



Title	立体選択的アルドール反応を用いたマクロライドの合成研究
Author(s)	海寶, 龍夫
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33758
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	かい 海	ほう 寶	たつ 龍	お 夫
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	6 2 4 2	号	
学位授与の日付	昭 和 58 年 12 月 13 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学位論文題目	立体選択的アルドール反応を用いたマクロライドの合成研究			
論文審査委員	(主査)			
	教 授 村田 一郎			
	(副査)			
	教 授 芝 哲夫 教 授 花房 昭静 教 授 小田 雅司			

論 文 内 容 の 要 旨

近年、天然物有機合成化学の中心的話題の一つとして注目されているのがマクロライド抗生物質の合成である。

マクロライドの歴史は その単離と構造決定の始まった 1950 年代にまでさかのぼるが、その合成研究が端緒につくのは 1970 年代にはいつてからである。

マクロライドは大環状ラクトン構造を有する微生物の代謝生成物であり、そのほとんどが特異な生理活性を示す。

これらの化合物の合成には大別して二つの困難な問題が含まれている。

第一に中大員環ラクトンの形成、第二にアグリコン上に並んだ不斉中心の立体選択的構築である。

最初の大環状ラクトンの合成法としては、向山—Corey のピリジンチオールエステル法及び正宗らのチオールエステル法が有名であるが、本研究では敏感な官能基を有するマクロライドに適用可能な別法としてリン酸混合酸無水物法を開発するとともに、この方法を用いて、いくつかの 14 員環、16 員環—マクロライドの環化反応を行なった。

次に第二番目の不斉中心の導入についてはこの問題を合成化学の一般的問題として捉え非環状前駆体への効率的な不斉中心の導入法を検討した。

アルドール反応では一挙に二つの不斉中心を生みだすことができ、天然物合成において非常に効率的な方法と考えられる。

本研究では、ボロンエノレートの特性を生じたアルドール反応によってマクロライドの基本的構成要素である、1,3—ジオール、2—アルキル—3—ヒドロキシカルボニル化合物を立体選択的に合成す

る方法を開発した。

この立体選択的アルドール反応を基本反応として、代表的なマクロライドである14員環マクロライド；ナルボノライド，16員環マクロライド；タイロノライド，及び38員環マクロライド；アンホテリシンBの合成を行なった。

以上の方法は狭義のマクロライドにとどまらずリファマイシン類，イオノファー類マクロライド等，多数の不斉中心を有する化合物の合成に適用可能なものである。

論文の審査結果の要旨

微生物の代謝生成物の中でマクロライドと呼ばれる一群の化合物がある。一般に多くのメチル基を含む大員環状ラクトン構造のマクロライドはその殆んどが抗菌性などの生理活性を示し臨床的に使用されているものも多い。このような特異な構造と，その生理作用とから，マクロライドの合成は現在世界的に注目された研究課題となっている。

海寶君の研究は，*Streptomyces fradiae* から単離されたマクロライドであるtylosinの立体特異的な全合成に関するものである。tylosinは $C_{46}H_{77}NO_{17}$ の分子式をもつ16員環マクロライドで7個の不斉中心をもち，pH 5.5～7.5以外の領域では不安定で分解をおこす。従ってtylosinの合成に当っては，中性に近い温和な反応条件下で如何にして7個にも及ぶ不斉中心を立体特異的に組立て，かつ16員環ラクトンをどのようにして形成させるか，等の困難な問題を克服することが必要となる。海寶君はtylosinの逆合成の徹底的な検討から，基本的にはWittig反応，アルキル化，およびアルドール反応によって骨格構造の形成が可能であり，また不斉中心の立体制御はボロンエノレートをを用いるアルドール反応によって行えると考えた。

この結果，tylosinアグリコン部分の炭素骨格の立体選択的合成に成功し，最終的な16員環ラクトン形成はリン酸混合酸無水物法によって達成されることを明かにした。

以上のように海寶君の研究は，単に1種類のマクロライドの合成完成というだけでなく，その過程において従来極めて困難であった鎖状化合物での立体制御を高い選択性で達する道を拓き，また大員環ラクトン形成の一般的合成法を確立したものであって，その何れもが有機合成に対する重要な貢献となったものである。従って理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。