

Title	抗菌活性を有するキシアマイシン、ダイキシアマイシン合成法の開発
Sub Title	Development of synthetic methods of antibacterial xiamycin and dixiamycin
Author	東林, 修平(Higashibayashi, Shuhei)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>キシアマイシン、ダイキシアマイシンの合成法の開発に向けて、α,β-不飽和エステルとメチルフランのDiels-Alder反応と、カルバゾール環への連結のためのHeck反応の検討を行った。α,β-不飽和エステルとして、シス、トランス異性体を含む種々の一、二、三置換のα,β-不飽和エステルを用い、ルイス酸存在下、メチルフランとのDiels-Alder反応を検討した。ルイス酸としてはフランのDiels-Alder反応に有効と報告されている四塩化ハフニウムを用いた。検討の結果、シスの立体配置を持った二置換のジエステルが最も高い反応性を示して82%の収率を与えた一方、対応するトランス体のジエステルは反応性が低く、4%の収率しか与えなかった。三置換のα,β-不飽和エステルは全く生成物を与えなかった。三置換のα,β-不飽和エステルを反応させるため、ホルミル基を導入し、MacMillanの触媒を用いた条件下で、1,4-付加と1,2-付加を同一容器内で連続的に行う反応を検討した。その結果、メチルフランがホルミル基に対して1,4-付加した生成物が得られたが、続く1,2-付加は進行しなかった。以上の結果から、Diels-Alder反応によるキシアマイシンの骨格形成には、シス二置換のα,β-不飽和エステルのDiels-Alder反応生成物からの誘導化が適当であると考えられる。</p> <p>カルバゾール環への連結のため、パラジウム触媒を用いたブロモカルバゾールとアリルアルコールのHeck反応を検討した結果、配位子を用いないパラジウムナノクラスター条件下で、望むHeck反応生成物が14%の収率で得られた。しかし、低収率であったため、アリルメチルエーテルを用いて検討した結果、43%の収率で目的物が得られた。収率が中程度である要因は、アリルメチルエーテルの沸点が低いためと考えられ、さらに収率を向上させるためには、より沸点の高い置換アリルエーテルが適していると考えられる。</p> <p>Toward development of synthetic methods of xiamycin and dixiamycin, Diels-Alder reaction between α,β-unsaturated esters and methylfuran and Heck reaction for connecting to carbazole ring were investigated.</p> <p>Mono-, di-, and tri-substituted α,β-unsaturated esters were chosen as the substrate including cis and trans isomers. Diels-Alder reaction between the esters and methylfuran in the presence of Lewis acid were screened. As the Lewis acid hafnium tetrachloride was used, since hafnium tetrachloride was reported to be effective for Diels-Alder reaction of furan. Among the esters, cis-di-substituted ester gave best result, while tri-substituted esters gave no desired product. Cascade reaction between tri-substituted ester with formyl groups and methylfuran in the presence of MacMillan's catalyst was tried. However, desired product was not formed. From these results, it is concluded that Diels-Alder reaction between cis-di-substituted ester and methylfuran is suitable for the construction of the skeleton of xiamycin.</p> <p>For the connection to carbazole ring, Heck reaction between bromocarbazole and allyl alcohol or allyl methyl ether was investigated. Under the condition using palladium nanoclusters as catalyst, the reaction with allyl alcohol gave 14% yield, while that with ether gave 43% yield. The modest yield will be improved by using allyl ether with higher boiling point.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180098

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	東林 修平	氏名（英語）	Shuhei Higashibayashi		
研究課題（日本語）						
抗菌活性を有するキシアマイシン、ダイキシアマイシン合成法の開発						
研究課題（英訳）						
Development of Synthetic Methods of Antibacterial Xiamycin and Dixiamycin						
1. 研究成果実績の概要						
<p>キシアマイシン、ダイキシアマイシンの合成法の開発に向けて、α, β-不飽和エステルとメチルフランの Diels-Alder 反応と、カルバゾール環への連結のための Heck 反応の検討を行った。</p> <p>α, β-不飽和エステルとして、シス、トランス異性体を含む種々の一、二、三置換の α, β-不飽和エステルを用い、ルイス酸存在下、メチルフランとの Diels-Alder 反応を検討した。ルイス酸としてはフランの Diels-Alder 反応に有効と報告されている四塩化ハフニウムを用いた。検討の結果、シスの立体配置を持った二置換のジエステルが最も高い反応性を示して 82%の収率を与えた一方、対応するトランス体のジエステルは反応性が低く、4%の収率しか与えなかった。三置換の α, β-不飽和エステルは全く生成物を与えなかった。三置換の α, β-不飽和エステルを反応させるため、ホルミル基を導入し、MacMillan の触媒を用いた条件下で、1,4-付加と 1,2-付加を同一容器内で連続的に行う反応を検討した。その結果、メチルフランがホルミル基に対して 1,4-付加した生成物が得られたが、続く 1,2-付加は進行しなかった。以上の結果から、Diels-Alder 反応によるキシアマイシンの骨格形成には、シス二置換の α, β-不飽和エステルの Diels-Alder 反応生成物からの誘導化が適当であると考えられる。</p> <p>カルバゾール環への連結のため、パラジウム触媒を用いたブロモカルバゾールとアリルアルコールの Heck 反応を検討した結果、配位子を用いないパラジウムナノクラスター条件下で、望む Heck 反応生成物が 14%の収率で得られた。しかし、低収率であったため、アリルメチルエーテルを用いて検討した結果、43%の収率で目的物が得られた。収率が中程度である要因は、アリルメチルエーテルの沸点が低いと考えられ、さらに収率を向上させるためには、より沸点の高い置換アリルエーテルが適していると考えられる。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Toward development of synthetic methods of xiamycin and dixiamycin, Diels-Alder reaction between α, β-unsaturated esters and methylfuran and Heck reaction for connecting to carbazole ring were investigated.</p> <p>Mono-, di-, and tri-substituted α, β-unsaturated esters were chosen as the substrate including cis and trans isomers. Diels-Alder reaction between the esters and methylfuran in the presence of Lewis acid were screened. As the Lewis acid hafnium tetrachloride was used, since hafnium tetrachloride was reported to be effective for Diels-Alder reaction of furan. Among the esters, cis-di-substituted ester gave best result, while tri-substituted esters gave no desired product. Cascade reaction between tri-substituted ester with formyl groups and methylfuran in the presence of MacMillan's catalyst was tried. However, desired product was not formed. From these results, it is concluded that Diels-Alder reaction between cis-di-substituted ester and methylfuran is suitable for the construction of the skeleton of xiamycin.</p> <p>For the connection to carbazole ring, Heck reaction between bromocarbazole and allyl alcohol or allyl methyl ether was investigated. Under the condition using palladium nanoclusters as catalyst, the reaction with allyl alcohol gave 14% yield, while that with ether gave 43% yield. The modest yield will be improved by using allyl ether with higher boiling point.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			