

## 論文の内容の要旨

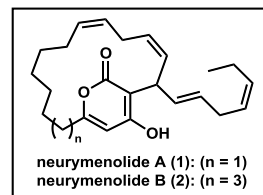
応用生命化学 専攻  
平成 24 年度博士課程 入学  
氏 名 村瀬 哲司  
指導教員名 渡邊 秀典

### 論文題目

抗薬剤耐性菌活性を示す Neurymenolide 類の合成研究

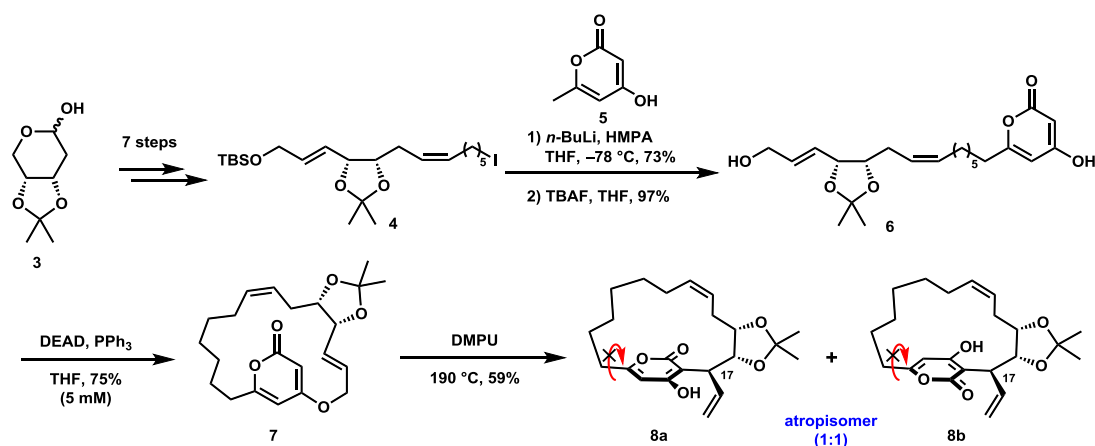
抗菌薬の歴史は薬剤耐性菌との戦いの歴史であった。抗菌薬が感染症治療に欠かせない薬となった一方、細菌もそれに対応し得る薬剤耐性を獲得してきた。新しい薬剤耐性菌が発見されるたび、新規抗菌薬の開発が必要とされ、penicilin の実用化以降 150 種類を超える抗菌薬が開発されたにも関わらず、今なお抗菌薬の開発は世界中で続けられている。メチシリンやバンコマイシンは、耐性菌の少ない抗菌薬として長年医療現場で用いられてきた。しかし近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VREF; vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*) などの薬剤耐性菌の出現・増加により、methicillin や vancomycin に代わる新規抗菌薬の開発が求められるようになった。

このような背景のもと著者は、2009 年にフィジーに生息する紅藻類 *Neurymenia fraxinifolia* から単離・構造決定された Neurymenolide 類に着目した。Neurymenolide 類は MRSA や VREF に対し抗菌活性を示すことが知られている。 $\alpha$ -ピロン構造を有したマクロライドである Neurymenolide 類は、既存のマクロライド系抗菌薬にはないユニークな化学構造をしており、新規抗菌薬開発における有用なリードとなり得る天然物として期待できる。今回著者は、Neurymenolide 類の抗菌作用メカニズムの解明、並びに新規抗菌薬開発への応用を目



指し、生物活性試験への安定した試料供給を目的とする **Neurymenolide** 類の合成研究を開始した。また本研究では、未だ明らかとなっていない絶対立体配置の決定も一つの目的にし、その不斉合成研究を行った。

当研究室ではこれまでに、**Claisen** 転位反応を利用した立体選択的な **neurymenolide A** の大環状骨格の構築がなされてきた。既知のラクトール **3** を出発原料に 7 工程で導いたヨウ化物 **4** とピロン **5** とのジアニオンカップリングを行うことでピロン骨格の導入を行いジオール **6** を合成し、分子内光延反応による大環状エーテル **7** の合成、続く立体反発を利用した **Claisen** 転位反応により、立体選択的に転位体 (**8a**、**8b**) を得ることに成功している (Scheme 1)。今回著者は、この転位体を **neurymenolide A** へと導くべく更なる研究を進めた。

