

# Tautomycetin の合成研究

## C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> および C<sub>11</sub>-C<sub>18</sub> セグメントの構築

生命分子科化学講座 木質生命化学分野  
佐藤文彦

【背景と目的】放線菌の 1 種である *Streptomyces griseochromogenes* の培養液から単離、構造決定された tautomycetin (以下 TC, **1**) は、1 型セリン/スレオニンプロテインホスファターゼ(以下 PP1) に対する特異的な阻害剤として知られている。現在のところ、TC は”唯一”の PP1 特異的な阻害剤であり、タンパク質の可逆的なリン酸化を介する多様な細胞機能の機構解明に重要な役割を果たすことが期待されている。本研究では、今後の TC を基幹とした研究の展開に不可欠であるその全合成の達成に向け、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> および C<sub>11</sub>-C<sub>18</sub> セグメントの合成を行った。

【合成計画】逆合成解析によって C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> (**2**)、C<sub>11</sub>-C<sub>18</sub> (**3**) および C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (**4**) の大きく 3 つのセグメントに分割し、さらに、セグメント **3** と **4** はそれぞれ C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> (**5**)、C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> (**6**) および C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> (**7**)、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (**8**) セグメントに分割することで収束的な合成を目指すこととした。

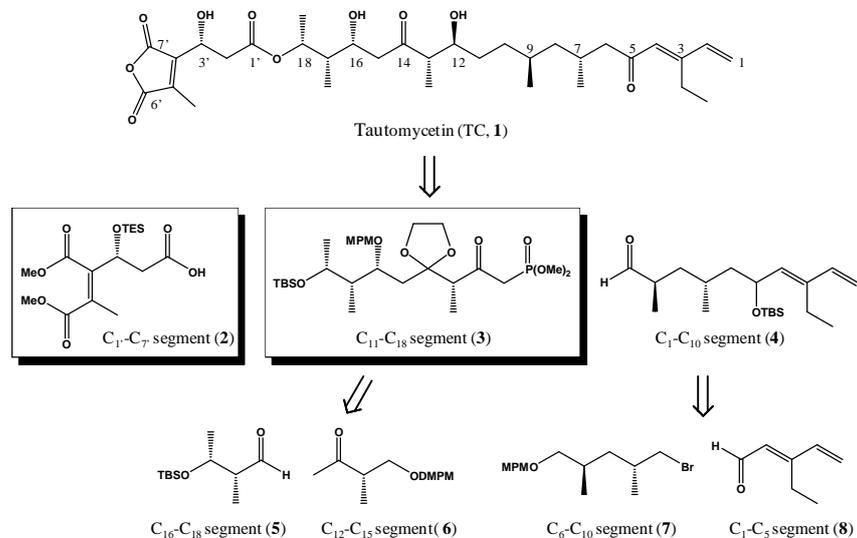


Fig. 1. Retrosynthetic analysis of tautomycetin.

セグメント **2** は、dimethyl acetylenedicarboxylate を出発物質として 5 段階でその合成を達成し、3' 位の不斉水酸基は、(+)-diisopinocampheylchloroborane (DIP-Cl<sup>TM</sup>) を用いた不斉還元によって導入した。セグメント **5** は methyl angelate から 4 段階で、セグメント **6** は (+)-Roche ester から 3 段階で合成し、17, 18 位不斉点は Sharpless 不斉エポキシ化、および得られたエポキシドの分子内ヒドリド転位による開環反応によって構築した。次に、セグメント **5** と **6** のアルドール反応によるカップリングを行った。このとき、ボロンエノラートをを用いてアルドール反応を行うことによって、16 位水酸基が目的の立体配置をとるアルドール付加体が得られ、セグメント **3** 骨格の構築に成功した。

【結論】Tautomycetin の C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> セグメントの合成と C<sub>11</sub>-C<sub>18</sub> セグメントの骨格形成を達成した。それぞれのセグメントのもつ計 5 か所の不斉点の導入に成功し、16, 17, 18 および 3' 位の 4 か所の不斉点は、アキラルな出発物質からの不斉反応によって構築された。これによって、TC 骨格に存在する全 8 か所の不斉点のうち、5 か所の導入を完了した。