

令和元年6月7日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08174

研究課題名(和文) 熱帯病治療薬を志向するカスケード反応を駆使した効率的、網羅的全合成研究

研究課題名(英文) Cascade and efficient total synthesis for drug discovery of tropical disease

研究代表者

砂塚 敏明 (Sunazuka, Toshiaki)

北里大学・感染制御科学府・教授

研究者番号：30226592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：マングロマイシンA (1)は顧みられない熱帯病の一つであるアフリカ睡眠病を引き起こすトリパノソーマ原虫に対して増殖阻害活性を有し、その特異な構造と生物活性の相関に興味を持たれる。1は15員環炭素骨格の籠状構造を有している。そこで、1の絶対構造の決定と全合成に着手した。向山型ビニロガスアルキル化反応を鍵とした不斉四置換炭素の構築を達成し、さらにアンチアルドール反応により、1の有する全ての炭素鎖と立体化学を有する鎖状中間体を合成した。さらにマクロラクトン化、Dieckmann反応によりマングロマイシンAの初の不斉全合成と絶対立体構造を決定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アフリカを含む熱帯地域で問題になっている寄生虫病であるアフリカ睡眠病の新たな治療薬の創製を目的に、我々のグループで微生物代謝物をスクリーニングした結果、新たな天然物としてマングロマイシンが発見された。そこで、マングロマイシンに関して絶対構造の決定と初の全合成に成功した。今後、マングロマイシンが世界で問題になっている熱帯病の治療薬になる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：An enantioselective total synthesis of (+)-mangromicin A has been accomplished. The tetrahydrofuran ring of mangromicin A, possessing a tetrasubstituted carbon center, was constructed by Mukaiyama-type vinylogous alkylation via a cyclic oxocarbenium intermediate derived from a β -hydroxy ketone with ideal stereoselectivity, and the 4-hydroxydihydropyrone 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 naturally occurring mangromicin A.

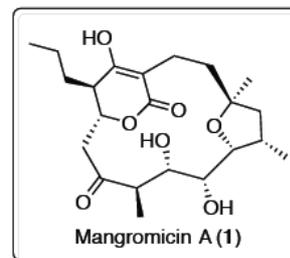
研究分野：天然有機合成化学

キーワード：顧みられない熱帯病 アフリカ睡眠病 全合成 絶対構造決定 マクロラクトン化 籠状構造 向山型
ビニロガスアルキル化反応 不斉合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

マンフロマイシン類は2014年に当グループのフィジコケミカルスクリーニングにより単離された新規ポリケチドである。構造的特徴として炭素のみで連結した15員環骨格内に高度に置換されたテトラヒドロフラン環と4-ヒドロキシ-ジヒドロピロンが渡環する点、また五連続不斉中心を有し配座が固定された籠状構造をもつ点が挙げられる。生物活性評価の結果、マンフロマイシンA (1)は顧みられない熱帯病の一つである“アフリカ睡眠病”を引き起こすトリパノソーマ原虫に対して増殖阻害活性を有することが分かり (IC50 = 2.4 μ g/mL)、その特異な構造と生物活性の相関に興味を持たれる。

