

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25450147

研究課題名(和文) 薬剤耐性菌を標的とした天然由来新規抗菌物質に関する合成と構造解析

研究課題名(英文) Synthetic and structural studies of natural antibiotics which have potent activities against drug resistance strains

研究代表者

石神 健 (ISHIGAMI, Ken)

東京大学・農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：70292787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤耐性菌に対する新規抗菌剤となり得る天然物の合成研究を行った。薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有すセスキテルペンに関しては、これまで達成しているタンデム型ラジカル環化反応による骨格合成を応用しラセミ体合成の効率化と光学分割のための基質合成を検討した。黄色ブドウ球菌に対する抗菌物質Glabramycin類に関しては、報告された構造とは異なる独自の構造を提唱し、その合成により天然物の相対立体配置を訂正するに至った。抗真菌活性を有するMajusculoic acidに関しては、いくつかの工程に問題点は残すものの、天然物の鏡像体合成を達成し天然物の絶対立体配置を推定することは出来た。

研究成果の概要(英文)：Synthetic studies on natural products, which could be new drugs against drug-resistant strains, were carried out. About a sesquiterpene, which is a potent inhibitor of *H. pylori* growth, we examined optimization of racemic synthesis and synthesis of a substrate for optical resolution employing our tandem radical cyclization strategy. Concerning glabramycins, which are potent inhibitor against *Staphylococcus aureus*, we succeeded structural revision of glabramycin B was achieved by enantioselective synthesis of our proposed structure. We also suggest the absolute configuration of Majusculoic acid, a novel antifungal drug, by synthesis of enantiomer of the natural product, although some problems in several steps have been still remained.

研究分野：農学

キーワード：有機化学 天然物化学 立体化学 抗菌活性 薬剤耐性 glabramycin Majusculoic acid 抗ピロリ菌

### 1. 研究開始当初の背景

感染症は多くの抗生物質の開発などにより有効な治療が可能となった。しかし薬剤耐性等の問題から、新たな抗菌物質の探索が依然必要である。薬剤には目的とする活性への特異性が求められ、標的分子の解明や作用機序に基づく研究が重要となる。新規薬剤の開発においては、活性物質を天然に求めた探索研究や、それをリード化合物とした研究が依然重要であり、実際に現在臨床で使用される薬剤の半数以上は天然物もしくはその誘導体やミミックである。しかし、新規薬剤となり得る興味深い活性を有しながら、絶対立体配置を含めた真の構造が決定されていない天然生物活性物質は多い。近年の分析技術・手法の発達により複雑な有機化合物の構造決定も可能になったが、特に絶対立体配置を含めた立体化学の決定には困難も多く、有機合成的手法が最も有効となる。化合物の構造と活性とは密接な関係があるので、詳細な生物学的研究や構造活性相関研究のためには立体化学を含めた構造確定は不可欠であり第一の基盤となる。こうした観点から、今回、顕著な活性を有しながら構造が未解明の3種の天然抗菌物質に着目し、薬剤耐性菌を標的とした新たな薬剤としての可能性を探ることとした。

### 2. 研究の目的

薬剤耐性等の問題から、感染症に有効な新たな抗菌物質の探索は依然必要であるが、新規薬剤となり得る興味深い活性を有しながら、絶対立体配置を含めた真の構造が決定されていない天然生物活性物質は多い。今回、顕著な活性を有しながら構造が未解明である天然抗菌物質に着目し、それらの合成研究と構造解析を行う。薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有すセスキテルペン、黄色ブドウ球菌に対する抗菌物質 Glabramycin 類、抗真菌活性を有する Majusculoic acid の3種の化合物群について、有機合成による構造決定を第一義に捉え合成研究を行うこととした。

#### (1) 薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有すセスキテルペン

*Helicobacter pylori* による感染症は胃潰瘍や胃ガン等の原因として知られる。ピロリ菌による感染の治療は三重療法が一般的であるが、既存の薬剤に対する耐性菌の出現が重大な問題となっている。2005年にビャクダンより単離されたサンタロール型セスキテルペンは薬剤耐性ピロリ菌に対しても活性を有すると報告されているが、絶対立体配置は未決定である。申請者はこれまでに、本化合物の有するピシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格のタンデムラジカル環化反応による構築法を確立しており、この際環化の配座を固定した「tethered approach」により立体化学を制御できることを見出している。本法を利用し、光学活性体合成による天然

