

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	森 智紀
主 論 文 題 目 :				
ペプチド性チオストレプトン系抗生物質シオマイシン A の全合成				
(内容の要旨)				
<p>チオストレプトンは 1955 年、<i>Streptomyces azureus</i> の抽出液から Squibb のグループにより単離され、その他のチオストレプトン系抗生物質として、シオマイシン類、チオペプチン類、Sch18640、Sch40832 が単離されている。これらチオストレプトン系抗生物質の構造的特徴として、4 置換デヒドロピペリジンもしくは 4 置換ピペリジン部分、4 置換ジヒドロキノリン部分、4 つのチアゾール環、チアゾリン環、複数のデヒドロアミノ酸、ジヒドロキシイソロイシン部分を含有した 2 環性構造であることがあげられる。これら抗生物質はグラム陽性菌に対して高い抗菌活性を示し、抗マラリア活性、免疫抑制作用も示す。極めて複雑で興味深い構造をもつこれら天然物のうち、シオマイシン A を標的化合物として合成研究を行った。すなわち、シオマイシン A を A、B、C、D、E の 5 つのセグメントに分割し、それらを連結および環化することによりシオマイシン A の全合成に成功した。</p> <p>セグメント A (デヒドロピペリジン部分) は、アゾメチンイリドと光学活性スルフィニミンの立体選択的付加反応、続く 6 員環への立体選択的還元、ピペリジン環の位置選択的脱水素化により合成した。</p> <p>ジヒドロキシイソロイシン・チアゾリン・デヒドロアミノ酸を含有するセグメント B (ペプチド部分) は、PhSeH によるβ-ラク톤の開環によるフェニルセレノアミノ酸の合成、光学活性スルフィニミンへのビニル亜鉛試薬の立体選択的付加、Wipf らのオキサゾリン - チアゾリン変換法、フェニルセレノ基の酸化的シン脱離を鍵反応として合成した。</p> <p>セグメント C (ジヒドロキノリン部分) は、改良 Reissert - Henze 反応、ヘテロ環ラジカル置換反応、$Tf_2O \cdot NEt_3$ を用いた松村 - Boekelheide 転位によるワンポットオレフィン化、Jacobsen 不斉エポキシ化、ペリ位の不斉中心を利用した立体選択的付加反応、$Yb(OTf)_3$ を触媒とした L-バリンのアミノ基のエポキシドへの付加反応を鍵反応として合成した。</p> <p>セグメント D および E (デヒドロペプチド部分) は、2 つのフェニルセレノアラニンより合成した。</p> <p>得られた 5 つのセグメントのうち、まずセグメント A、C、D を連結し、ついで A - D 間で環化させることにより、第一の環構造を構築した。これにセグメント B を連結した後、A - B 間での第二の環化とセグメント E の増炭を位置選択的ワンポット反応で行うことにより、シオマイシン A の全合成を達成した。</p>				