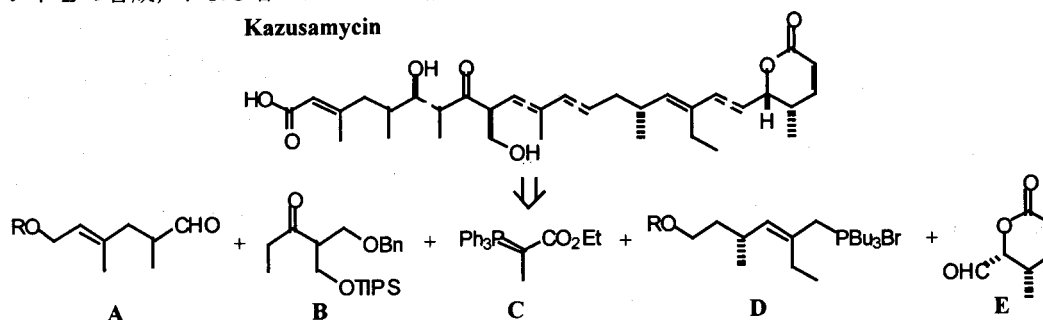


(北里大・生命科学研) ○新井則義・力石典子・桑嶋 功

カズサマイシンは放線菌代謝産物として単離され、強力な抗腫瘍活性を示すことが知られている。その構造については、不飽和ラクトン、二カ所の共役ジエン、カルボニル基を挟んだ4連続不斉中心によって特徴づけられる平面構造が決定されているのみで、生理活性の発現と密接な関連のある立体配置については、絶対配置が未知であることに加え、相対配置にも未決定の部分が残されている。そこで我々は、合成的アプローチによるカズサマイシンの絶対立体配置の決定、および活性評価のためのサンプル供給経路の確立を目的として、全合成研究に着手した。実際の合成にあたっては、既知のデータおよび類縁体の構造からカズサマイシンの立体配置を図のように想定したうえで、5つのセグメントに分け、キラルなシクロプロパンから誘導される亜鉛化合物とハロアルケンとのカップリング反応、酵素を利用した非対称化、等により各部を構築した後、それらを結合させる計画である。現在、鍵反応であるセグメントBのスズ(II)エノラートとアルデヒドAとの立体選択的アルドール反応による不斉中心の構築、およびセグメントDの合成はほぼ完了し、セグメントEの合成、および各セグメントの結合方法について検討を進めている。



○高野大介¹、長光 亨²、宇井英明¹、山口裕一²、塩見和朗²、
増間碌郎²、桑嶋 功²、大村 智² (¹北里大薬、²北里大生命研)

寄生虫症は感染者数が延べ40億人以上と、世界で最も患者数の多い疾患である。最近では、寄生虫症による死者は世界中で300万人近いといわれ、現在用いられている抗寄生虫剤の耐性種の出現もありその数は増加する傾向にある。このように寄生虫症対策が世界的な重要課題となっている中で、従来とは異なる新しい作用機作を持つ抗寄生虫剤が望まれている。このような背景のもと北里研究所で発見されたnafuredinは、寄生虫のNADH-fumarate reductaseのcomplex Iを選択的に阻害する初めての物質であり、強い貧血を引き起こし、死に至らしめることもある捻転胃虫のヒツジに対する感染治療実験において、2mg/kgの経口投与で著効を示し毒性は見られなかったことから、今後の医薬品としての開発が大きく期待されている。今回我々は、この興味ある活性を示すnafuredinの全合成ルートの確立に成功したので報告する。

まずD-Glucoseを出発原料として、その立体をもとにラクトン上の全ての立体を構築し、13工程を経てスルホン(1)へと導いた。続いて(S)-2-methyl-1-butanolより合成した側鎖(2)とのone pot Julia couplingを用いてトランス選択的にカップリング体(3)を得た。その後、エポキシドの形成、ラクトンへの変換等6工程を経てnafuredinを合成した。合成したnafuredinの各機器データ及びNADH-fumarate reductase阻害活性は天然物のそれらと完全に一致した。現在、この合成ルートを用いて誘導体を合成し、構造活性相関を検討している。

