

令和元年 11 月 20 日	発表者 谷口 結
【Journal】 <i>Org. Lett.</i> 2019 , 21, 8731-8735.	
【Title】 Total synthesis of bacterial diisonitrile chalkophore SF2768	
【Affiliation & Authors】 Chemical Biology Program, Sloan Kettering Institute and Tri-Institutional Research Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Yao Xu, Derek S. Tan	
【Abstract】 放線菌 <i>Streptomyces</i> 種から単離された環状ジisonitril SF2768 は、細胞外 Cu をキレートして細胞内に輸送することが先行研究より報告された。一方で、SF2768 の非環状類縁体 3 , 4 は <i>Streptomyces</i> 種である <i>S. thioluteus</i> の細胞膜を透過せず、細胞内 Cu 濃度を増加させないことも知られている。そこで筆者らは、SF2768 および非環状類縁体 3 , 4 を全合成することで、生理学的機能の解明および立体配置の決定を検討した。逆合成解析により、側鎖の NHS エステル 5 とラクトール 6 のユニットに分けて合成した後、ビスアシル化する合成経路を計画した。側鎖 NHS エステル 5 は、 <i>R</i> -3-アミノ酪酸 10 へのホルミル化、続く NHS エステル化および POCl ₃ を用いた Isonitril の形成により合成した。次に、ラクトール中間体 6 の合成のため、アジドアルコール(2L , 5S)- 8 の脱 Boc 化、水素添加によりジアミノエステル 14 を得た。続くアミンの Boc 保護、PPTS による環化でラクトン 15 を得た。さらに、 15 の DIBAL 還元、脱 Boc 化によりジアミノラクトール 6 を合成し、NHS エステル 5 とのビスアシル化によりジisonitril(2L , 5S)- 1 (SF2768) の全合成を達成した。また、L-lysinoil acetate の NHS エステル 5 によるビスアシル化でジisonitril 酢酸 4 を合成し、 4 の脱アセチル化によりジisonitril アルコール 3 を得た。合成した化合物と天然物の ¹ H-NMR および ¹³ C-NMR スペクトルが一致したことから、立体を決定した。さらに、ジisonitril 酢酸 4 、SF2768 および合成したジastereomer-(2L , 5R)- 1 の Cu との結合様式を各種スペクトルにより検討した。その結果、錯体形成による ¹³ C-NMR での Isonitril 部位のピーク消失、 ¹ H-NMR および IR でのピークシフトがそれぞれ確認され、SF2768 の Cu と Isonitril 部位の直接結合が示唆された。これらの結果は、新規金属キレート剤のさらなる評価への貢献が期待される	