

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月29日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08175

研究課題名(和文) クロストリジウム感染症治療薬を指向したマクロライドの全合成と抗菌力発現機構の解明

研究課題名(英文) Synthetic study of luminamicin toward development of therapeutic agents against clostridial infection and elucidation of mode of action for antibacterial activity

研究代表者

菅原 章公 (Sugawara, Akihiro)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：50581683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ルミナミシンは抗嫌気性菌活性を有する天然物であり、クロストリジウム感染症等の治療薬のリード化合物として期待できる。研究代表者は、その創薬展開を指向し、ルミナミシンの合成経路の確立を目指した。特に、本研究期間内では三置換オレフィンを含む10員環ラク톤の構築を検討した。必要な官能基を有したヨウ素体をリチオ化することによって酸素架橋システカリンのアルデヒド体に対して、求核付加させ、所望の化合物を得た。セコ酸へと変換後、分子内椎名ラクトン化の条件に伏し所望の10員環ラク톤体を得た。今後、得られた化合物からオレフィン化等を経た後、これまでに確立した合成方法を駆使してルミナミシンの全合成を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ルミナミシンは、(1)14員環ラクトン内の無水マレイン酸と共役したエノールエーテル、(2)6-6-6三環性酸素結束システカリン骨格、(3)これら二つのユニットを結ぶ三置換オレフィン含有10員環ラク톤を有する非常にユニークな構造である。また、ルミナミシンの全合成は未だに報告されていない。従って、本全合成が達成された際には学術的なインパクトが期待できる。本成果は、10員環ラクトン形成の方法論を確立することで、全合成達成のための重要な道筋を与えた。

さらに本研究は、有機合成化学の面だけでなく、抗菌活性に着目した研究を行うことから抗嫌気性菌活性を有する化合物の創薬研究として社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Luminamicin was found to be a natural product with anti-anaerobic activity and can be expected as a lead compound for therapeutic agents against clostridial infections. We aimed to establish a synthetic route of luminamicin toward the development of drug discovery. The investigation of the efficient construction of 10-membered lactones containing a trisubstituted olefin was carried out during this research period.

Lithiation of the iodine possessing the necessary functional group is able to attack to the aldehyde at the neopentyl position of the oxygen-bridged cis-decalin, which afforded the desired compound. After conversion to the seco acid, Shiina lactonization conditions provided the desired 10-membered lactone. In the future, after the obtained compound will be converted to the trisubstituted olefin, the total synthesis of luminamicin will be achieved.

研究分野：天然物化学、有機合成化学、創薬化学

キーワード：全合成 天然物 ルミナミシン 抗嫌気性菌活性 10員環ラクトン システカリン クロストリジウム感染症 三置換オレフィン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ルミナミシン (1)¹は北里研究所の大村らによって、*Streptomyces* sp. OMR-59 株の培養液から抗嫌気性菌活性を示す新規天然物として見出された (図 1)。1 の絶対構造は当研究室で Mosher 法と計算科学の方法に基づき決定した²。標的となるグラム陽性の偏性嫌気性菌 *Clostridium difficile* (クロストリジウム属)は抗生物質による治療で腸の常在菌のバランスが崩れた際に異常増殖し、偽膜性大腸炎や中毒性巨大結腸症などを引き起こすため、ここ数年の間に大変危険な菌として警戒されている。現在これらの対処法として塩酸バンコマイシンの経口投与が行われているが、近年の耐性菌出現の問題から、それに代わる新たな抗嫌気性菌薬の開発が期待されている。代表的な例として、RNA ポリメラーゼ阻害剤であるフィダキソマイシンが、2011 年アメリカ FDA においてクロストリジウム感染治療薬として承認された。このことから明白なように、クロストリジウム感染治療薬の社会的ニーズは高まっており、将来日本においてもこの病原菌が問題となると予想される。本研究の標的天然物 1 は、クロストリジウム属に対して選択的な活性を示すことが判明しており、1 の有機合成を用いた全合成と構造活性相関解明は、その創薬展開の大きなドライビングフォースになると期待できる。

一方、1 は報告されて以来、その全合成は国内外で一例も報告されていない。その理由の一つとして、1 の他に類を見ない複雑かつ特異な構造に起因していると考えられる (図 1)。すなわち、1 は (1) 14 員環ラクトン内の無水マレイン酸と共役したエノールエーテル³、(2) 6-6-6 三環性酸素結束シスデカリン骨格 (11-オキサトリシクロ [5.3.1.1^{7,0}^{3,8}]ウンデカン)、(3) これら二つのユニットを結ぶ三置換オレフィンを含む高歪みな 10 員環マクロラクトン、の極めてユニークな構造を有している。従って、その全合成達成には、既存の反応の単純な組み合わせだけでは困難が予想され、新たな方法論や効率的な合成経路の開拓が必要となる。さらに、1 のシスデカリン部分はナルゲニシン (2) やノダスミシン (3) と類似しており、それらは抗好気性菌活性を有しているにもかかわらず、1 に抗好気性菌活性は無く、抗嫌気性菌活性のみを有するためその活性の差異に興味を持たれる (図 1)。

以上のように、1 は有機合成化学上興味深い化合物のみならず、前述した大変興味深い生物活性も有することから、研究対象として魅力的である。

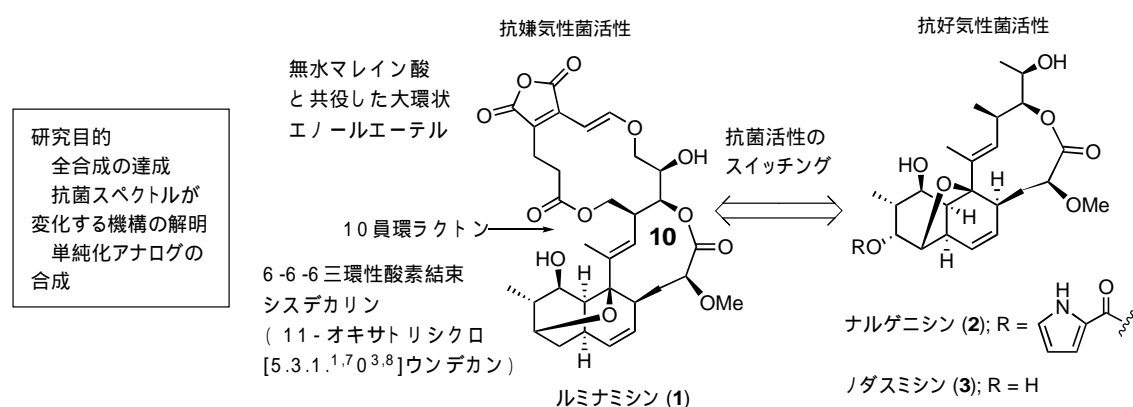


図 1. ルミナミシン (1)、ナルゲニシン (2)、ノダスミシン (3)の構造

2. 研究の目的

上記のような背景から、研究代表者は、(1) ルミナミシンの全合成法の構築と構造活性相関の解明、(2) 抗菌活性が、シスデカリン部分の類似天然物の活性とは全く異なる活性を示す現象の解明、(3) 構造を単純化した天然物アナログの創製を目的に設定し研究に着手した。これらの目的遂行のために、研究代表者は、まず 1 の合成経路の確立を目指すこととした。

3. 研究の方法

1 の合成経路の確立のために、以下のような合成戦略を立案した (図 2)。1 を 10 員環ラクトン部分で切断すると上部 3 と下部 4 に分解できる。上部 3 と下部 4 を各々合成した後、エステル化 (もしくはラクトン化) やオレフィンメタセシス、アルデヒドへの求核付加等の反応によって 10 員環ラクトンを形成可能と考えた。その後、適切な官能基変換を経て 1 へ導けると目論んだ。

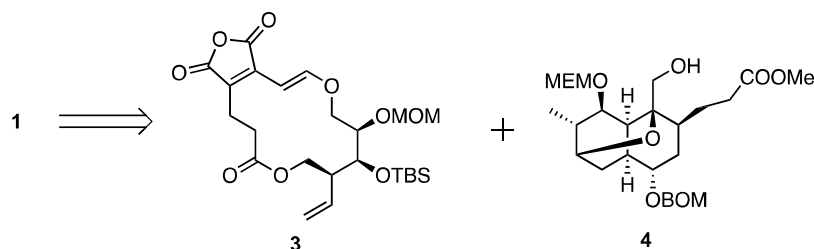
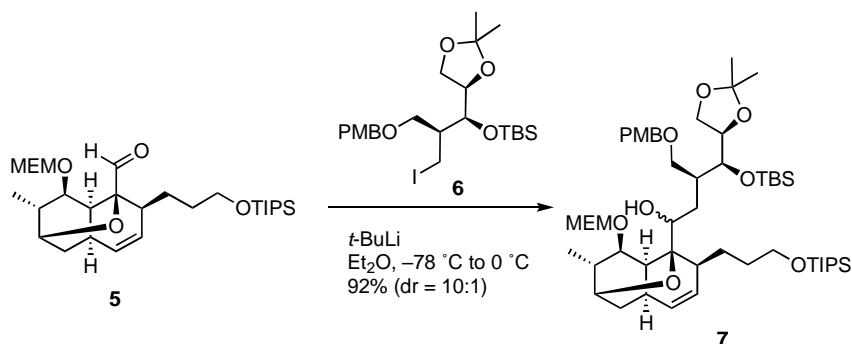


