

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860015

研究課題名(和文) 抗嫌気性菌活性を有する高歪み10員環ラクトン天然物群の全合成と単純化天然物の創製

研究課題名(英文) Toward total synthesis of luminamicin, a specific anti-anaerobic bactericide and creation of a truncated analog

研究代表者

菅原 章公 (Sugawara, Akihiro)

北里大学・感染制御科学府・助教

研究者番号：50581683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ルミナミシンは、抗嫌気性菌薬として創薬展開が期待される天然物である。研究代表者は、その基盤研究として重要なルミナミシンの全合成(合成経路確立)を目指し研究に着手した。

研究代表者はルミナミシンの全合成に向け、分子内Juliaカップリングを用いた10員環ラクトンの形成を検討した。すなわち、三環性酸素結束システカリン骨格を有したフェニルスルホン体に強塩基を作用させたところ、分子内Juliaカップリングが進行し、低収率ながら所望の10員環ラクトンの合成を達成した。今後得られた化合物から、ルミナミシンの全合成を目指していく。

研究成果の概要(英文)：Luminamicin was found to exhibit selective antibacterial activity against anaerobic bacteria by our group in 1985. It contains a highly functionalized 11-oxatricycloundecane, associated with a 10-membered lactone moiety which possesses a (E)-trisubstituted olefin and a 14-membered macrolactone, with an enol ether conjugated with a maleic anhydride functionality. Due to its intriguing structure and interesting biological activity, we have been focusing on its total synthesis. Herein, we report the construction of core frameworks; 1) the oxa-bridged cis-decalin ring system bearing a side chain utilizing Michael-aldol reaction and 1,6-oxa-Michael reaction, and 2) the 10-membered lactone using a ring expansion reaction of an acetal through intramolecular Julia coupling.

研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物全合成 ルミナミシン マクロライド 10員環ラクトン システカリン Juliaカップリング 1, 6-oxa Michael 抗嫌気性菌活性

1. 研究開始当初の背景

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、耐性菌出現などの問題から、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。一つの成功例として、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。このことから明かなように、*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る。

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)。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いて決定した。さらに、1の生物活性は、嫌気性菌である *C. difficile* に対して選択的な抗菌活性を示す。このことから、1は、*C. difficile* に対する選択的な抗菌薬になると期待できる。さらに、1のシスデカリン部分はナルゲニシン、ノダスミシン等の天然物と類似しており、それら(ナルゲニシン、ノダスミシン)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発現の差異に非常に興味を持たれる。

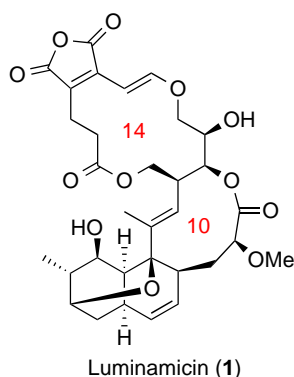


図1 ルミナミシンの構造

一方、1は1985年に報告されて以来、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員環マクロ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^{7,0}^{3,8}]ウンデカン)、(C)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。このように1は有機合成化学上、興味深い構造のみならず、前述した興味深い生物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。

2. 研究の目的

研究代表者は、1の創薬展開を最終目標として設定し、その基盤研究となる1の合成経路の確立を目指す。また、確立した合成経路から導かれる誘導体合成を通じて構造活性相関の解明を試みる。

3. 研究の方法

1の効率的かつ誘導化が可能になる全合成経路を達成するために、大環状エノールエーテルマクロライド2と三環性酸素結束シスデカリン3に分割し、合成後半に収束的に中央部の10員環を構築する経路を考案した(図2)。

4. 研究成果

研究代表者は、まずルミナミシン(1)の全合成を目標に研究を行い、その結果、以下二点の鍵フラグメントの合成を達成した。(A)無水マレイン酸鍵中間体2の合成(学会で発表済み)、(B)3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(学会で発表済み)。

