

平成10年3月16日

機能材料工学専攻	学籍番号	957270
申請者氏名	ユージン・デレテイ	

指導教官氏名	大澤映二 西山久雄 神野清勝
--------	----------------------

論文要旨 (博士)

論文題目	Analysis of Macrocyclization Reaction (大環化反応の解析)
------	---

抗生物質という名前で知られる生理活性化合物は人類の感染性細菌との戦いにおいて大きな役割を果たした。化学的に見ると大環状ラクトン構造(マクロライド)と糖残基をもつものに、特にバクテリア、マイコプラズマなどに極めて有効な抗生物質が多い。1950年に最初のマクロライド抗生物質が単離されて以来、多くの天然マクロライドが探索され、研究された。その中でエリスロマイシンは最も強力な有効な抗生物質の一つであり、現在でも広く用いられている。

エリスロマイシンの全合成はウッドワードによって1980年に成し遂げられ、天然物有機化合物の全合成の歴史に輝く金字塔と見なされているが、それは14員環ラクトン構造の中だけでも11個の不整合炭素原子を含むという事実以外に、非接触型環化反応が困難を極めたからである。16種類もの正しい炭素立体配置をもつ環化前駆体セコ酸が多段階合成によって作られ、その環化反応が全て失敗に終わった後、最終的に高収率で目的とする環化生成物を与えるセコ酸が唯一だけ見出された。

この「反応性セコ酸」は、ラクトン化反応が始まる以前に既に折り畳み配座をとって、13個の炭素から成る直鎖の両末端にある水酸基とカルボン酸基(実際には特殊なエステルとなっている)とが十分に接近しており、エントロピー的に見て非常に有利な反応が起こると解釈されてきたが、実験的な証拠が得られなかった。その為に折角ウッドワードが見出した反応性セコ酸が折り畳み配座を取る立体的要因が理解されず、有機合成の大勢は配座非依存型環化戦略の開発へと向かって、ウッドワードの業績が有機合成における一般手法として用いられないままに放置されていた。

そこで、本研究では当研究室で開発された高効率配座空間探索アルゴリズムを適用して反応性セコ酸モデル(糖成分と脱離基を除外)の配座分布を求めた。ポテンシャル関数計算は莫大な時間を要し、得られた約5000の配座異性体をクラスター分類するなどに工夫を必要としたが、最終的に約200の配座クラスターに収束した。一方、環化生成物は僅かに2個の優勢配座に分布するという幸運に恵まれて、反応性セコ酸の配座を決定することが出来た。

このようにして求められた反応性セコ酸配座は予想通り深いU字型折れ曲がり配座であり、環化生成物と殆ど重ね合わせることが出来た。ここで反応系に脱離基を復活し、両者の配座から半経験的分子軌道計算法を用いて遷移状態を求め、振動解析によって一次停留点の確認、さらには活性化自由エネルギー、エントロピーを求めた。その結果によると反応系から遷移状態への過程におけるエントロピー変化は極めて僅か(数エントロピー単位)の増大を示すに過ぎないが、活性化エンタルピーは45 kcal/molと予想外に大きく、これはウッドワードが用いたCoreyの二重活性化脱離方式に起因することを明らかにした。現在では脱離基には山口試薬が用いられ、環化反応は室温10分100%という水準に達していて、エントロピー非依存型反応の特徴が良く発揮されている。