

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		特異な大環状炭素環天然物の全合成と熱帯病治療薬の創製研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Total synthesis of unique all-carbon macrocyclic natural product and development of new medicine for tropical diseases			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) ヤマダ	名) タケシ	研究期間 B	2015 ~ 2017年
	漢字 CB	山田	健	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Yamada	Takeshi	研究機関名	神奈川大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		神奈川大学 工学部・特別助教			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>マングロマイシン A は、炭素 15 員環内に δ-ラクトン、多置換テトラヒドロフラン環を有する三環性の歪んだ構造を有する新規天然物で有り、アフリカ睡眠病の原因虫であるトリパノソーマに著効を示すことから、新規薬剤リードとして有望である。しかし、マングロマイシン A の絶対立体配置は不明であることから、カスケード反応を駆使したマングロマイシン類の効率的な合成経路を確立し、絶対立体配置の決定および構造活性相関研究を立案した。</p> <p>Al-Salen 錯体を用いた <i>trans</i>-β-ラクトンの立体選択的合成、γ-ヒドロキシケトンのエーテル環化・アルキル化カスケードによる多置換フラン環の立体選択的合成、両フラグメントのアルドール反応による連結に成功し、マングロマイシンを構成する炭素鎖を全て有する鎖状基質を合成した。続いて、ジアステレオ選択的な 3-ヒドロキシケトンの還元、マクロラクトン化を鍵に、15 員環マクロラクトン体を合成した。次に、15 員環の β-アシロキシエステルを THF 中、加熱還流条件下、LiHMDS を滴下させることで、Dieckmann 環化が進行し、ジヒドロピロン部を構築することができた。その結果、マングロマイシン A に特徴的な三環性炭素骨格を合成することができた。得られた三環性化合物は、そのジヒドロピロン部が α-ピロンへ空气中で容易に酸化された。そこで、素早く水酸基の保護基を除去し、マングロマイシン A と同様の三次元立体配座へ変換することでジヒドロピロン部の酸化を抑制することができた。最後に、ポロキシシンを用いた 1,2-ジオールの保護、第二級水酸基の酸化、脱保護を経て、マングロマイシン A の初の全合成を達成し、不明であった絶対立体配置を決定することができた。</p>					
キーワード FA	全合成	アフリカ睡眠病	大環状炭素環	天然物	

(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}	Total Synthesis and Determination of Absolute Configuration of Naturally Occurring Mangromicin A, with Potent Antitrypanosomal Activity							
	著者名 ^{GA}	H. Takada, T. Yamada, T. Hirose, T. Ishihara, T. Nakashima, Y. Takahashi, S. Omura, T. Sunazuka	雑誌名 ^{GC}	Organic Letters					
	ページ ^{GF}	230~233	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	19
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
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

An enantioselective total synthesis of (+)-Mangromicin A has been accomplished. Naturally occurring mangromicins are novel anti-trypanosomal compounds, which have been discovered by our group. The tetrahydrofuran ring of mangromicin A, possessing a tetra-substituted carbon center, was constructed by Mukaiyama-type vinylogous alkylation via a cyclic oxocarbenium intermediate derived from γ -hydroxy ketone, with ideal stereoselectivity, and the 4-hydroxy-dihydropyrone scaffold was generated via Dieckmann cyclization at a late stage of the total synthesis. The reliable asymmetric synthesis of (+)-mangromicin A has revealed the absolute configuration of the naturally occurring mangromicin A.