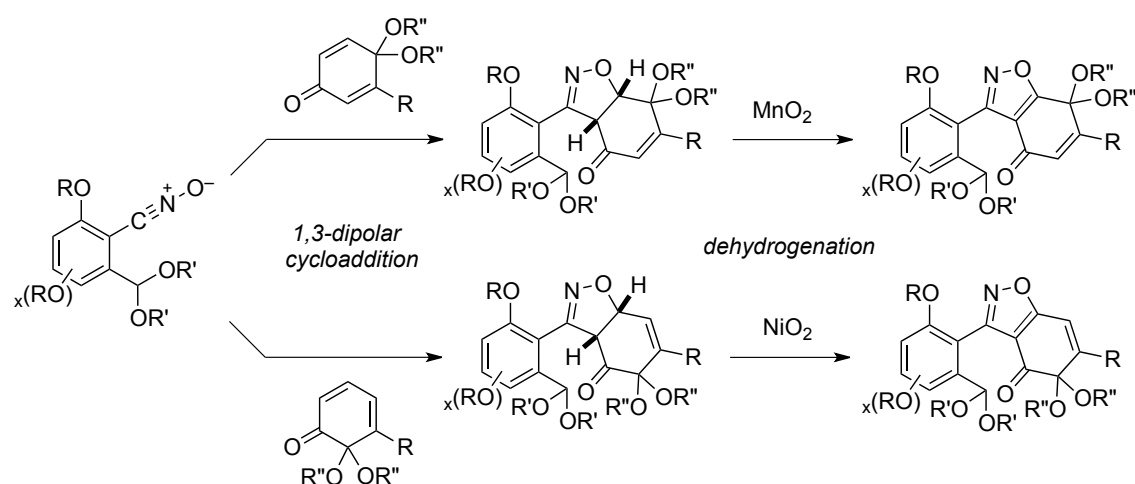


最後に、モデル化合物の合成で得られた知見を活かし、テトラセノマイシン C の全合成達成を目指した。すなわち、それぞれ、CD 環および A 環に相当するナフトニトリルオキシドと *o*-キノンモノアセタールとを 1,3-双極子付加環化反応によって連結した。その後、種々の変換の後、ベンゾイン環化反応によって残る B 環を形成し、標的化合物の四環性骨格を構築した。さらに、イソオキサゾール環の酸化を経て、核間位に水酸基を導入することに成功した。



第2章では、1,3-双極子付加環化反応を基盤とする多官能性イソオキサゾール誘導体の合成法について述べた。

置換基を異にする種々のベンゾニトリルオキシドと、*p*-または *o*-キノンモノアセタールとの1,3-双極子付加環化反応によって、イソオキサゾリンとした後、酸化マンガニンもしくは過酸化ニッケルによる脱水素反応によって、高度に官能基化されたイソオキサゾール誘導体を合成することができた。



これらの多官能性イソオキサゾール誘導体は、様々な芳香族ポリケチドの合成中間体として有用であり、実際にこれらを鍵中間体として活用することにより、セラガキノン A の不斉全合成を達成している。また、本手法を活用して、テトラセノマイシン C の合成研究を行った。この詳細については、第一章に述べた。