しかしながら、3の側鎖を含めた合成は未達成であった。さらに、3と連結した10員環ラクトンも構築できていない。従って、本報

告書では 3 の等価体の合成と 10 員環ラクトン構築の検討を行った。

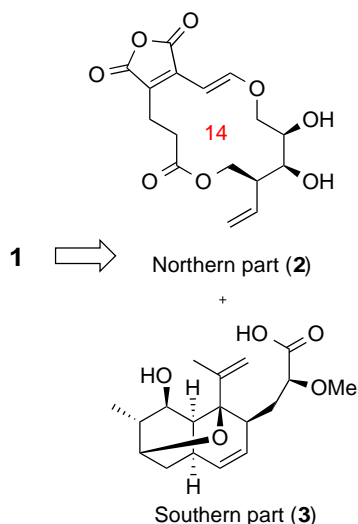


図 2 1 の合成戦略

3 の逆合成解析を以下のように示した(図 3)。即ち、3 は、合成終盤に適切な官能基を揃えた共役アルデヒド 4 の 1,6-oxa-Michael 反応により酸素架橋部分が構築できると考えた。4 は、Michael-aldol 反応によって得られる三環性化合物に対して側鎖の導入、ラクトン部分の開環を順次行うことで導けると考えた。

まず、3 の合成経路を確立した。既知物質 6 から 10 工程経て得られたシクロヘキセン体 5 に対して、Michael-aldol 反応を行い、単一のジアステレオマーとしてシスデカリン骨格を有した三環性化合物 7 を得た。その後、8 工程を経て、共役アルデヒド 4 へと導き、1,6-oxa-Michael 反応を用いた三環性酸素結束シスデカリン骨格の構

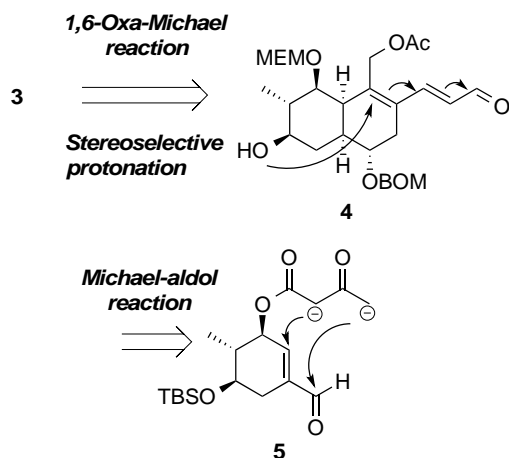


図 3 3 の逆合成解析

築を検討した。本反応の注目点として、反応が完結するためにシスデカリン部分が不利とされる舟形遷移状態をとるためにアルデヒドの活性化が必要であることとレトロ Michael 反応を抑制するためにシリルエノールエーテルとして補足する必要があることがあげられる。以上を踏まえ、種々条件検討を行った結果、TIPSOTf (Triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate)、2,6-lutidine の条件下、所望の 8 を収率 92% で得ることに成功した。

