

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名	橋本善光	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	主査	鈴木啓介	教授	審査員	草間博之	准教授
	審査員	大森 建	准教授			
		藤本善徳	教授			
		江口 正	教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

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、序論および本章 2 章、結語から構成されている。

序論では、芳香族ポリケチド類について概説し、特に骨格の一部が脱芳香化された類縁体の生合成研究や、合成の先行研究について述べている。また、標的化合物であるテトラセノマイシン C は、*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り、ヒト白血病細胞に対する強力な増殖阻害活性、グラム陽性菌に対し幅広い抗菌活性を有していると述べている。その構造的特徴として、高度に官能基化された直線型四環性骨格に、酸化的に脱芳香化された A 環が存在し、核間 *cis*-ジオール構造を有していることを述べ、このような構造の構築例は極めて少ないことから、その全合成研究に意義があると述べている。

第 1 章では、「テトラセノマイシン C の全合成研究」について述べている。まず、所属研究室で開発された多環骨格構築法および核間水酸基導入反応を基盤とした逆合成解析について述べている。

次に、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を述べている。このナフトニトリルオキシドの合成には、所属研究室で開発された 1,4-ベンズジイン等価体を基質とした連続付加環化反応を活用している。具体的には、ベンザインとケテンシリアルアセタールとの [2+2]、フランとの [4+2] 型の付加環化反応を逐次行い、二重付加環化体を得た後、還元的芳香化によって、天然物の CD 環にあたるナフタレン骨格を構築できることを見出している。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ている。その要点は、(1) シクロプロ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、ナフトシクロプロ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と述べている。

続いて、ABC 環に相当する三環性モデル化合物を設定し、合成を通じて B 環および A 環の構築について検討した結果について述べている。すなわち、C 環単位であるベンズニトリルオキシドと A 環単位である σ 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ている。この反応の詳細は、第 2 章において述べられている。次に、ベンゾイン環化反応によって核間水酸基を導入しながら B 環を構築し、続くイソオキサゾール環の酸化反応によって、核間 *cis*-ジオール構造の構築に成功している。また、A 環 C4 位の不斉中心を、カルボニル基の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と述べている。

最後に、前節で得られた知見を活かしたテトラセノマイシン C の全合成研究について述べている。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 σ 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、イソオキサゾール環の酸化反応によって、核間 *cis*-ジオール構造を有する四環性化合物を得ている。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 に変換し得ると述べている。

第 2 章では、「ベンズ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」について述べている。種々のベンズニトリルオキシドと、*p* または σ 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ている。この際、出発物質の置換基の位置や種類による、反応への影響についても述べている。さらに、合成したイソオキサゾール誘導体は、種々の芳香族ポリケチド合成における有用な中間体となり得ると述べている。

結語では、本研究を総括するとともに、その有機合成化学分野における意義を述べている。

以上要するに本論文は、テトラセノマイシン C の全合成研究、および多環性芳香族ポリケチドの合成に有用な中間体となる多環性イソオキサゾール誘導体の合成について述べたものであり、これらの成果は理学上、貢献するところが大きい。よって本論文は博士 (理学) 論文として十分価値のあるものと認められる。