

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590017
 研究課題名 (和文) 新規な抗菌活性を有する天然有機化合物の効率的な不全合成法の開発
 研究課題名 (英文) Development of an efficient synthetic method for novel antibiotic natural product
 研究代表者
 伊藤 久央 (ITO HISANAKA)
 東京薬科大学・生命科学部・准教授
 研究者番号：70287457

研究成果の概要：近年，MRSA やバンコマイシン耐性菌による院内感染が社会問題となっている。そのような背景の中，新たな作用機序で MRSA やバンコマイシン耐性菌に阻害作用を示すことから世界的に注目されている，天然有機化合物プラテンシマイシンの効率的な製法の開発について検討を行った。その結果，複雑な骨格部位を 10 工程以下の短工程で，さらに総収率 60% という高効率的な合成経路の開発に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：抗菌活性，合成化学，天然有機化合物，全合成，光学活性

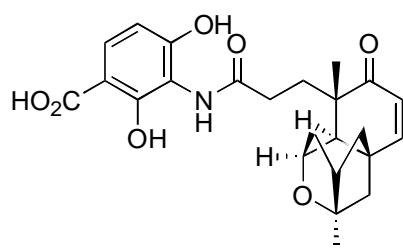
1. 研究開始当初の背景

近年，MRSAやバンコマイシン耐性菌による院内感染が大きな社会問題となっている。医療関係者はバンコマイシンなどの抗生物質の使用を最小限に抑え，突然変異による耐性菌の出現を抑制するよう努めてきた。しかしながら，これらの菌は巧みに突然変異を行い抗生物質に対する耐性を獲得してきた。耐性菌が出現しないような抗生物質は未だ開発されておらず，現在では耐性菌に対して有効な新たな抗生物質の探索，発明が盛んに研究されている。すなわち，耐性菌の発現と感染者が増える前に，耐性菌に有効な新たな抗生物質

の開発が極めて重要な課題となっている。

そのような背景の中，メルク社のグループによって，グラム陽性菌に対し幅広い抗菌活性を有する新規な天然有機化合物プラテンシマイシンが，約 25 万種の化合物のスクリーニングにより開発された (Wang, J. et al. *Nature* 2006, 441, 358-361 and Singh, S. B. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11916-11920.)。プラテンシマイシンは，脂肪酸合成経路の阻害により活性を発現し，MRSA やバンコマイシン耐性菌に対して有効であることから，次の世代の抗菌剤のリード化合物として現在世界中の注目を集めている化合物

である。プラテンシマイシンは、南アフリカ土壌由来の *Streptomyces platensis* の培養抽出物より単離され、分子式は $C_{24}H_{27}NO_7$ と、バンコマイシンなどと比較して小分子である。その構造的な特徴として、複雑に縮環した五環性骨格と、骨格から延びた炭素数3のカルボン酸部位と2,4-ジヒドロキシ-3-アミノ安息香酸の amino 基がアミド結合していることが挙げられる。さらに五環性骨格は、3つの四級炭素を含む6つのキラル中心、テトラヒドロフラン環、さらにエノン部位を有しており、有機合成化学的に非常に興味深い構造を有している。



platensimycin (1)