図 2. 1 の合成戦略

4. 研究成果

研究代表者は、研究開始当初より 1 の合成研究に焦点を当てて研究を行っている。その結果、二つの鍵フラグメント (14 員環ラクトン内の無水マレイン酸と共役したエノールエーテル 3、4 の基本骨格であり鍵化合物の 11-オキサトリシクロ[5.3.1.1^{7,0}3,8]ウンデカン) の合成を達成した。しかしながら、更なる検討の結果、1 の全合成達成に向けて克服すべき様々な課題が判明した。特に、三置換オレフィンを含む高歪みな 10 員環ラクトンの効率的な構築が問題となった。そこで研究代表者は、三環性酸素結束システカリン骨格を有する 12 のようなセコ酸から 10 員環ラクトン構築後、三置換オレフィン体へ導く経路を考案した。

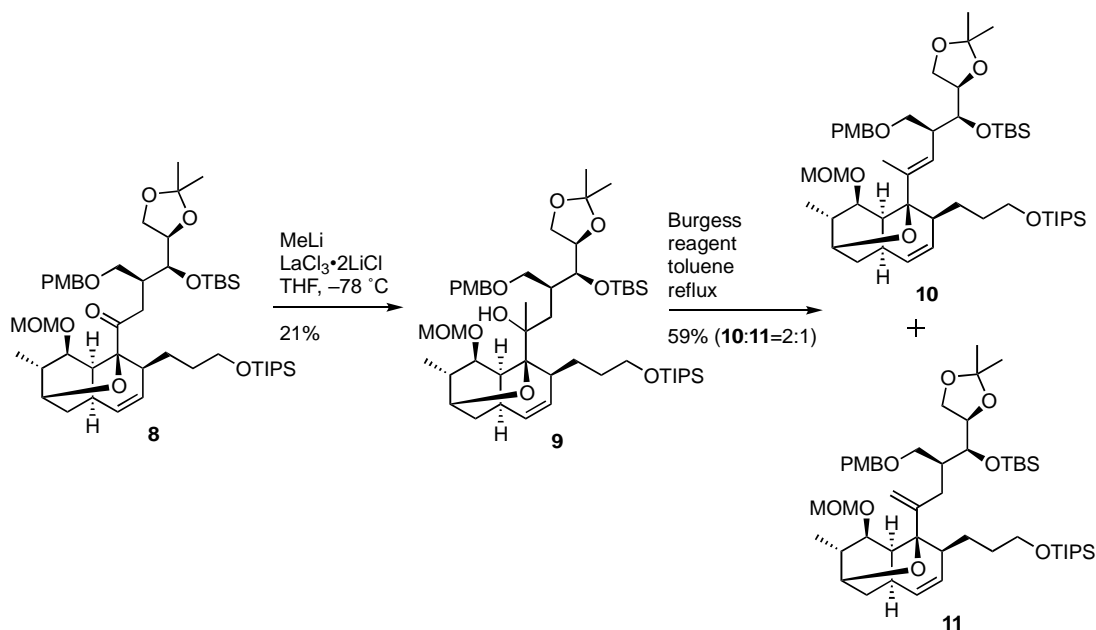
まず研究代表者は、アルデヒド体 5 の C-14 位カルボニルに対し、C-C 結合を効率的に構築可能な反応を検討した。単純な基質を用いたカルボニル基への付加は進行するものの、6 のような全合成に適応可能な官能基を有する化合物の導入は未達成だった。金属種やハロゲン部分を種々検討した結果、6 のようなヨウ素体を用いてハロゲン金属交換反応に最も有利な試薬の一つである *t*-BuLi を作用させたとこ、効率的な求核種の調製が可能となった。また、アルデヒド体 5 の求電子性が低いことが判明したため、反応性を向上させる目的で 0 度へと昇温させたとこ 92% の高収率でカップリング体 7 を得ることに成功した (式 1)。



式 1. *t*-BuLi を用いた 6 のリチオ化による 7 の合成

次いで、三環性酸素結束システカリンと中央部ユニットをカップリングしたケトン体 (8) から

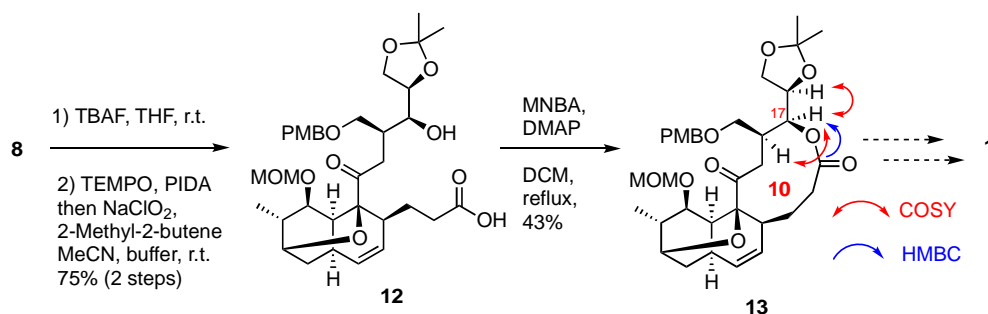
三置換オレフィンを構築すべく検討を行った(式2)。ケトンに対してメチルリチウム等による求核付加を検討したところ、未反応の原料が定量的に回収された。この原因としてケトンのエノール化が懸念されたため、塩基として作用しにくく求核性を向上させるランタノイドを利用することとした。種々検討の結果、塩化ランタン(III)ビス(塩化リチウム)錯体とメチルリチウムを用いて調製した求核種が目的のカルボニル基に付加することを見いだした。その後、得られた第三級アルコールに対してパージェス試薬を用いた脱水反応条件に付したところ、所望の三置換オレフィン(10)とエキソオレフィン(11)の混合物(10:11=2:1)を収率59%で得た。



式2. 三置換オレフィン体の構築

さらに、酸素架橋システカリン体にトランスに縮環した10員環ラクトン13を構築すべく検討を行った(式3)。8に対してTBAFを用いて二つのシリル基を除去したのち、第一級ヒドロキシ基選択的なTEMPO酸化、続くピニック酸化によってセコ酸12を合成した。その後、12に対してラクトン化の検討を行った。椎名ラクトン化の条件において室温で反応を行った際に、二量体が観測されたことから、原料であるセコ酸12を加熱条件の反応試薬溶液に徐々に滴下する手法を用いた。その結果、予想通り二量体の生成は抑制され、所望のラクトン体13を収率43%で得ることができた。得られた13は、HMBC測定により10員環が構築していることを確認した。

今後、得られた13からオレフィン化と立体選択的な酸化を経た後、これまでに確立した合成方法を駆使することによって1の全合成を目指す。同時に、全合成の途中で得られた中間体の生物活性評価を行い、抗嫌気性菌活性に対する構造活性相関を解明していく。



式3. 酸素架橋システカリン体にトランスに縮環した10員環ラクトン体13の合成

参考文献

1. Satoshi Ōmura, Rimiko Iwata, Yuzuru Iwai, Seiko Taga, Yoshitake Tanaka, Hiroshi Tomoda, Luminamicin, a new antibiotic production, isolation and physico-chemical and biological properties, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1322-1326.
2. Hiroaki Gouda, Toshiaki Sunazuka, Hideaki Ui, Masaki Handa, Yusuke Sakoh, Yuzuru Iwai, Shuichi Hirono, Satoshi Ōmura, Stereostructure of Luminamicin, an anaerobic antibiotic, via molecular dynamics, NMR spectroscopy, and the modified Mosher method, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, 18286-18291.
3. Aoi Kimishima, Tomoyasu Hirose, Akihiro Sugawara, Takanori Matsumaru, Kaoru Nakamura, Ken Katsuyama, Masaki Toda, Hirokazu Takada, Rokuro Masuma, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, Toward the total synthesis of Luminamicin: construction of 14-membered lactone framework possessing versatile enol ether moiety, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2813-2816.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Hiroyasu Ando, Aoi Kimishima, Motoyoshi Ohara, Tomoyasu Hirose, Takanori Matsumaru, Hirokazu Takada, Keisuke Morodome, Takehiro Miyamoto, Akihiro Sugawara, *Satoshi Ōmura, *Toshiaki Sunazuka, Toward the total synthesis of luminamicin; an anaerobic antibiotic: Construction of highly functionalized cis-decalin containing a bridged ether moiety, *J. Antibiot.* **2018**, *71*, 268-272. Invited the special issue of Professor K. C. Nicolaou.
査読有

〔学会発表〕(計3件)

安藤博康、大原基義、廣瀬友靖、宮本岳洋、君嶋葵、高田拓和、菅原章公、大村智、砂塚敏明、微生物由来生物活性天然物ルミナミシンの不斉全合成研究、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 IPE棟(神奈川)、2017年12月16日

安藤博康、菅原章公、廣瀬友靖、大原基義、君嶋葵、高田拓和、大村智、砂塚敏明、ルミナミシンの全合成研究；三置換オレフィンを含むサザンパートの合成、日本薬学会第137年会、東北大学(仙台)、2017年3月27日

安藤博康、君嶋葵、高田拓和、諸留圭介、松丸尊紀、菅原章公、廣瀬友靖、大村智、砂塚敏明、抗嫌気性菌活性を有する luminamicin の全合成研究、第109回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス(東京)、2016年6月8-9日

〔その他〕

ホームページ等

1) <http://seibutuyuuki.sakura.ne.jp>

2) <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~shigen/lab/>

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。