

Tautomycetin の合成研究

生命分子化学講座 木質生命化学分野 今村龍太郎

【研究背景】 Tautomycetin (TC 1) は放線菌 *Streptomyces griseochromogenes* より単離・構造決定された化合物で、1 型のセリン/スレオニンタンパク質脱リン酸化酵素 (PP1) に特異的な阻害剤であることが明らかにされており、細胞内シグナル伝達機構の解明や、抗がん剤などの薬剤としての利用が期待される。そこで当研究室では TC の全合成の検討を行った。また TC 自体の脆弱性ゆえに全合成においても収率の低下を招く可能性があるため TC と PP1 複合体の水素結合ネットワークの観察により、PP1 との効果的な結合が予想されかつ、簡略で安定であると考えられるトウトマイセチン誘導体 (2a, 2b) を提案し、合成を検討した。

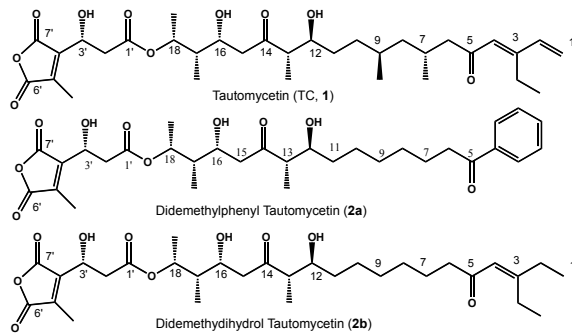
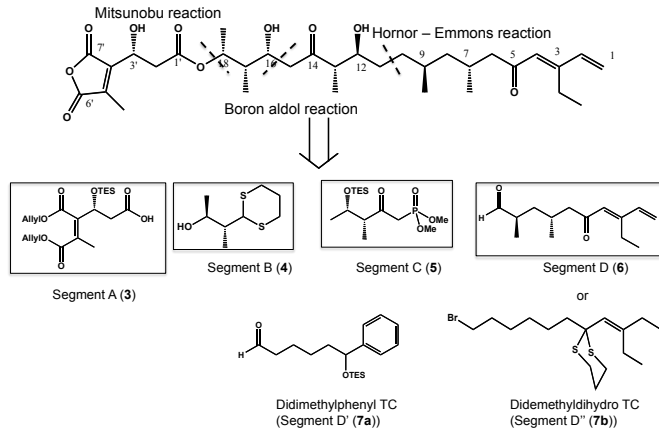


Fig 1. Structures of Tautomycetin and TC Analogs

【合成計画】 逆合成解析により TC 誘導体を C15、C16 間で大きく二つのセグメントに分割し、それら二つをそれぞれさらに分割した。無水マレイン酸構造を含むセグメントをセグメント A (3)、ジチアンを持つセグメント B (4)、亜リン酸エステルを持つセグメント C (5) とし、ジエン骨格をもつセグメントをセグメント D (6) とした。セグメント A, B 間は光延反応、B, C 間はボロンアルドール反応を用い、C、D 間は Horner–Emmons 反応でカップリングし、トウトマイセチンの炭素骨格を構築することにした。



Scheme 1. Retrosynthetic Analysis of TC and TC Analogs

【結果】 セグメント A は dimethyl acetylenedicarboxylate から、ビニルクプラート反応、(+)-DIPCl による不斉還元などを経て 1.6%、8 ステップで合成した。しかし、C3' 水酸基の不斉収率が 70% ee と低く、新たにアリルエステルから合成を始め、不斉収率を 96% ee にまで引き上げることに成功した。セグメント B および C は同一の化合物から誘導することで、それぞれ、25%、12% の収率で合成した。セグメント D' は hexenyl acetate から 8.5%、6 ステップで合成を完了した。最後にセグメント D'' は Horner–Emmons 反応、極性転換によるアルキル化反応などを経て、26%、7 ステップで合成した。