

学 位 論 文 題 名

Studies Toward Total Syntheses of the Tetramic Acid Antibiotic Tirandalydigin and the Antitumor Macrolide Tedanolide

(テトラミン酸系抗生物質チランダリジジンおよび
抗腫瘍性マクロライドテダノライドの全合成研究)

学位論文内容の要旨

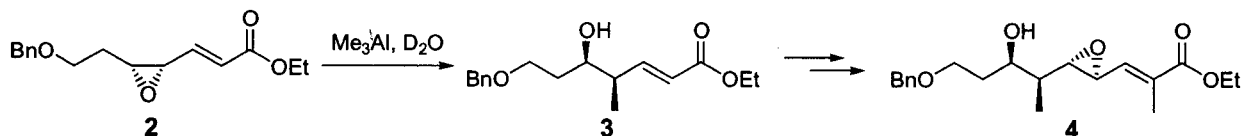
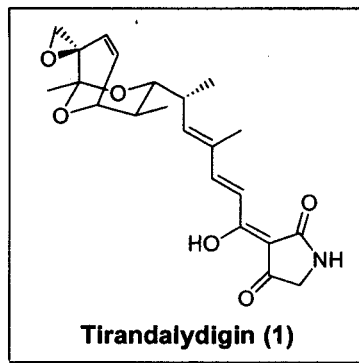
医薬品として重要なマクロライド系およびアンサマイシン系抗生物質群にはメチル基と水酸基が交互に隣接したポリプロピオネート構造を含むものが多く、これらの構造が活性発現に重要な役割を果たしていることが知られている。当研究室ではエポキシドの位置及び立体選択的開環反応を機軸とする各種の立体特異的鎖状有機分子構築法を開発してきた。本研究は当研究室で開発した鎖状立体制御法を機軸とし、強力かつユニークな生物活性を有する天然物チランダリジジンおよびテダノライドの立体選択的全合成を目指した。

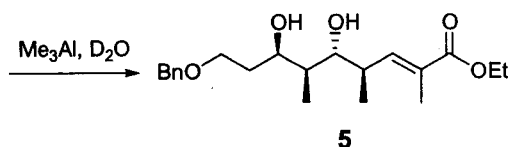
1 チランダリジジンの不斉全合成研究

放線菌 *Streptomyces* sp. から単離されたチランダリジジンはグラム陽性菌に対する強力な抗菌作用を示すことが知られている。構造上の特徴として、化学的に不安定なビニルエポキシドを含む 2,6-ジオキサビシクロ[3.3.1]ノナン構造が挙げられ、これまで 1 の全合成の報告例はない。そこで 1 の最初の全合成を目指して研究に着手した。

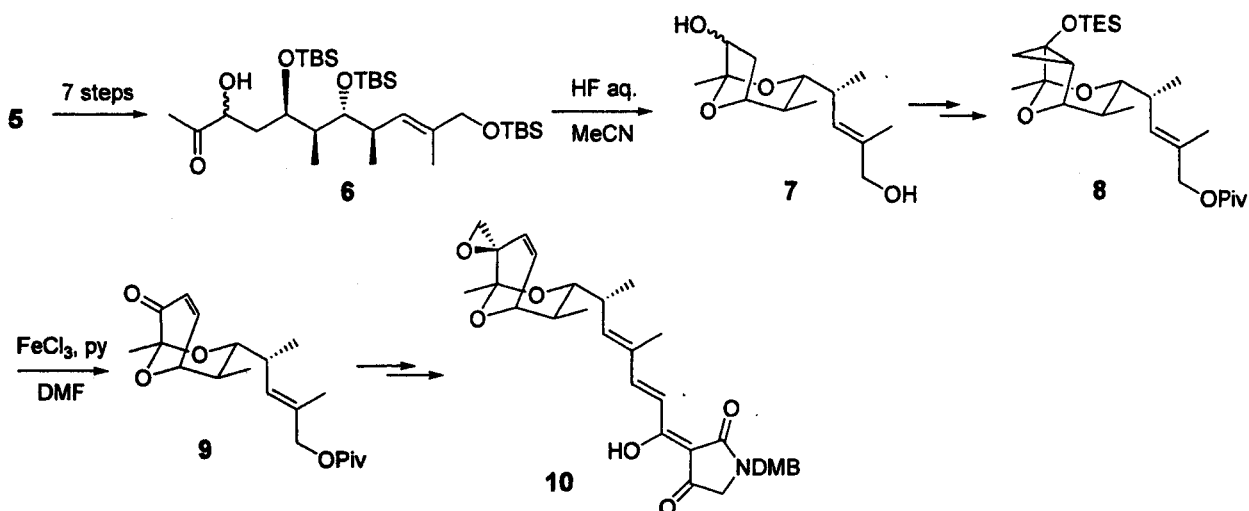
全合成を行う上で、ジオキサビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の高立体選択的構築が最重要課題であるが、申請者は立体特異的メチル化反応と環拡大反応を機軸とする合成ルートを考案した。

光学活性な γ,δ -エポキシ不飽和エステル **2** に対しトリメチルアルミニウム-水系によるメチル化を行い、**3** を高収率かつ単一生成物として得た。炭素鎖の伸長を経て合成した γ,δ -エポキシ不飽和エステル **4** に対し、再度メチル化反応を行い 4 連続不斉中心を有する **5** を高立体選択的に合成した。