物の絶対立体配置を目指す。

#### (2) 黄色ブドウ球菌に対する抗菌物質 Glabramycin 類

黄色ブドウ球菌は化膿症や敗血症などを引き起こすが、薬剤耐性菌の問題から新たな作用機序の抗菌剤の開発が望まれている。Glabramycin 類はリボソームタンパク質 S4 を標的としたスクリーニングで発見されたが、作用機序の詳細は明らかにならず、部分的な相対立体配置が推定されているのみで、その立体化学は不明である。我々は Glabramycin 類の推定構造に誤りがあると考え、独自の提唱構造を合成することにより真の構造を決定することを目指す。

#### (3) 抗真菌活性を有する Majusculoic acid

シアノバクテリアより単離された Majusculoic acid は真菌に対して抗真菌活性を有するが、従来用いられるアゾール型薬剤とは構造が大きく異なることから、新規薬剤として興味深い。不明である絶対立体配置の解明を目的に合成研究を行うこととした。シアノバクテリアが生産するシクロプロパンカルボン酸誘導体の合成にも応用可能な合成経路の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有すセスキテルペン、黄色ブドウ球菌に対する抗菌物質 Glabramycin 類、抗真菌活性を有する Majusculoic acid の3種の化合物群について、天然物の構造決定を第一目標に設定し、各化合物の光学活性体合成を優先して行う。この際、後の類縁体合成や構造活性相関研究にも応用可能な経路での合成を目指す。いずれの化合物も申請者がこれまでに開発した骨格構築法や類縁化合物の合成法に基づき、効率的な合成経路が確立できると考えた。

### 4. 研究成果

薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有すセスキテルペン、黄色ブドウ球菌に対する抗菌物質 Glabramycin 類、抗真菌活性を有する Majusculoic acid の3種の化合物群について合成研究を行った。

#### (1) 薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有すセスキテルペン

タンデムラジカル環化を鍵反応としたラセミ体合成に成功しているため、光学活性体合成への応用を前に、各段階の収率改善と詳細なデータ解析を中心に検討を重ね、大量合成に適応可能な反応条件の最適化を行った。しかし現在のところ中間体の大量供給には成功しておらず、更なる検討が必要なことが判明したため、光学活性体合成には至らなかった。

#### (2) 黄色ブドウ球菌に対する抗菌物質 Glabramycin 類

Glabramycin B の真の構造として独自の

構造を提唱し、以前申請者が合成を達成した Sch642305 の合成法を応用した合成研究を遂行した。これにより三環性骨格の構築を達成し、中間体の比較などにより、我々の推定した立体化学が正しいことが示唆された。次に不安定なトリエン側鎖の導入を検討し、収率良く Glabramycin B を合成する経路を見出した。また不安定である最終物の精製法も確立した。その結果、これまでに報告されている立体化学に誤りのあることが判明し、相対立体配置を訂正することに成功した。

(3) 抗真菌活性を有する Majusculoic acid

これまでに開発した高光学純度のシクロプロパン環キラルビルディングブロックを用いて、立体選択的なジエン部分導入の検討を行った。HWE 反応を用いて立体選択的な臭化ジエン部分の構築に成功するとともに目的物の全合成も達成した。その結果、合成品は天然物の鏡像体である可能性が示されるとともに、合成中間体の精査も必要となった。そこで中間体の光学純度の精査と天然型の鏡像体合成の検討を開始した。天然型鏡像体の合成に必要なキラルビルディングブロックの調製とその後の化学変換には成功しているものの、還元時のシクロプロパン環の開裂などの問題点が若干残っており、天然型の合成には至っていない。

以上のように 3 種の化合物群に関して構造決定を目的とした合成研究を行った。一部はラセミ体合成に留まっているものの、Majusculoic acid に関しては鏡像体合成により天然物の絶対立体配置を推定するに至り、Glabramycin B に関しては独自の推定構造の合成により、報告されていた相対立体配置を訂正するに至った。

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 4 件)

キラリティーを有する天然生理活性物質の合成研究. (査読無) K. Ishigami, T. Kato, S. Wakamori, H. Kageji, H. Watanabe; *Annual Report 2014 (Cryogenic Research Center, The University of Tokyo)*, **6**, 39-44, <http://www.crc.u-tokyo.ac.jp> (2015).

