

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	多環性ポリケチド化合物の立体選択的合成に関する研究：テトラセノマイシン類およびラクトナマイシン
Title(English)	
著者(和文)	佐藤翔吾
Author(English)	Shogo Sato
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10724号, 授与年月日:2018年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,岩澤 伸治,後藤 敬,工藤 史貴
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10724号, Conferred date:2018/3/26, 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

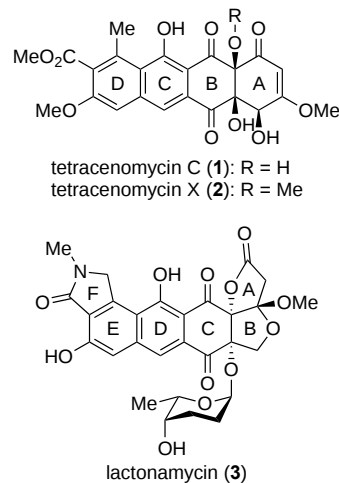
多環性ポリケチド化合物の立体選択的合成に関する研究：

テトラセノマイシン類およびラクトナマイシン

佐藤翔吾（指導教員 鈴木啓介・大森 建）

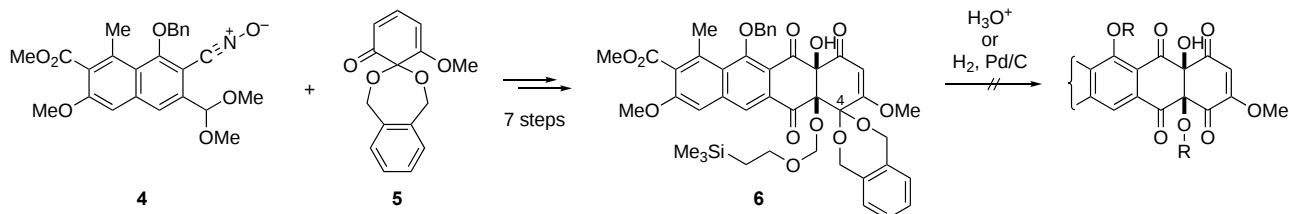
1. 研究背景

テトラセノマイシン C (1)、X (2)、およびラクトナマイシン (3) は、放線菌の二次代謝物として単離、構造決定された芳香族ポリケチド化合物である。これらの化合物に共通する構造的特徴として、(1) 高度に官能基化された多環性骨格、ならびに (2) 核間位の *cis*-ジオール構造、がある。また、1、2 は L1210 白血病細胞に対する強力な増殖阻害活性を、3 は多剤耐性菌に対する抗菌活性を示す。これらは合成標的として注目を集めてきたが、立体選択的合成は未報告であった。この背景の下、本博士研究に着手した。

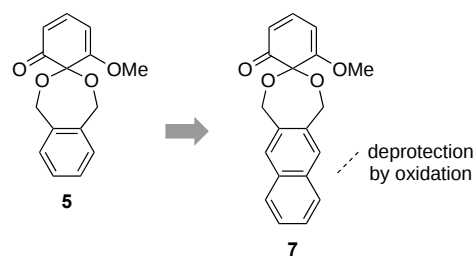


2. テトラセノマイシン類の不斉全合成

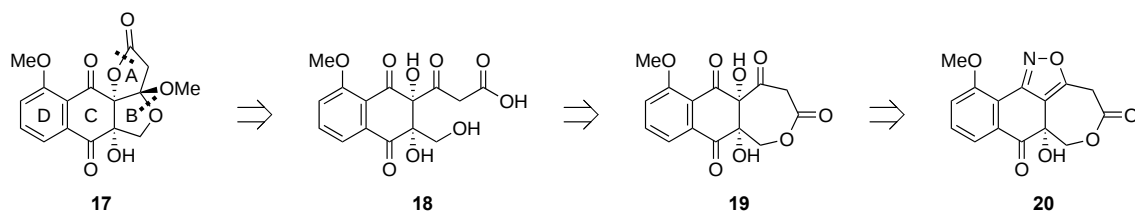
演者は先に、鍵中間体であるナフトニトリルオキシド 4 と *o*-キノンモノアセタール 5 とを用い、テトラセノマイシン類の四環性骨格と核間 *cis*-ジオール構造とを有する化合物 6 の合成に成功している。しかし、C4 位のキシリデンアセタールは、酸加水分解および加水素分解のいずれの条件においてもケトンへと変換できなかった。



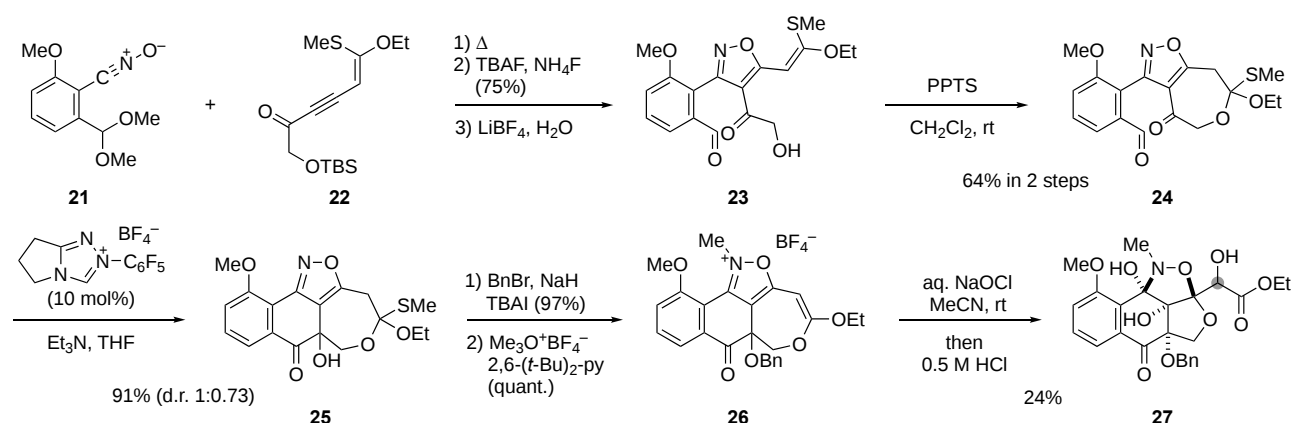
そこで、C4 位カルボニル基の保護基を再検討することにした。演者は、5 のキシリデンアセタールの芳香環部位をナフトレン環に変更すれば、酸化的に除去できるものと期待し、2,3-ジメチルナフトレン- α,α' -ジイル (DMN) アセタールを有する *o*-キノンモノアセタール 7 を新たに合成した。



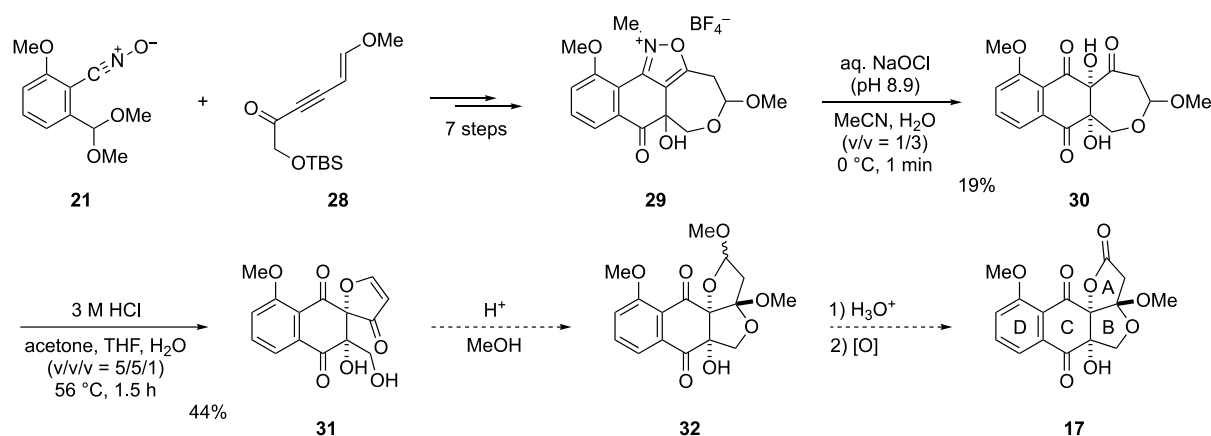
続いて、この 7 と、ナフトニトリルオキシド 4 との 1,3-双極付加環化反応を含む 3 工程の変換により、ケトアルデヒド 8 を得た。このものに対してトリアゾリウム塩 9a を触媒とするベンゾイン環化反応を行い、ケトール 10 を高収率で得た。さらに、Rovis らが報告した光学活性トリアゾリウム塩 9b を用いたところ、高エナンチオ選択的に環化反応が進行し、ケトール 10 を単一エナンチオマーとして得ることができた。



まず、ニトリルオキシド **21** とイノン **22** との 1,3-双極付加環化を含む 3 工程により、イソオキサゾール **23** を合成した。この **23** に対して PPTS を作用させると、環化反応が速やかに進行し、オルトエステル **24** が良好な収率で得られた。続いて、**24** に対してベンゾイン環化を行いケトール **25** とした後、この **25** に対し、塩基性条件下、ベンジルブロミドを作用させたところ、水酸基のベンジル化とともにメチルチオ基の脱離が進行した。続いて、*N*-メチル化によって得られたイソオキサゾリウム塩 **26** に対し、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を作用させたが、イソオキサゾリウム環に共役したケテンアセタール部分の影響で過剰に酸化反応が進行し、エステルの α 位に余分に水酸基を有するトリオール **27** が得られた。



そこで、上述の副反応を抑制するため、酸化を下げたイノン **28** を用いて検討を行った。すなわち、合成したイソオキサゾリウム塩 **29** に対して同様の酸化反応を行ったところ、目的の *cis*-ジオール **30** を得ることができた。この **30** に対し、塩酸を作用させると、環状アセタールが加水分解され、ブテノリド **31** が得られた。今後、この **31** からモデル化合物 **17** の合成が可能となる。



【報文目録】” First Total Syntheses of Tetracenomycins C and X” S. Sato, K. Sakata, Y. Hashimoto, H. Takikawa, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12608. (他 2 件)