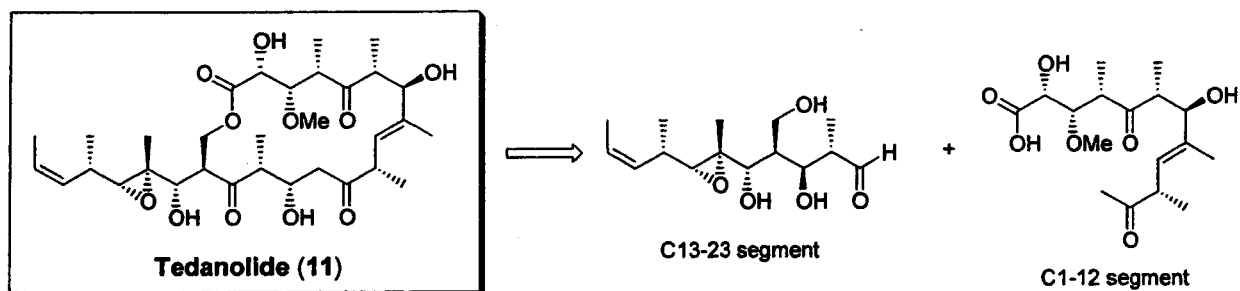
5 から 7 工程で得られるメチルケトン **6** に対し、フッ化水素酸を作用させると期待通り分子内アセタール化が進行し、ビスクロ[3.2.1]オクタン誘導体 **7** が高収率で得られた。**7** から数工程を経てシクロプロパン **8** へ導き、これを塩化鉄で処理すると環拡大反応が起こり、鍵中間体であるビスクロ[3.3.1]ノナン骨格を得た。さらにエポキシドの導入とテトラミン酸部の構築を経てチランダリジジン保護体 **10** の合成にはじめて成功した。



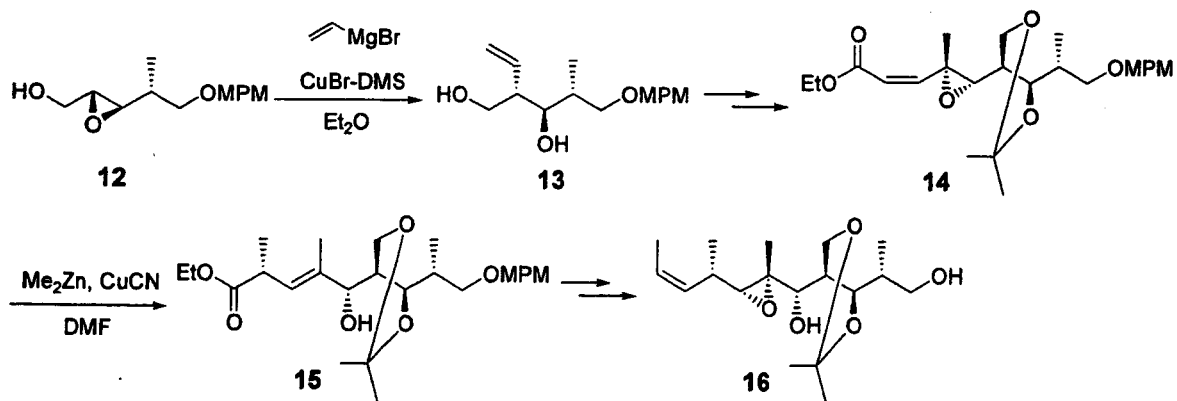
2 テダノライドの不斉全合成研究

テダノライド(**11**)は Schmitz らによって海綿 *Tedania ignis* から単離された 18 員環マクロライドで、全体で 13 個の不斉中心を有する。In vitro で KB 及び PS 細胞に対して細胞毒性を示し、in vivo でも顕著な抗腫瘍活性を示すことが知られている。多くのグループで全合成研究が精力的に進められているが、未だ全合成は達成されていない。そこで、**11** の全合成を目指して研究に着手した。

全合成にあたり C1-12 セグメントと C13-23 セグメントに分け、それぞれを立体選択的に合成した後に連結する収束的な合成ルートを立案した。



まず、C13-23 位セグメントの合成に着手した。光学活性エポキシアルコール **12** に対し、Tius らによって報告されている C2 位選択的ビニル置換反応を行い **13** とした。6 工程でエポキシ不飽和エステル **14** へ変換後、当研究室で開発した $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応に付しアリルアルコール **15** を単一生成物として得た。さらに炭素鎖の伸長、立体選択的エポキシ化を経て C13-23 セグメント **16** の高立体選択的合成を達成した。



学位論文審査の要旨

主 査	教 授	宮 下 正 昭
副 査	教 授	及 川 英 秋
副 査	教 授	鈴 木 孝 紀
副 査	教 授	辻 康 之
副 査	助教授	谷 野 圭 持

学 位 論 文 題 名

Studies Toward Total Syntheses of the Tetramic Acid Antibiotic Tirandalydigin and the Antitumor Macrolide Tedanolide

(テトラミン酸系抗生物質チランダリジジンおよび
抗腫瘍性マクロライドテダノライドの全合成研究)

医薬品として重要なテトラミン酸系抗生物質は顕著な抗菌活性に加え、ジオキサビシクロノナン構造とテトラミン酸部を含む複雑で特異な立体構造を有することから多くの合成化学者の注目を集めてきた。テトラミン酸系抗生物質のうち化学的に安定なエポキシケトン部を含むチランダリジジンA及びBの全合成は複数のグループにより行われているが、化学的に不安定なビニルエポキシドとジオキサビシクロノナン構造を含むテトラミン酸系抗生物質の合成は非常に難しく未解決の課題であった。申請者は立体特異的メチル化反応と環拡大反応を基軸とする斬新な合成ルートを考案し、チランダリジジンの最初の全合成に成功すると共にビニルエポキシドを含むテトラミン酸系抗生物質の化学合成の道を拓いた。これらの成果は有機合成化学ならびに医薬品合成の進展に大きく寄与するものであり、その研究内容は高く評価される。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。