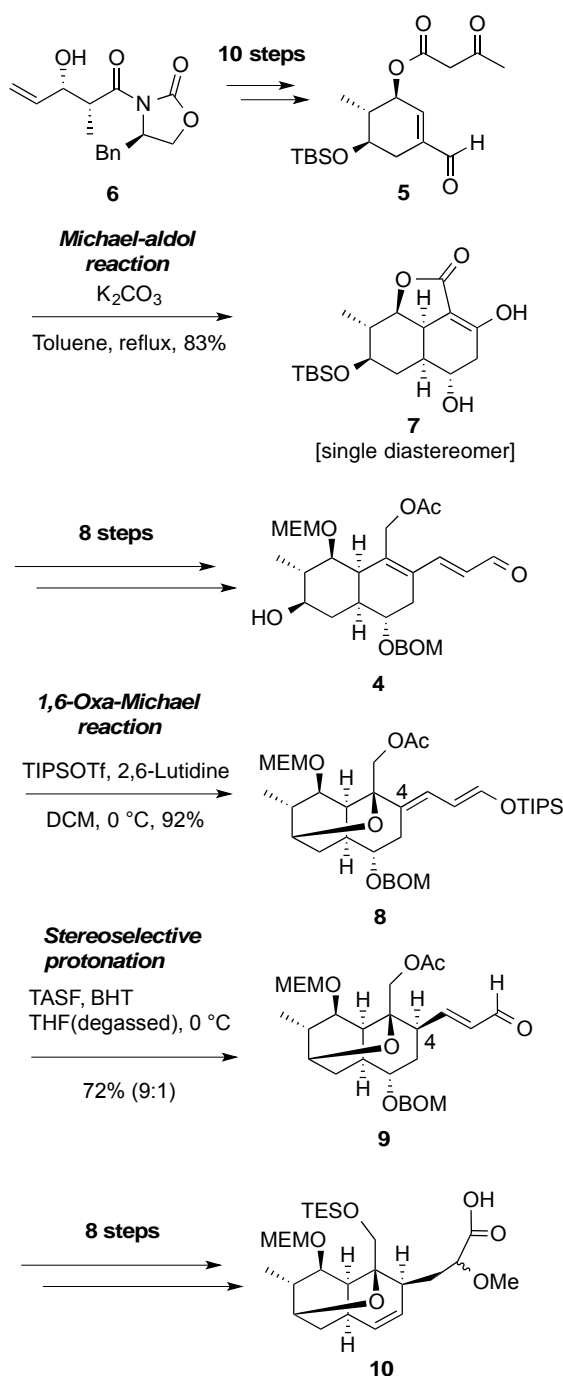


図 4 サザンパート等価体 10 の合成

次いで、C4 位の立体選択的なプロトン化を試みた。本反応の重要点は、TIPS 基の除去に伴う C4 位の立体選択的なプロトン化の際に起こりうるレトロ Michael 反応を抑制することである。望まないレトロ Michael 反応が進行すると、三環性酸素結束シスデカリン骨格が開環する。以上のことを踏まえ、反応条件を種々検討した結果、TASF (tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate)、BHT (dibutylhydroxytoluene)、THF (degassed) の条件において、最も良い収率 (72%) とジアステレオ選択性 (9:1) を与え、所望の **9** を合成できた。最後に、得られた **9** から 8 工程を経て、所望のサザンパート等価体 **10** へと導いた。

ここまでをまとめると、研究代表者は、1,6-oxa-Michael 反応を用いて三環性酸素結束シスデカリン骨格を構築し、立体選択的なプロトン化反応と種々の官能基変換を行いサザンパート等価体 **10** の合成を達成した。

次いで、もう一つの課題である三置換オレフィンを含む高歪みな 10 員環ラク톤の構築を検討した。検討は、当初オレフィンメタセシス反応を中心に行った。しかしながら、リレーメタセシスを含む分子間、分子内オレフィンメタセシス反応が全く進行しないことが判明した。

そこで、研究代表者は、**1** の三置換オレフィンを含む高歪みな 10 員環ラク톤の形成をモデル化合物を用いて検討した。その結果、三置換オレフィン部分の構築には Julia カップリングが適用できることを見出した。この方法論を用いて三置換オレフィンを含む高歪みな 10 員環ラク톤を構築する目的で、アルデヒド **10** に対する分子間 Julia カップリングを検討した。しかしながら、本反応はアルデヒドの低反応性のため、望む化合物は得られなかった。そこで、アルデヒドとスルホンの反応点を近づける目的で、分子内 Julia カップリングを検討することとした(図 5)。即ち、先に得られた **9** から 6 工程で導ける **10** を用いて、別途調製したスルホン体 **11** とエステ

ル化を行い、**12** へと導いた。その後、種々条件を検討した結果、LHMDS (Lithium bis(trimethylsilyl)amide) を用い、アセタール **13** を構築した後、DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) によって分子内 Julia カップリングを行うことで低収率ながら三環性酸素結束シスデカリン骨格と 10 員環ラク톤が結合した化合物 **14** を得た。