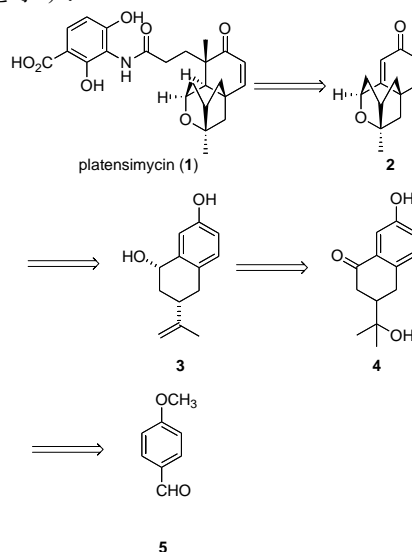
メルク社のグループによるプラテンシマイシンの構造と活性に関する論文が Nature 誌に掲載されてから、国内外の多くの有機合成化学者がプラテンシマイシンの全合成を指向して検討を行った。その中で、K.C. Nicolaou らによってプラテンシマイシンの最初のラセミ体の全合成が達成された。しかしながら、五環性骨格は複雑に縮環しており、この骨格の合成法としては、おそらく全合成を指向している有機合成化学者のバックグラウンドに基づいた多くのストラテジーが考えられる。プラテンシマイシン全合成のために開発されるであろう種々のストラテジーは、構造活性相関を指向した類縁体合成、さらには医薬品開発のための副作用の軽減や作用の増強を目的とした化合物のデザインと合成のために非常に重要である。また、これらの化合物合成を考えた場合、効率的な合成経路の開発が必要不可欠である。先にも述べたが、国内外の多くの有機合成化学者が全合成をめざしている中、プラテンシマイシンを光学活性体としてファーストシンテシスが達成できれば、その学術的意義は非常に高く、国内外の有機合成化学者に対するインパクトが非常に大きいと考えられた。しかしながら、プラテンシマイシンのような重要な生理活性を持っている化合物の場合、ファーストシンテシスに固執するばかりでなく、独創的な合成経路による効率的な合成法の開発の研究がもっとも重要であると考えている。

2. 研究の目的

近年、MRSA やバンコマイシン耐性菌による院内感染が大きな社会問題となっている。これらの菌は巧みに突然変異を行い抗生物質に対する耐性を獲得してきた。耐性菌が出現しないような抗生物質は未だ開発されておらず、現在では耐性菌に対して有効な新たな抗生物質の探索、発明が盛んに研究されている。すなわち、耐性菌の発現と感染者が増える前に、耐性菌に有効な新たな抗生物質の開発が極めて重要な課題となっている。そのような背景の中、グラム陽性菌に対し幅広い抗菌活性を有する新規な天然有機化合物プラテンシマイシンが発見された。プラテンシマイシンは、脂肪酸合成経路の阻害により活性を発現し、MRSA やバンコマイシン耐性菌に対して有効であることから、次の世代の抗菌剤のリード化合物として現在世界中の注目を集めている化合物である。プラテンシマイシンのような重要な生理活性を持っている化合物の、独創的な合成経路による効率的な合成法の開発の研究は医薬品開発の点からも重要である。

3. 研究の方法

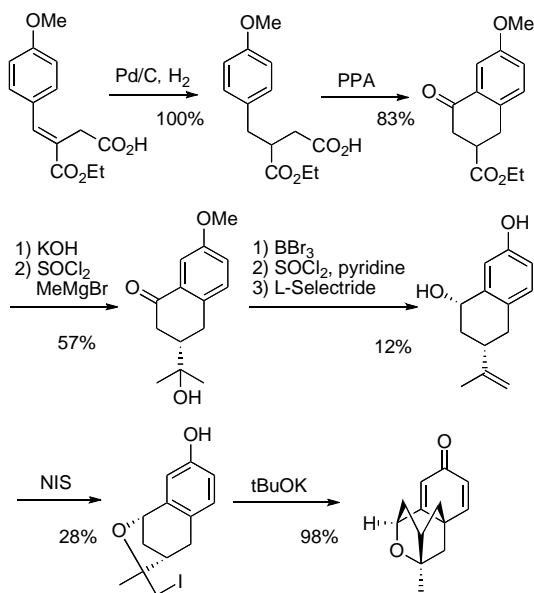
初年度はまず、プラテンシマイシンのラセミ体での五環性骨格の合成について詳細に検討を行った。すなわち、光学活性体への展開が可能で、かつ効率的な五環性骨格の構築について検討することとした。光学活性な基質の合成には天然由来、もしくは市販されており入手容易な光学活性な合成素子等を考えているが、必要に応じて不斉触媒を駆使することとした。次年度は初年度の結果をふまえ、収率の低い工程の改善と光学活性体の合成法の開発について検討した。以下に逆合成解析を示す。



我々が独自に開発を目指した合成経路はCory教授らが先に報告した合成経路と骨格構築段階が類似しており、3環性骨格構築後において全く同一の合成中間体を經由している。よって化合物2を合成の目標とし形式的全合成を目指すこととした。我々の経路はCory教授の合成経路と類似しているが、工程数は我々のものが数工程少なく、出発原料や用いている試薬も安価である。この面から我々の合成経路は効率的であると言える。

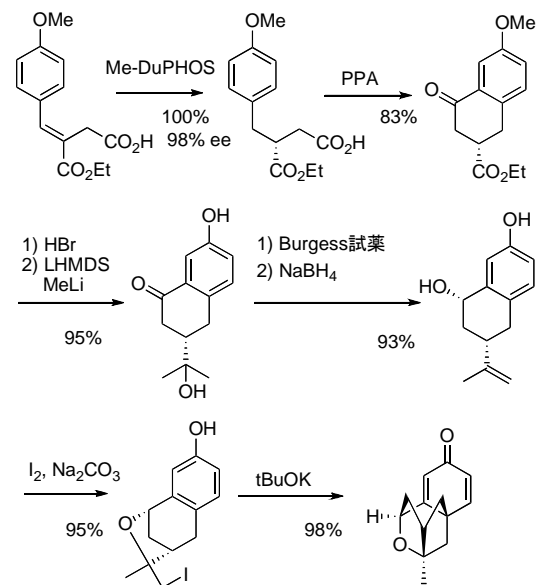
4. 研究成果

初年度の検討において、以下に示す経路を用いてラセミ体での化合物2の合成法の開発に成功した。



しかしながら、上記の合成経路における問題点として、まず第1に骨格構築の足がかりとなるイソプロペニル基の構築段階における収率がある。さらに、芳香環上のメトキシ基の脱メチル化の際の収率も問題がある。そこで次年度に、新たな戦略に基づいた合成手法の開発について検討を行い、問題のある双方の反応の収率の改善とともにさらなる工程数の短縮が可能な合成経路の確率について検討した。また、光学活性体の合成についても以下のように検討した。すなわちイタコン酸誘導体に対し不斉触媒還元反応を用い、光学活性体での3環性骨格の構築についても検討した。その結果、新規なストラテジーの開発も含め上記の問題点をすべて解決した。初年度の検討ではケトン存在下でのカルボン酸ユニットへのジメチル基の導入の際に低収率であった。これに対し新たなストラテジーを展開した。すなわち、ケトン部位

を系内でエノレートとして一時的に保護した後エステル部位へのジメチル基の導入を行い、目的の化合物を定量的に得た。さらに、4環性骨格構築の際の足がかりとなるイソプロペニル基の構築の際の収率も低いものであったが、Burgess試薬を用いることにより、この工程も定量的に進行するようになった。その結果、出発原料である安価なアニスアルデヒドより9工程50%という収率で4環性骨格の構築に成功した。また、エナンチオ選択的な接触還元を基にした光学活性体の合成にも成功し、現在欧文誌への投稿論文を作成している。



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)

[学会発表] (計 4件)

- ① 上田洋平, 岩橋香代子, 伊藤久央, 井口和男, プラテンシマイシンの形式的全合成, 第57回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 平成21年5月10日, 東京(早稲田大学)
- ② 上田洋平, 岩橋香代子, 伊藤久央, 井口和男, プラテンシマイシンの形式的全合成, 日本薬学会第129年会, 平成21年3月28日, 京都
- ③ 伊藤久央, 岩橋香代子, 上田洋平, 井口和男, 第50回天然有機化合物討論会, 平成20年10月1日
- ④ 岩橋香代子, 伊藤久央, 井口和男, プラテンシマイシンの形式的全合成, 日本薬学会第128年会, 平成21年3月27日, 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 久央 (ITO HISANAKA)

東京薬科大学・生命科学部・准教授

研究者番号：70287457

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者