

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		広域空間制御戦略による中分子ポリケチドの高効率的合成法の確立			
研究テーマ (欧文) AZ		Wide range stereocontrol strategy for synthesis of giant polyketides			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)ホソカワ	名)セイジロウ	研究期間 B	2016 ~ 2017年
	漢字 CB	細川	誠二郎	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Hosokawa	Seijiro	研究機関名	早稲田大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		早稲田大学先進理工学部・准教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>本研究ではまず、遠隔不斉誘導型臭素化反応を開発した。すなわち、ポリプロピオネート型不斉素子(シリルジエノールエーテル)に三塩化ホウ素存在下、臭素を作用させることにより、γ位が高立体選択的に臭素化されることを見出した。また、得られた臭素化体がクラウンエーテル存在下でアジ化ナトリウムや酢酸カリウム、チオ酢酸カリウムと速やかかつ立体特異的に反応して、窒素や酸素、硫黄が導入できることを見出した。この変換法と広域空間制御戦略(まず遠隔不斉誘導反応により分子の中央を構築した後にその周辺の二重結合を立体選択的に変換する合成戦略)を組み合せて、抗がん物質ペラソレン A を最長直線工程数 6 工程にて合成した。</p> <p>一方、ポリアセテート型不斉素子とαケト-βラクタムが高立体選択的に反応することを見出した不飽和イミド部をα-アミノ酸に変換し、グルタミン合成酵素阻害物質タブトキシニン-βラクタムの立体選択的合成を達成した。</p> <p>さらに、α-β不飽和イミドがトリメチルリン存在下で速やかに加溶媒分解を受けることを見出した。本反応は、ナトリウムメキシドを用いたメタノール分解よりも速く、飽和イミドを基質とした場合には進行せず、不飽和イミドと飽和イミドの共存下では不飽和イミドの方が加溶媒分解が速い。一般に、飽和カルボニル化合物の方が不飽和カルボニル化合物よりも反応性が高いことから、本反応は従来とは逆の反応性を示すものである。加えて、トリメチルリンによる加溶媒反応はエステルに対しても起こることを見出した。</p> <p>以上の様に、本研究で新奇遠隔不斉誘導反応を開発した他、広域空間制御戦略によってポリケチドを高効率的に合成した。さらに、広域空間制御戦略の一環として、不飽和イミドの新奇変換法を開発した。また、アフラスタチン A(分子量 1259)およびアキュレキシマイシン(分子量 1674)、バフィロマイシンN(分子量 705)の各セグメントの合成も広域空間制御戦略によって進めた。</p>					
キーワード FA	天然物合成	ポリケチド	中分子	遠隔不斉誘導反応	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Remote Asymmetric Bromination Reaction with Vinylketene Silyl <i>N, O</i> -Acetal and its Application to Total Synthesis of Pellasoren A							
	著者名 ^{GA}	Seijiro Hosokawa	雑誌名 ^{GC}	Organic Letters					
	ページ ^{GF}	2394~2391	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	19 (9)
雑誌	論文標題 ^{GB}	Stereoselective Synthesis of Tabtoxinine- β -lactam by using the Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction with Acetate-type Vinylketene Silyl <i>N, O</i> -Acetal and α -Keto- β -lactam							
	著者名 ^{GA}	Seijiro Hosokawa	雑誌名 ^{GC}	Organic Letters					
	ページ ^{GF}	2530~2532	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	19 (10)
雑誌	論文標題 ^{GB}	遠隔不斉誘導反応を基軸とした広域空間制御戦略によるポリプロピオネートの短工程合成							
	著者名 ^{GA}	細川 誠二郎	雑誌名 ^{GC}	有機合成化学協会誌					
	ページ ^{GF}	831~849	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	75 (8)
雑誌	論文標題 ^{GB}	Me ₃ P-promoted alcoholysis of α, β -unsaturated imides and α, β -unsaturated esters							
	著者名 ^{GA}	Seijiro Hosokawa	雑誌名 ^{GC}	Synthesis					
	ページ ^{GF}	1343~1349	発行年 ^{GE}	2	0	1	8	巻号 ^{GD}	50 (6)
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

In this research, we have developed new remote asymmetric induction reactions including bromination with a polypropionate-type vinylketene silyl *N, O*-acetal and the vinylogous Mukaiyama aldol reaction using a polyacetate-type vinylketene silyl *N, O*-acetal with α -keto- β -lactam. By these methods we achieved a concise synthesis of antitumor agent pellasoren A and a stereoselective synthesis of glutamine synthetase inhibitor tabtoxinine- β -lactam. In the synthesis of pellasoren A, we employed the wide range stereocontrol strategy, a strategy based on the initial construction of the central part of the molecule and a subsequent functionalization of the surroundings, to prepare a polypropionate segment in short step. Therefore, the total synthesis was achieved only six steps in the longest linear sequence. Additionally, we found a trimethylphosphine-promoted solvolysis of α, β -unsaturated imides. Treatment of α, β -unsaturated imides in methanol in the presence of trimethylphosphine promoted solvolysis smoothly to give α, β -unsaturated esters. This reaction was faster than the methanolysis using sodium methoxide. Saturated imides did not undergo this reaction, but underwent slowly in the presence of α, β -unsaturated imides. Since it is widely known that saturated carbonyl compounds are more reactive than the corresponding unsaturated compounds, this reaction shows the opposite property to the previous ones. We also get progress in the synthetic studies on middle-size polyketides including aculeximycin, aflastatin A, and bafilomycin N. Segments of these compounds have been synthesized by the wide range stereocontrol strategy.