Synthesis and revision of the relative configuration of glabramycin B. (査読有) K. Ishigami, M. Yamamoto, H. Watanabe; *Tetrahedron Lett.*, **56**, 6290-6293, doi:10.1016/j.tetlet.2015.09.149 (2015).

Synthesis of marine oxylipin topsentolide A1 and its stereoisomers,

and determination of the absolute configuration of the natural product. (査読有) K. Ishigami, M. Kobayashi, M. Takagi, K. Shin-ya, H. Watanabe; *Tetrahedron*, **71**, 8436-8443, doi:10.1016/j.tet.2015.09.013 (2015).  
Synthesis of (±)-(Z)-2-hydroxy-14-hydro- -santalol employing tandem radical cyclization. (査読有) K. Ishigami, S. Yamada, H. Watanabe; *Tetrahedron Lett.*, **56**, 5816-5819, doi:10.1016/j.tetlet.2015.09.011 (2015).

[学会発表](計 13 件)

Enantioselective syntheses of Sch642305 and Glabramycin B, antibacterial 10-membered lactones fused with 4-oxygenated cyclohexanone. K. Ishigami, M. Yamamoto, R. Katsuta, H. Watanabe; PACIFICHEM 2015 (Honolulu, USA, 2015.12.19)

Total Synthesis of Glabramycin B. M. Yamamoto, K. Ishigami, H. Watanabe; The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13) (Kyoto, 2015.11.12)

Total Synthesis of (+)-Clavigerin B. N. Kakimoto, K. Ishigami, H. Watanabe; The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13) (Kyoto, 2015.11.10)

Enantioselective syntheses of Sch642305 and Glabramycin B, antibacterial 10-membered lactones fused with 4-oxygenated cyclohexanone. K. Ishigami, M. Yamamoto, R. Katsuta, H. Watanabe; The 10th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Kaohsiung, Taiwan, 2015.11.3)

ゲラニルファルネソールおよびファルネシルファルネソールの合成研究. 石神 健, 葛山 智久, 渡邊 秀典; 第 59 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会(大阪府東大阪市, 2015.9.5)

ピペリジンアルカロイド Microgrewiapipe A の合成研究. 野上恭平, 石神 健, 渡邊 秀典; 日本農芸化学会 2015 年度大会(岡山県岡山市, 2015.3.28)

Litseaone A の合成と構造改訂. 影治 秀晃, 石神 健, 渡邊 秀典; 日本農芸化学会 2014 年度大会(神奈川県川崎市, 2014.3.28)

三員環を有する生物活性物質の合成研究. 土井 悠之介, 坂口 和彦, 石神 健, 渡邊 秀典; 日本農芸化学会 2014 年度大会(神奈川県川崎市, 2014.3.28)

立体化学の決定を目的とした GlabramycinB の合成研究. 山本 将起, 石神 健, 渡邊 秀典; 日本農芸化学会 2014

年度大会（神奈川県川崎市，2014.3.28）  
GlabramycinB の立体化学決定に向けた合成研究．山本将起、石神 健、渡邊秀典；日本農芸化学会関東支部 2013 年度大会（神奈川県横浜市，2013.11.22）

立体化学の解明を目的とした Majusculoic acid の合成研究．土井悠之介、坂口和彦、石神 健、渡邊秀典；日本農芸化学会関東支部 2013 年度大会（神奈川県横浜市，2013.11.22）

抗菌活性を有する Majusculoic acid の合成研究．土井 悠之介、坂口 和彦、石神 健、渡邊 秀典；第 57 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（埼玉県さいたま市，2013.10.5）

Plumisclerin A の四員環架橋構造の構築．服部 弘、石田 恭次、石神 健、渡邊 秀典；第 57 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（埼玉県さいたま市，2013.10.6）

〔図書〕(計1件)

低分子有機化合物取り扱い法・有機化合物の合成．K. Ishigami N. Mori; 21 世紀のバイオサイエンス 実験農芸化学，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻応用生命工学専攻編，朝倉書店 (2013)．

〔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

東京大学有機化学研究室  
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/org-chem/>

6．研究組織

(1)研究代表者

石神 健 (ISHIGAMI KEN)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：70292787

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし