

Tautomycetin の合成研究

- C1- C11 セグメントの構築 -

応用生物科学専攻 生命分子化学講座 木質生命化学 井上周也

1. 緒言

Tautomycetin (以下 TC, **1**) は 1989 年, 理化学研究所において土壌放線菌 *Streptomyces griseochromogenes* の培養液から単離された。TC は生体内の様々な機能を司る 1 型セリン/スレオニンホスファターゼを特異的に阻害するが, その詳細な阻害機構は未だ不明であり, ケミカルバイオロジーを用いたそのメカニズム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。そこで本研究では, TC を主軸としたメカニズムの研究に必須である TC の全合成を目的とし, その C1-C11 セグメントの合成を検討した。

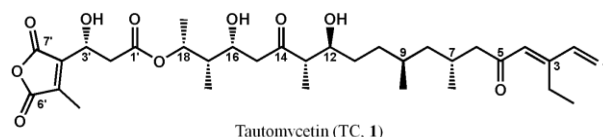


Fig 1. Structure of Tautomycetin.

2. 合成計画

逆合成解析により TC 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(**4**), チオアセタール構造を持つセグメント B(**5**), アルデヒドを持つセグメント C(**6**) とし, 共役ジエンを含むセグメントをセグメント D(**7**) 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, C, D 間は亜鉛の錯体を用いたカップリングにより TC の炭素骨格を構築することとした。本研究で検討した C1- C11 骨格であるセグメント D(**7**) は

C5, C6 間でさらに分割し, C6-C11 骨格はジカルボン酸 **10** から誘導されるヨウ化アルキル **8**, C1- C5 骨格はメチルエステル **11** から誘導されるジチアン構造を有する共役ジエン **9** によりそれぞれ構築した後, それらのカップリングによりセグメント D(**7**) を構築する。

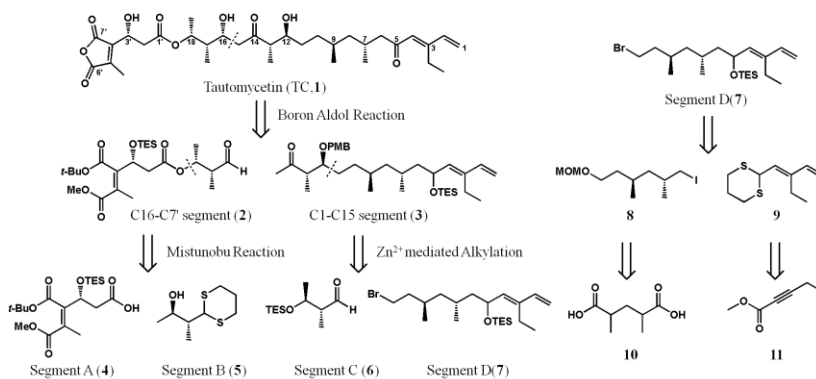


Fig 2. Retrosynthetic analysis of TC.

3. 結果と今後の課題

C6- C11 セグメント (**8**) は diethyl methylmalonate と ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate を原料とするジカルボン酸 (**10**) から, (*R*)-(+)-1-phenylethylamine による光学分割や Wittig 反応による増炭反応などを経て 17%, 12 ステップで合成した。一方 C1- C5 セグメント (**9**) は, メチルエステル (**11**) を出発物質とする選択的キュプラート反応に続き還元と酸化を行った後, 1,3-propanedithiol を用いた極性転換を経て 34%, 4 ステップで合成した。最後に, 合成したそれぞれのセグメント (**8**), (**9**) を *n*-BuLi 存在下で縮合反応に供すことで C1- C11 骨格の形成を完了した。今後はこの縮合反応における収率改善のためのさらなる条件検討とともに, セグメント D(**7**) の合成および各セグメントとの縮合反応を行うことで TC (**1**) の全合成の達成が望まれる。