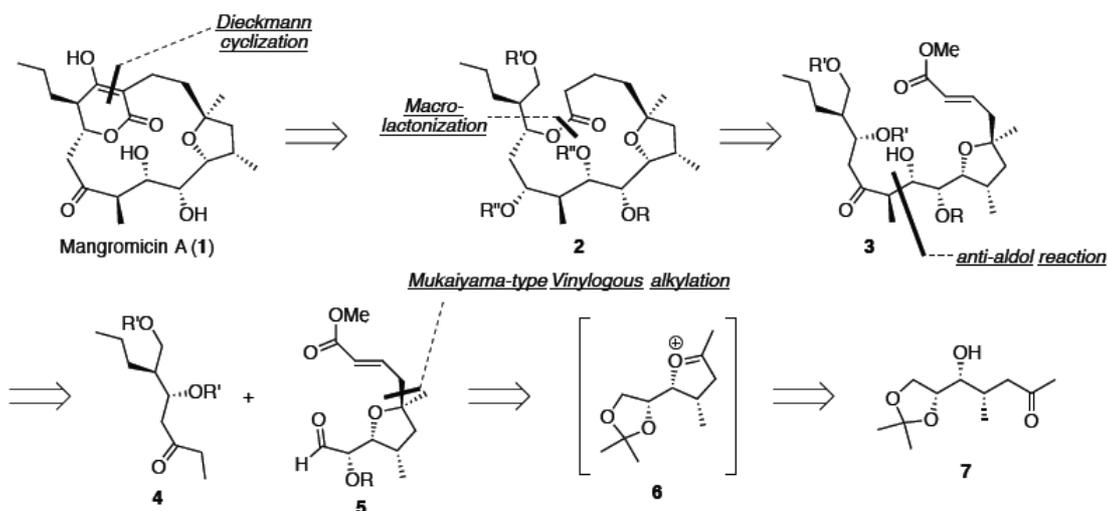


2. 研究の目的

天然からの供給が微量なため詳細な生物活性が未評価なこと、また絶対立体構造が未決定という理由から、我々は1の全合成と構造活性相関研究に着手した。

3. 研究の方法

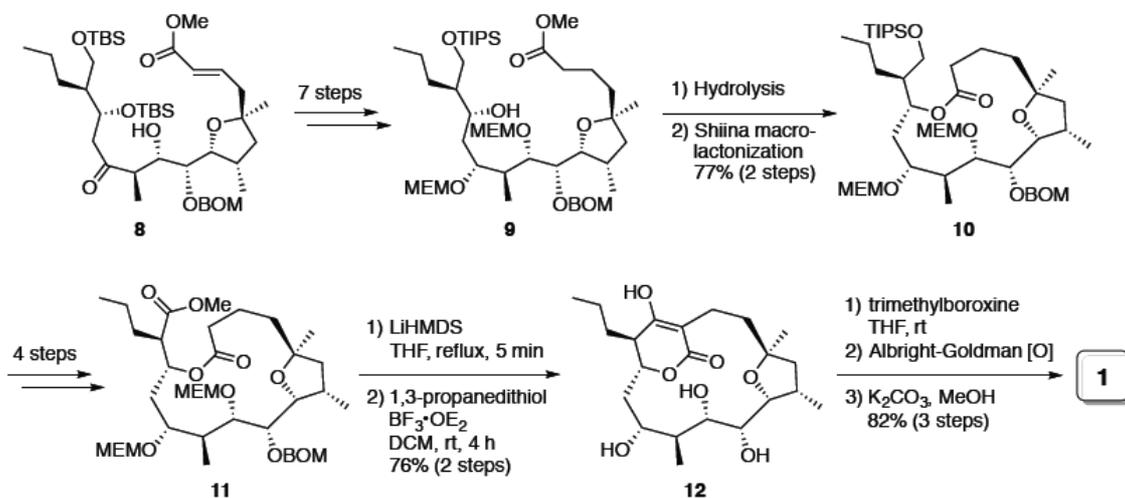
酸化されやすいジヒドロピロンが渡環したマクロ環骨格構築後は官能基変換が困難と予想されたため、1を合成最終段階におけるラクトン2からのジヒドロピロン形成により導く戦略を立案した。ラクトン2は鎖状中間体3のマクロラクトン化により構築可能と考え、3はケトン4とアルデヒド5のアンチアルドール反応により二箇所の立体を制御しながら合成する。そして5の不斉四置換炭素はオキシカルベニウム中間体6の立体を利用した向山型ビニロガスアルキル化反応により構築できると考えた。



4. 研究成果

向山型ビニロガスアルキル化反応を鍵とした不斉四置換炭素の構築を達成し、さらにアンチアルドール反応により、1の有する全ての炭素鎖と立体化学を有する鎖状中間体8までの合成を報告した。その後、保護基の掛け替えと還元を経て7工程で飽和エステル9とし、塩基性加水分解に続く椎名マクロラクトン化を行うことでマクロラクトン10を2工程、収率77%で得た。続いてTIPS基の除去と酸化により得られるエステル11に対し、THF溶媒中、加熱還流下でLiHMDSを滴下するDieckmann環化を適応した場合に1の骨格構築が可能であることが分かった。しかし、当初予想していた通り、得られた環化体は空気中で非常に不安定であり、直ちにジヒドロピロンが α -ピロンへと酸化されてしまうことが判明した。このことから得られた環化体を精製せず、3つの水酸基の保護基を一挙に除去したところ、空気中でも安定なジヒドロマンフロマイシンA (12)を導くことができた。種々検討を行ったものの12の水酸基の位置選択的な酸化が難しかったことから、一時的に1,2-ジオールをボランエステルとして保護し、Albright-Goldman酸化を

