

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 者	カナ CC	姓)ホソカワ	名)セイジロウ	研究期間 B	2017 ~ 2018年
	漢字 CB	細川	誠二郎	報告年度 YR	2018 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・准教授			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>まず、本研究では、中分子ポリケチドの中でも分子量 1,000 を超える巨大化合物であるアフラトキシン産生阻害物質アフラスタチン A (分子量 1259) および結核菌毒性細胞壁脂質 PGL-tb1 (分子量 1969)、抗生物質アキュレキシマイシン (分子量 1674) の全合成研究を行った。アフラスタチン A の合成研究では、遠隔不斉誘導型反応を基軸とした広域空間制御戦略によってポリプロピオネート構造を持つ C9-C15 部と C16-C21 部および還元型ポリケチド構造の C3-C8 部を効率的に合成し、これらを接続して C3-C21 部の立体選択的な合成を達成した。さらに、C22-C48 部を合成し、C3-C21 部とつなぎ合わせた後、テロン酸部 (C5' -C3 部) を導入してアフラスタチン A が合成できたことを <sup>1</sup>H NMR によって確認した(第 115 回有機合成シンポジウムにて発表予定)。また、PGL-tb1 の合成研究では、既に当研究室で全合成を達成している結核菌毒性細胞壁脂質 PDIM の合成ルートにのっとり、部分構造であるマイコセロシン酸を合成するとともに、糖鎖と芳香族環が繋がったフィチオセロール部を合成し、両者をエステル化によって繋ぎ合わせて全合成を達成した(論文作成中)。一方、アキュレキシマイシン (C1-C40) については、2016 年度までに C24-C40 部と C13-C23 部を合成していたが、本継続研究期間に C13-C23 部の改良合成と C1-C12 部の立体選択的合成を行い、C1-C12 部および C13-C23 部の接続に成功した(未発表)。さらに、本研究において、中分子ポリケチドである抗がん物質バフィロマイシン N (分子量 689) についても合成研究を行い、C1-C17 部の高効率的合成経路を確立した。加えて、ポリケチド鎖を持つ抗がん性デプシペプチド PF1163B および免疫抑制作用を持つ五環式ポリケチド XR774 の全合成も達成した。また、嵩の低いアルキル側鎖と不斉補助基を持つ <math>\alpha</math>-メチル-<math>\alpha,\beta</math>-不飽和イミドの Birch 還元においては、プロトン化剤として 2-イソプロピルベンズイミダゾールを用いると、<math>\alpha</math>位に良好な立体選択性が発現することを見出した。</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 <sup>GB</sup>	Remote Asymmetric Induction Reactions using The <i>E,E</i> -Vinylketene Silyl <i>N,O</i> -Acetal and The Wide Range Stereocontrol Strategy to Synthesize Polypropionates							
	著者名 <sup>GA</sup>	Seijiro Hosokawa	雑誌名 <sup>GC</sup>	Accounts of Chemical Research					
	ページ <sup>GF</sup>	1301~1314	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	5 1
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Total Synthesis and Structural Determination of XR774, a Tyrosine Kinase Inhibitor							
	著者名 <sup>GA</sup>	Seijiro Hosokawa	雑誌名 <sup>GC</sup>	Journal of Organic Chemistry					
	ページ <sup>GF</sup>	7010~7018	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	8 3
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Total Syntheses of Stoloniferol B and Penicitol A, and Structural Revision of Fusaraisochromanone							
	著者名 <sup>GA</sup>	Seijiro Hosokawa	雑誌名 <sup>GC</sup>	Organic Letters					
	ページ <sup>GF</sup>	3021~3024	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	2 0
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	2-Isopropylbenzimidazole and 2-methylbenzimidazole as bulky proton sources: Stereoselective protonation and application to the synthesis of $\gamma$ - and $\delta$ -lactones							
	著者名 <sup>GA</sup>	Seijiro Hosokawa	雑誌名 <sup>GC</sup>	Tetrahedron Letters					
	ページ <sup>GF</sup>	411~414	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	9	巻号 <sup>GD</sup>	6 0
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Synthesis of C3-C21 Segment of Aflastatin A Using Remote Asymmetric Induction Reactions							
	著者名 <sup>GA</sup>	Seijiro Hosokawa	雑誌名 <sup>GC</sup>	Organic Letters					
	ページ <sup>GF</sup>	758~761	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	9	巻号 <sup>GD</sup>	2 1
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Synthesis of the C1- C17 Segment of Bafilomycin N							
	著者名 <sup>GA</sup>	Seijiro Hosokawa	雑誌名 <sup>GC</sup>	Synlett					
	ページ <sup>GF</sup>	577~580	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	9	巻号 <sup>GD</sup>	3 0
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Total Synthesis of PF1163B							
	著者名 <sup>GA</sup>	Seijiro Hosokawa	雑誌名 <sup>GC</sup>	Synlett					
	ページ <sup>GF</sup>	709~712	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	9	巻号 <sup>GD</sup>	3 0
図書	著者名 <sup>HA</sup>	Seijiro Hosokawa							
	書名 <sup>HC</sup>	Advances in Chemistry Research, volume 48							
	出版者 <sup>HB</sup>	Nova Science Publishers, Inc.	発行年 <sup>HD</sup>	2	0	1	9	総ページ <sup>HE</sup>	6 4

Synthetic studies on middle polyketides possessing formula weight more than 1,000 have been deduced. In the synthetic studies on aflastatin A (formula weight 1259), an inhibitor of aflatoxin production, the wide range stereocontrol strategy based on the remote asymmetric induction reactions has been applied to synthesize both propionate structures C9-C15 segment and C16-C21 segment and a deoxypropionate C3-C8 segment. These segment have been constructed efficiently and connected to give C3-C21 segment. After construction of the C22-C48 segment, the C3-C21 segment was coupled with the C22-C48 segment, and a sequential construction of the C5'-C2 tetramic acid moiety afforded aflastatin A, which was confirmed by <sup>1</sup>H NMR. In synthetic studies on PGL-tb1 (formula weight 1696), an virulent lipid in *Mycobacterium tuberculosis*, mycocerosic acid and a phthiocerol intermediate were synthesized based on our total synthesis of PDIM A. The phthiocerol intermediate was connected with an aromatic ring attaching to a triglycoside and mycocerosic acid to complete our total synthesis of PGL-tb1. In synthetic studies on antibiotic aculeximycin, alternative synthesis of C13-C23 segment has been achieved as well as the synthesis of C1-C12 segment. The C1-C12 segment was coupled to C13-C23 segment to give C1-C23 segment with desired stereochemistry. Additionally, efficient synthetic route of the C1-C17 segment of bafilomycin N, a total synthesis of depsipeptide PF1163B, the total synthesis of pentacyclic polyketide XR774 has been achieved. 2-Isopropylbenzimidazole has been found to be good proton source to give good stereoselectivity on construction of the  $\alpha$  position in the Birch reduction of  $\alpha$ -methyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated imide possessing a chiral auxiliary and a less bulky alkyl chain.