

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, 学位の種類: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)	論文要旨
Type(English)	Summary

(博士課程)  
Doctoral Program

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻:	化学	専攻	申請学位(専攻分野):	博士	(理学)
Department of			Academic Degree Requested	Doctor of	
学生氏名:	橋本 善光		指導教員(主):	鈴木 啓介 教授	
Student's Name			Academic Advisor(main)		
			指導教員(副):	大森 建 准教授	
			Academic Advisor(sub)		

### 要旨(和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「抗生物質テトラセノマイシン C の全合成研究」と題し、第 1 章「テトラセノマイシン C の全合成研究」、第 2 章「ベンゾニトリルオキシドを活用した多環性イソオキサゾール誘導体の合成」について述べた。

第一章では、テトラセノマイシン C を標的とした合成研究について述べた。標的化合物としたテトラセノマイシン C は、1979 年に Zeek らによって *Streptomyces glaucescens* の二次代謝産物として単離、構造決定された抗生物質である。このものは、ヒト白血病細胞に対する強力な増殖阻害活性を示し、グラム陽性菌、特に放線菌に対して幅広い抗菌活性を有している。また、類縁体も同様に優れた生理活性を示すことから、構造活性相関研究も盛んに行われている。しかし、こうした薬化学的研究が行われてはいるものの、半合成を主とするアナログの供給法では、構造改変できる部位に制限があるため、全合成を契機とする発展が待たれている。このような状況に鑑み、テトラセノマイシン類の効率的合成法を開発すべく全合成研究に着手した。

テトラセノマイシン C は、部分的に脱芳香化された四環性骨格に、高度に酸化された A 環が存在し、核間 *cis*-ジオール構造を含む 3 つの連続する不斉中心を有している。合成的観点からは、(1) 多数の官能基を有する直線型四環性骨格の構築、(2) 核間 *cis*-ジオールの構築などが課題であった。本標的化合物の合成には、当研究室で開発した多環性骨格の構築法および核間水酸基の導入法を活用し、逆合成解析を行い、CD 環に相当するナフトニトリルオキシドと、A 環にあたるエノンが合成素子として浮かび上がった。

まず、1,4-ベンズジイン合成等価体を活用したナフトニトリルオキシドの合成に関して述べた。すなわち、1,4-ベンズジイン等価体を基質とし、ケテンシリルアセタールとの [2+2]、フランとの [4+2] 型の付加環化反応を逐次行い、付加環化体を得た後、還元的芳香化によって、天然物の CD 環にあたるナフトレン骨格を構築した。また、A 環単位との結合に用いるニトリルオキシドと、B 環形成の足掛かりとなるアセタールとを一挙に形成する反応を新たに開発した。その要点は、(1) シクロブテノンオキシムのひずみ解消を駆動力とした酸化的環開裂によりニトリルオキシドが発生すること、(2) この際に生じるオキシニウムをメタノールによって捕捉しアセタールを形成できること、であり、ナフトシクロブテノンオキシムの酸化的開裂によって、目的とするナフトニトリルオキシドの合成に成功した。

次に、ABC 環に相当する三環性モデル化合物の合成を通じ、B 環および A 環の形成法について検討した。C 環単位であるベンゾニトリルオキシドと A 環単位である  $\sigma$ -キノンモノアセタールとの 1,3-双極子付加環化反応を行った後、脱水素反応によって、多官能性イソオキサゾール誘導体を合成した。次に、先に当研究室で開発されていたベンゾイン環化反応およびイソオキサゾール環の酸化反応によって、B 環と核間 *cis*-ジオール構造を構築した。また、A 環 C4 位の不斉中心を、カルボニル基の位置および立体選択的な還元反応によって形成し、三環性モデル化合物の合成に成功した。

最後に、前節で得られた知見を活かしテトラセノマイシン C の全合成を目指した。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  $\sigma$ -キノンモノアセタールとの 1,3-双極子付加環化反応、続く脱水素反応によってイソオキサゾール誘導体を合成した後、ベンゾイン環化反応によって B 環を形成し、標的化合物と同様の直線型四環性骨格の構築に成功した。さらに、イソオキサゾール環の酸化反応によって、他方の核間水酸基を導入し、核間 *cis*-ジオール構造を有する合成中間体を得た。このものは、標的化合物への変換に必要な官能基を全て備えており、数工程を経てテトラセノマイシン C の全合成を達成できるものと考えている。

第 2 章では、ベンゾニトリルオキシドを基盤とする多官能性イソオキサゾール誘導体の合成について述べた。種々のベンゾニトリルオキシドと、*p* または  $\sigma$ -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を得た後、脱水素反応を行うことにより、高度に官能基化されたイソオキサゾール誘導体を合成した。この際、ベンゾニトリルオキシドおよびキノンモノアセタールの置換基の位置や種類による、反応への影響を明らかにした。また、合成した多様なイソオキサゾール誘導体は、芳香族ポリケチドの合成中間体として有用であり、実際に本手法を活用し、セラガキノン A の全合成を達成している。また、テトラセノマイシン C の合成への応用に関しては第 1 章に述べた。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

(博士課程)  
Doctoral Program

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻 : Department of	化学	専攻	申請学位 (専攻分野) : Academic Degree Requested	博士 (理学) Doctor of (Science)
学生氏名 : Student's Name	橋本 善光		指導教員 (主) : Academic Advisor(main)	鈴木 啓介 教授
			指導教員 (副) : Academic Advisor(sub)	大森 建 准教授

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words )

This thesis titled "Studies on total synthesis of antibiotic tetracenomycin C" describes the synthetic study of tetracenomycin C, a tetracyclic aromatic polyketide produced by *Streptomyces glaucescens* Tu49 (ETH22794), which exhibits antibacterial activity against Gram-positive bacteria as well as antitumor activity against human leukemia cells. The intriguing structures of this compound features (1) The densely oxygenated tetracycle and (2) three contiguous stereogenic centers including the angular positions between AB rings.

In chapter 1, the synthetic study of tetracenomycin C is fully accounted for through three sections. In section 1, the synthesis of naphthonitrile oxide intermediate corresponding to CD ring of tetracenomycin C is described. A facile access to this compound has been developed by exploiting three key transformations, i.e., 1) sequential benzyne cycloadditions from a 1,4-benzdiyne equivalent, 2) reductive aromatization of 1,4-epoxide, and 3) oxidative ring-opening of naphthocyclobutenone oxime. Next, the synthesis of tricyclic model compound corresponding to ABC ring of tetracenomycin C is described in section 2. It was realized via the following key reactions, 1) 1,3-dipolar cycloaddition of benzonitrile oxide to *o*-quinone mono-acetal, 2) benzoin cyclization, and 3) angular hydroxylation by oxidation of the isoxazolium salt. In the last section, the synthetic efforts toward tetracenomycin C is described. The synthesis of the advanced tetracyclic intermediate was achieved from the naphthonitrile oxide in accordance with the model study.

In chapter 2, the synthesis of highly functionalized isoxazole derivatives based on stable benzonitrile oxides is described. A variety of highly functionalized polycyclic isoxazoles were prepared by a two-step protocol: 1) 1,3-dipolar cycloaddition of stable benzonitrile oxides to *para*- or *ortho*-quinone mono-acetals, then 2) MnO<sub>2</sub> or NiO<sub>2</sub> mediated dehydrogenation of resulting isoxazolines. The present method have been applied to a synthesis of semi-aromatized polycyclic targets derived from polyketide type-II biosynthesis, such as seragakinone A and tetracenomycin C.

備考 : 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).