適応することでジヒドロピロンの酸化を抑え、水酸基のみを酸化することに成功した。そして最後にジヒドロピロン環のエノールのアセチル基を除去することでマンガロマイシンA (1)の全合成を達成した。種々機器分析の結果、ケト・エノールの互変異性が存在すると示唆されるジヒドロピロン環周辺の¹³C NMR の化学シフト値は若干のシフトが観測されたものの、全ての機器データが天然物と一致し、1の初の不斉全合成と絶対立体構造を決定することができた。



一方、五十嵐らは放線菌 *Streptomyces sp.* NPS554 株の培養液中よりアカエオライドを単離・報告した。この化合物はマンガロマイシンBと同様の平面構造を有するにもかかわらず、同じ条件下でのNMRデータの報告がされていない。また、比旋光度が異なることやケトエノール互変異性が観測されることからマンガロマイシンBの立体異性体としてアカエオライドと命名されている。そこでマンガロマイシンBの全合成経路の確立と絶対立体構造の決定を目的にマンガロマイシンBの全合成研究に着手した。合成した1のアセチル化によりエノール部位を保護し、最も反応性の高いC-9位水酸基選択的なメシル化を行なった。続いてDBUを用いた脱離反応により、オレフィン部位を構築し、最後にアセチル基を除去することで4工程、収率95%でマンガロマイシンBを合成した。合成したマンガロマイシンBのNMRデータはアカエオライドの文献値と良い一致を示した。加えて、NMR解析の結果からマンガロマイシンBはアカエオライドと同様に測定溶媒によってケト-エノール互変異性が生じることを明らかにした。また、合成品マンガロマイシンBの比旋光度を測定したところマンガロマイシンBの報告値とは異なりアカエオライドと一致した。そこで天然由来のマンガロマイシンBを再取得し、比旋光度を測定したところ合成品と近い値を示した。しかし、合成品、天然物いずれの比旋光度の値も測定するたびに変動することが明らかとなった。そのため、円二色性スペクトルを測定し、天然物、合成品ともに正のコットン効果を示すことを確認した。このことからマンガロマイシンBの絶対立体構造を決定し、マンガロマイシンBとアカエオライドが同一化合物であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1) Total Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of Naturally Occurring Mangromycin A, with Potent Antitrypanosomal Activity.

Hirokazu Takada, Takeshi Yamada, Tomoyasu Hirose, Takuma Ishihara, Takuji Nakashima, Yoko Takahashi, Satoshi Ōmura and Toshiaki Sunazuka, *Org. Lett.* 2017, 19, 230-233.

〔学会発表〕(計 3 件)

1) 抗トリパノソーマ活性を有する Mangromicin 類の全合成

石原 拓真、廣瀬 友靖、高田 拓和、山田 健、中島 琢自、高橋 洋子、大村 智、砂塚 敏明、第 10 回北里化学シンポジウム、北里大学相模原キャンパス、2017 年 12 月 16 日

2) 顧みられない熱帯病、トリパノソーマ症に有効なマングロマイシン類の全合成研究

高田拓和、山田健、廣瀬友靖、石原拓真、中島琢自、高橋洋子、大村智、砂塚敏明

第 110 回有機合成シンポジウム、東京、2016 年 11 月 11 日

3) 抗トリパノソーマ活性を有する Mangromicin 類の全合成

高田拓和、山田 健、廣瀬友靖、中島琢自、高橋洋子、大村 智、砂塚 敏明

日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月 29 日、

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

○取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://seibutuyyuki.sakura.ne.jp>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8 桁):

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。