今後、本 Julia カップリングの最適化を行うと共に、得られた化合物から、**1** の全合成を目指していく。

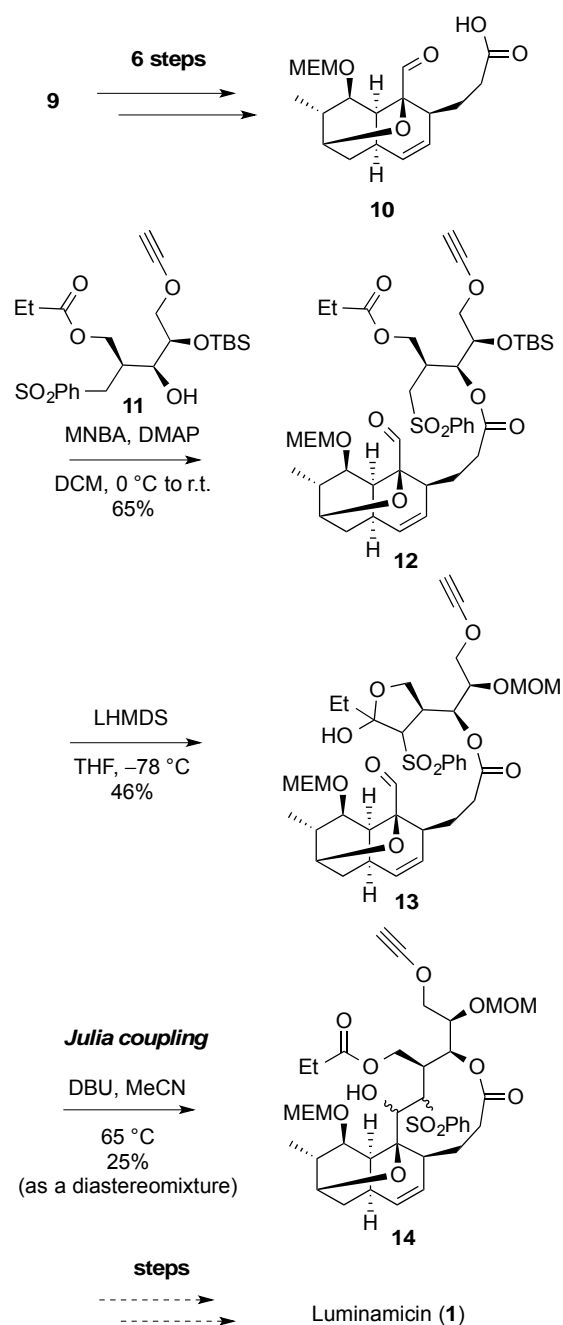


図 5 10 員環ラク톤の合成

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0件)

〔学会発表〕(計5件)

1) 君嶋 葵、安藤博康、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ルミナミシンの全合成研究 酸素架橋含有シスデカリン-10員環ラク톤の構築、2016年3月29日、日本薬学会第136年会、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)、口頭発表

2) 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ルミナミシンの全合成研究 共役エノールエーテル含有14員環マクロラク톤の構築、2016年3月29日、日本薬学会第136年会、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)、口頭発表

3) 君嶋 葵、高田拓和、菅原章公、安藤博康、諸留圭介、松丸尊紀、廣瀬友靖、大村智、砂塚敏明 抗嫌気性菌活性を有するルミナミシンの全合成研究、2015年9月26日、AKPS集会第9回北里化学シンポジウム、東京都(北里大学)、ポスター発表

4) 君嶋 葵、高田拓和、菅原章公、安藤博康、諸留圭介、松丸尊紀、山田 健、廣瀬友靖、大村 智、砂塚敏明 抗嫌気性菌活性を有するルミナミシンの全合成研究、2015年9月9-11日、第57回天然有機化合物討論会、神奈川県横浜市(神奈川県民ホール)、口頭発表

5) 君嶋 葵、諸留圭介、高田拓和、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の合成研究、2015年3月25-28日、日本薬学会第135年会、兵庫県神戸市(神戸学院大学)、口頭発表

〔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

北里大学北里生命科学研究所及び大学院感染制御科学府 生物有機化学研究室

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

6. 研究組織

(1)研究代表者

菅原章公(SUGAWARA Akihiro)

北里大学・感染制御科学府・助教

研究者番号:50581683