

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月14日現在

機関番号：32607

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22890175

研究課題名（和文） 酸素結束シスデカリン-マクロライド融合天然物の合成と抗菌活性のスイッチ

研究課題名（英文） Toward the total synthesis of a hybrid natural product containing oxabridged cis-decaline-macrolide and its structure-activity relationships

研究代表者

菅原 章公 (SUGAWARA AKIHIRO)

北里大学・大学院感染制御科学府・助教

研究者番号：50581683

研究成果の概要（和文）：難治性感染症の一つである偽膜性大腸炎の治療薬として期待されているルミナミシン (**1**)の効率的かつ実用的な合成法の構築を目指した。加えて、その構造活性相関の解明も目指す。14員環エノールエーテル骨格を構築するために、合成した両フラグメントであるビニルエーテル、ビニルスズエーテルによる分子間Stilleカップリングを行うことで14員環エノールエーテル骨格の構築を達成した。一方、 β -ケトエステルとアルデヒドを有する3つの不斉中心を構築した後、連続的なMichael反応、aldol反応を行い、一挙にシスデカリン骨格を含む三環性化合物へと導いた。次に三環性化合物の2級水酸基の β 脱離を行った後、精製した*m*-CPBAを作用させることでトリシクロ[5.3.1.^{1,7}0^{3,8}]ウンデカンの構築に成功した。以上のように、**1**のフラグメント上部、下部の重要骨格であるエノールエーテル骨格と架橋エーテルを有するシスデカリン骨格の構築を達成でき、全合成に向けて有益な情報を得た。

研究成果の概要（英文）：An efficient synthesis of the key framework of luminamicin, possessing vinyl enol ether, utilizing Stille coupling and Shiina macrolactonization was achieved. Additionally, synthesis of 11-oxatricyclo[5.3.1.^{1,7}0^{3,8}]undecane framework, utilizing cascade Michael-aldol reaction and reaction of oxidative enol etherification was also developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,150,000	345,000	1,495,000
2011年度	930,000	279,000	1,209,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,080,000	624,000	2,704,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：シスデカリン・トリシクロ[5.3.1.^{1,7}0^{3,8}]ウンデカン・ルミナミシン・抗嫌気性菌活性・全合成・構造活性相関・マクロライド

1. 研究開始当初の背景

ルミナミシン (**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)(*J. Antibiot.* **1985**, 38,

1322)。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 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, 102, 18286)。さらに、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とされているため、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、近年の耐性菌出現などの問題から塩酸バンコマイシンに代わる新たな抗嫌気性菌薬の開発が期待されている。顕著な例として、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*C. difficile* 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、*C. difficile* 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ている。本研究の標的天然物 **1** は、*C. difficile* 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。

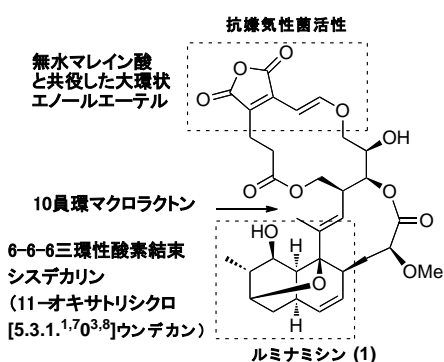


図1. ルミナミシン (**1**)の構造式

2. 研究の目的

1 は1985年に単離、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)。即ち、**1** は (A) 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、(B) 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[5.3.1.1.70^{3,8}]ウンデカン)、(C) これら二つのユニットを結ぶ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。加えて、その部分構造である無水マレイン酸の共役

エノールエーテルを含む大環状ラクトン及びその類縁体は現在までに合成報告例はない。従って、その全合成達成には、既存の反応の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。このように **1** は有機合成化学上、非常に興味深い化合物のみならず、前述した大変興味深い生理活性も有することから、研究対象として非常に魅力的である。更に、酸素結束シスデカリン部分はナルゲニシン、ノダスミン等の天然物と類似しており、それらは抗好気性菌活性を有していることが報告され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非常に興味を持たれる。

3. 研究の方法

1 の合成戦略により、中央部分の10員環ラクトンを中心に、上部**2**と下部**3**に分割し閉環メタセシス (RCM)、エステル化、無水マレイン酸への酸化を行うことで**1**へと変換できると考えた (図2)。

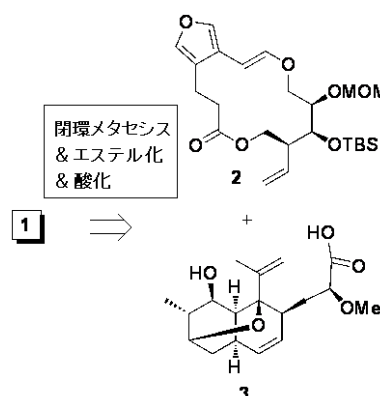


図2. **1**の合成戦略

現在までに合成例の無い共役14員環エノールエーテルを構築するにあたり、如何にして不安定と予想されるエノールエーテル部位を合成するかが大きな問題となる。それを解決するために以下の計画を立案した。即ち、三連続不斉中心を含むO-エチニル基**7**に対して、位置選択的なヒドロスタニル化、続くStilleカップリングを行うことで鎖状の共役エノールエーテル**4**を構築できると計画している。その後、椎名法を用いることで穏和な条件下マクロラクトン化が可能になり、所望

の **2** を合成できると考えた (図 3)。

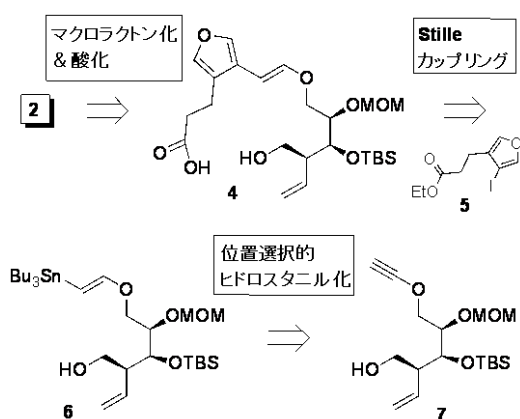


図 3. 上部 (**2**) の逆合成解析

一方、**3** 由来の 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) は、**9** のジアステレオ選択的連続 Michael-aldol 反応によりシスデカリン骨格を構築後、酸化的にエーテル架橋部位をシスデカリン上で結合させ、基本骨格 **8** を合成することとし、その後ラク톤の開環反応と側鎖の導入を経て **3** の合成を達成できると考えた (図 4)。

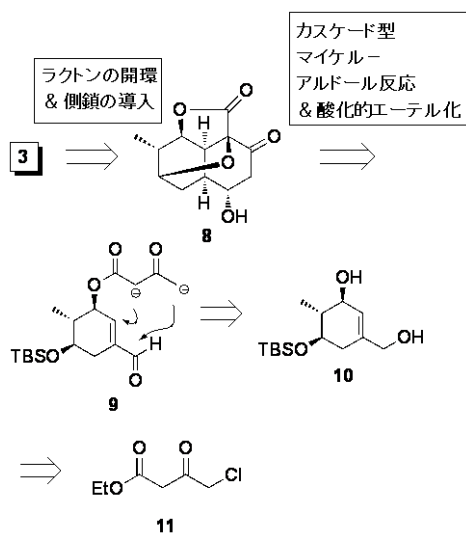


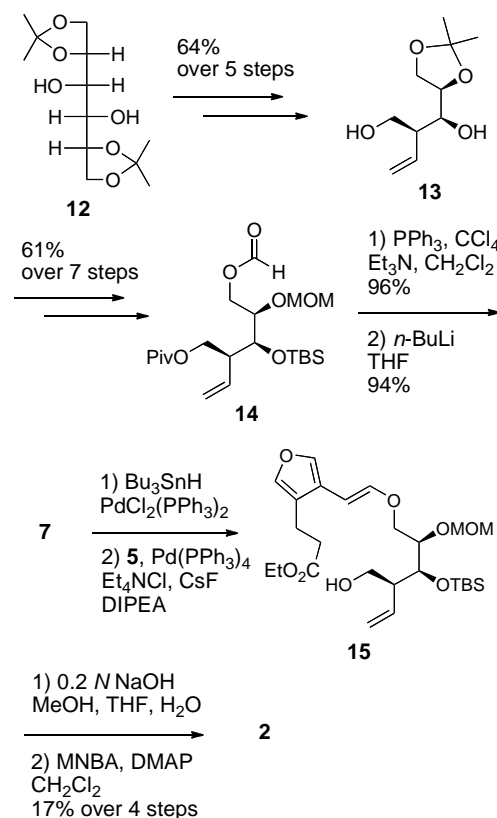
図 4. 下部 (**3**) の逆合成解析

4. 研究成果

前述したように **1** を上部と下部に分解し、それぞれのフラグメント合成を行った。

まず始めに、上部の合成に関して述べる。これまでに共役したエノールエーテル骨格

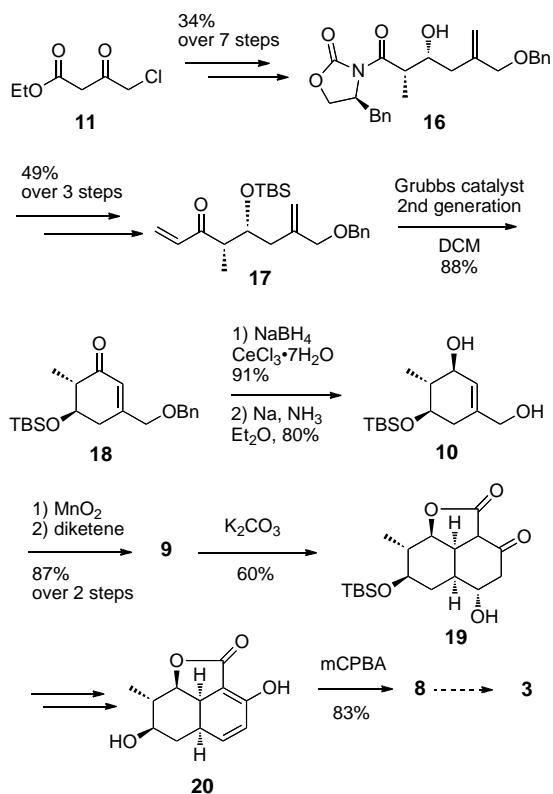
を有する天然物は **1** 並びに **1** の類縁体以外に知られておらず、その構築法の確立が必要であった。閉環メタセシスを用いた方法、 β 脱離を用いた方法、アセタールの開裂を用いた方法などが検討されてきたがその骨格の構築は困難であった。そこで新たにヨードフラン (**5**) とビニルスズエーテル (**6**) により Stille カップリングを用いた骨格構築を行った。市販品からヨードフラン (**5**) を調製し、一方で D-マンニトールから合成可能なエチルエーテル (**7**) よりヒドロステル化を行うことでビニルスズエーテル (**6**) を調製した。ここで得られた両フラグメント **5**、**6** による分子間 Stille カップリングを行うことで 14 員環エノールエーテル骨格の構築を達成した。さらに加水分解で、セコ酸 (**12**) とした後、マクロラクトン化を行うことで不安定な northern part の骨格を有する **2** の合成を達成した。更に、**2** を単純化した分子の合成も行い、構造活性相関の有益な情報も得た。



式 1.2 の合成

一方、下部の 11-オキサトリシクロ [5.3.1.^{1,7}0^{3,8}] ウンデカン骨格の合成に関して述べる。これまでに Kallmerten (*Synlett* **1992**, 269) らや当研究室 (*Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5297) において合成研究が行われており、その基本骨格合成は達成されているものの全ての官能基を揃えた合成には及んでいない。そこ

で研究代表者は酸化的エーテル化反応と、連続的Michael, aldol反応を用いることで全ての官能基が導入可能な合成経路確立が可能になると考えた。市販品**11**より数工程で合成可能なアルデヒドに対してEvansの不斉アルドール反応を用いることで目的の立体を有する**16**を単一の生成物として得た。続いて閉環メタセシス (RCM)を含む数工程を経て環化体(**18**)とした後、Luche還元 conditions に伏すことで立体特異的に反応が進行し、アルコール体(**10**)を単一の生成物として得た。以上のように3つの不斉中心を構築した後、共役アルデヒドへの変換、 β -ケトエステルの導入を行うことで**9**とした後、塩基によって連続的なMichael反応, aldol反応を行い、一挙にシスデカリン骨格を含む三環性化合物 (**19**)へと導いた。次に三環性化合物 (**19**)の2級水酸基の β 脱離を行った後、**20**に対して精製した*m*-CPBAを作用させることで中間体であるエノン体を経由し架橋エーテル体 (**8**)を得た。この反応は β -ケトエステルの α 位に対して酸化的にエーテル化を行った初めての例である。このようにして**3**の重要骨格である架橋エーテルを有する



式 2. 11-オキサトリシクロ [5.3.1.1,7⁰3,8] ウンデカン骨格の構築

シスデカリン骨格の構築を達成した。**8**はケトンやラクトンなど容易に目的物に変換可能な官能基を有しており、これまでに合成されていない**3**の合成に最も近づいた化合物であると言える。さらに、**8**から**3**の合成に向けて官能基変換を種々試みた。しかしながら、その後の変換反応は円滑に進行しないことが判明した。現在、この問題点の解決を目指し、検討中である。今後、ルミナミシンの全合成達成を目指す。また、抗嫌気性菌に対する構造活性相関研究も行っていく。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1) “Effects of a Novel Nonantibiotic Macrolide, EM900, on Cytokine and Mucin Gene Expression in a Human Airway Epithelial Cell Line” Otsu, K.; Ishinaga, H.; Suzuki, S.; Sugawara, A.; Sunazuka, T.; Ōmura, S.; Jono, H.; Takeuchi, K. *Pharmacology* **2011**, *88*, 327–332. DOI:10.1159/000334339. 査読有り

2) “An inducible cell-cell fusion system with integrated ability to measure the efficiency and specificity of HIV-1 entry inhibitors.” Herschhorn A, Finzi A, Jones DM, Courter JR, Sugawara A, Smith AB 3rd, Sodroski JG *PLoS One*, **2011**, *6*, e26731, DOI:10.1371/journal.pone.0026731. 査読有り

3) “Solution-phase total synthesis of the hydrophilic natural product argifin using 3,4,5-tris(octadecyloxy)benzyl tag” Hirose T, Kasai T, Akimoto T, Endo A, Sugawara A, Nagasawa K, Shiomi K, Ōmura S, Sunazuka T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6633-6643. DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.073. 査読有り

4) “Novel 12-membered non-antibiotic macrolides from erythromycin A; EM900 series as novel leads for anti-inflammatory and/or immunomodulatory agents” Sugawara A, Sueki A, Hirose T, Shima H, Akagawa KS, Ōmura S, Sunazuka T. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3373-3376. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.04.004. 査読有り

5) “Design, synthesis and biological evaluation

of small molecule inhibitors of CD4-gp120 binding based on virtual screening.” Lalonde JM, Elban MA, Courter JR, Sugawara A, Soeta T, Madani N, Princiotta AM, Kwon YD, Kwong PD, Schön A, Freire E, Sodroski J, Smith AB 3rd. *Bioorg. & Med. Chem.*, **2011**, *19*, 91-101. DOI:10.1016/j.bmc.2010.11.049. 査読有り

6) “NMR spectroscopy and computational analysis of interaction between *Serratia marcescens* chitinase B and a dipeptide derived from natural-product cyclopentapeptide chitinase inhibitor argifin.” Gouda H, Sunazuka T, Hirose T, Iguchi K, Yamaotsu N, Sugawara A, Noguchi Y, Saito Y, Yamamoto T, Watanabe T, Shiomi K, Omura S, Hirono S. *Bioorg. & Med. Chem.*, **2010**, *18*, 5835-5844. DOI:10.1016/j.bmc.2010.06.093. 査読有り

[学会発表] (計 5 件)

1) Sugawara A, Sueki A, Hirose T, Nagai K, Gouda K, Hirono S, Shima H, Akagawa KS, Omura S, Sunazuka T “Novel 12-membered Non-antibiotic Macrolides; EM900 Series As Novel Leads For Anti-inflammatory And/Or Immunomodulatory Agents.” 8th Asian Federation for Medicinal Chemistry (AFMC) International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11), 2011/11/29-12/2, Tokyo

2) Sugawara A, Sueki A, Hirose T, Nagai K, Gouda H, Hirono S, Shima H, Akagawa KS, Ōmura S, Sunazuka T “Novel 12-membered non-antibiotic macrolides; EM900 series as novel leads for anti-inflammatory and/or immunomodulatory agents” ICCA12, 2011/9/11-14, Berlin, Germany

3) 菅原章公, 末木啓人, 廣瀬友靖, 赤川清子, 大村智, 砂塚敏明 “抗炎症作用に特化した新規 12員環マクロライド EM900 の創製と構造活性相関研究” バイオサイエンスフォーラム 2011/8/22-23、神奈川県 (北里大学)

4) 菅原章公, 末木啓人, 廣瀬友靖, 赤川清子, 大村智, 砂塚敏明 “抗炎症作用に特化した新

規 12員環マクロライド EM900 の創製と構造活性相関研究” 日本薬学会第 131 回年会 2011/3/28-31、静岡

5) 菅原章公, 末木啓人, 廣瀬友靖, 赤川清子, 大村智, 砂塚敏明 “抗炎症作用に特化した新規 12員環マクロライド EM900 の創製と構造活性相関研究” 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム 2010/11/17-19、京都

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅原 章公 (SUGAWARA AKIHIRO)
北里大学・大学院感染制御科学府・助教
研究者番号：50581683

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし