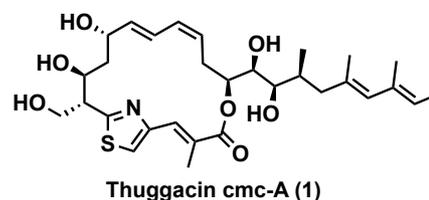




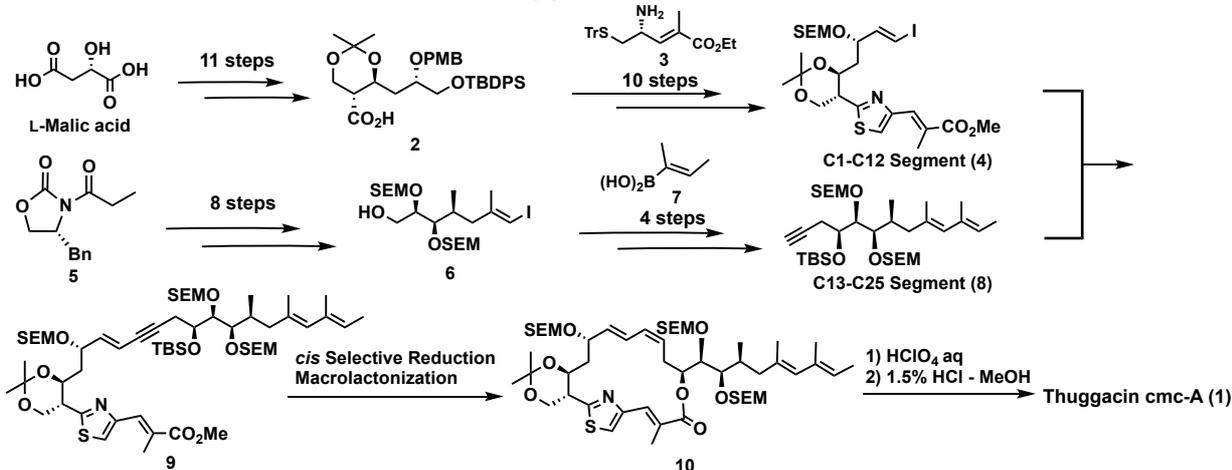
マクロリド抗生物質ツガシン *cmc-A* の全合成 Total Synthesis of Thuggacin *cmc-A*, Macrolide Antibiotics

堤 智寛¹⁾、松本 萌¹⁾、岩崎 瞳¹⁾、富澤 慧¹⁾、Jacques Eustache²⁾、
小嶺敬太¹⁾、福田 隼¹⁾、畑山 範³⁾、石原 淳¹⁾
(¹長崎大院医歯薬、²オート・アルザス大学 ENSCMu、³長崎大 MIC)

【目的】ツガシン *cmc-A* (**1**)は粘液細菌から単離されたマクロリド天然物である¹⁾。ツガシン類は多剤耐性を獲得した結核菌に対し呼吸鎖阻害活性を有することから、**1**は結核治療のリード化合物として期待される。**1**はチアゾール環、*E,Z*-共役ジエン、4連続不斉中心、17員環マクロリドといった構造的特徴を有しているものの、これまで平面構造しか明らかになっていなかった。このような背景のもと、我々は**1**の完全構造決定を目的とし、その全合成研究に着手した。



【結果】まず、**1**は類縁天然物ツガシン A との構造的類似性が高いことから同様な立体化学を有すると仮定した。L-リンゴ酸から11工程を経て得られるカルボン酸**2**とアミン**3**を縮合後、チアゾール環化、高井反応等を経てC1-C12セグメント**4**を合成した。一方、光学活性体として容易に調製可能な化合物**5**から8工程で得られるビニルヨード**6**に対しボロン酸**7**との鈴木-宮浦カップリングを行い、ジエンを構築した。その後、インジウムを用いた不斉プロパルギル化²⁾を経て、C13-C25セグメント**8**を合成した。さらに**4**および**8**を菌頭カップリングで連結することで**9**とし、続く内部アルキンの *cis* 選択的還元、マクロラクトン化、酸処理による4つの保護基の除去を行うことで、ツガシン *cmc-A* (**1**)の世界初の全合成を達成した。合成した**1**のNMRスペクトルは天然物と良い一致を示したことから、当初に仮定した立体化学は正しく、本研究によりツガシン *cmc-A* (**1**)の立体構造を決定することができた。



<参考文献>

- 1) H. Steinmetz, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5822-5832.
- 2) T. D. Haddad, L. C. Hirayama, J. J. Buckley, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 889-898.

発表者紹介

氏名 堤 智寛 (つつみ ともひろ)
所属 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
学年 博士後期課程 1年
研究室 薬品製造化学研究室