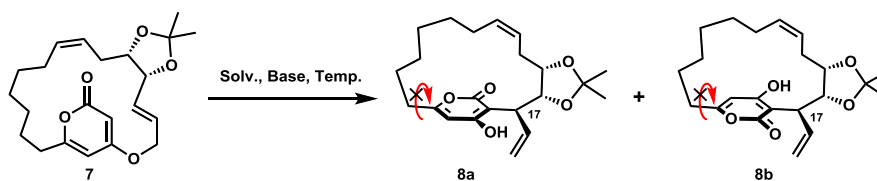


Scheme 1

### Claisen 転位反応の検討

上記に示すように、**Claisen** 転位反応により、**neurymenolide A** の大環状骨格を立体選択的に構築することに成功した。しかし先の **Claisen** 転位反応条件において、精製並びに再現性に問題があった。そこで著者はその問題を解決するために **Claisen** 転位反応の更なる条件検討を行った。先の反応条件では溶媒として用いる **DMPU** の除去が困難であり、反応の再現性も良くなかった。そこで著者は、精製が簡便で再現性の良い条件を見つけるべく、再度反応条件の検討を行った。その結果、炭酸カリウム存在下  $\sigma$ -DCB 溶媒中で 150 °C に加熱することで、先の条件 (Table 1, Entry 1) と同程度の収率で **Claisen** 転位反応が進行することを見出した (Table 1, Entry 2)。再現性が良く、溶媒も分液操作とカラムクロマトグラフィーでの除去が容易であり、本反応条件によりこれまでの **Claisen** 転位反応における問題を解決することが出来た。

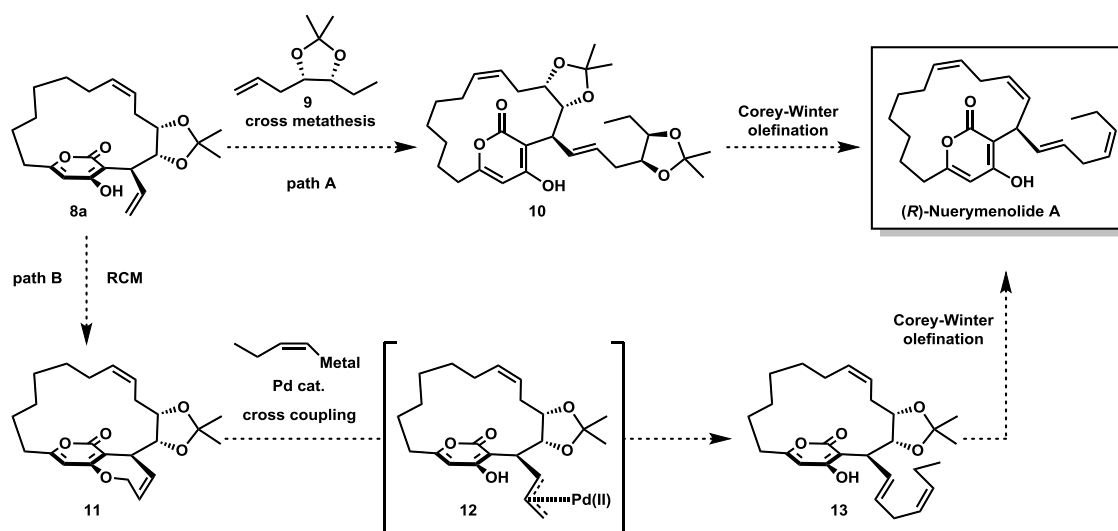
Table 1



Entry	Solv.	Base	Temp.	Result
1	DMPU	-	190 °C	59% (dr = 1:1)
2	<i>o</i> -DCB	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150 °C	57% (dr = 1:1)

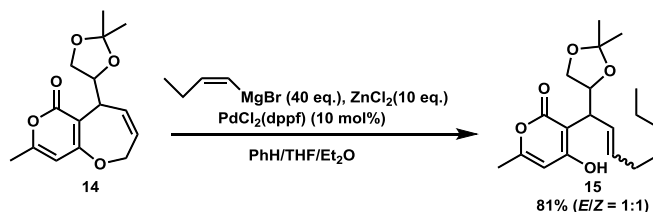
### 側鎖伸長の検討

Neurymenolide A の全合成の達成に向け、残すは側鎖の伸長とジオールのオレフィン化である。著者は側鎖伸長として二つの戦略を立案した。一つ目は転位体 **8a** に対するクロスメタセシス反応を用いた側鎖の伸長である (Scheme2、path A)。クロスメタセシス反応による側鎖伸長により neurymenolide A の基本炭素骨格を有する **10** を合成し、続く Corey-Winter 反応によるジオールのオレフィン化により neurymenolide A が合成できるものと考えた。二つ目の戦略は転位体 **8a** をアリルエーテル **11** へと導いた後に、クロスカップリング反応を用いて側鎖を伸長し、先の戦略と同様にジオールのオレフィン化を行うものである (Scheme 2、path B)。側鎖伸長の検討を開始した当初、クロスメタセシス反応を用いた側鎖伸長を試みた。しかし、種々検討を行ったがいずれの条件においても **8a** に対するクロスメタセシス反応は進行しなかった。そこで新たな側鎖伸長法として、クロスカップリング反応を用いた側鎖伸長の検討を行った。



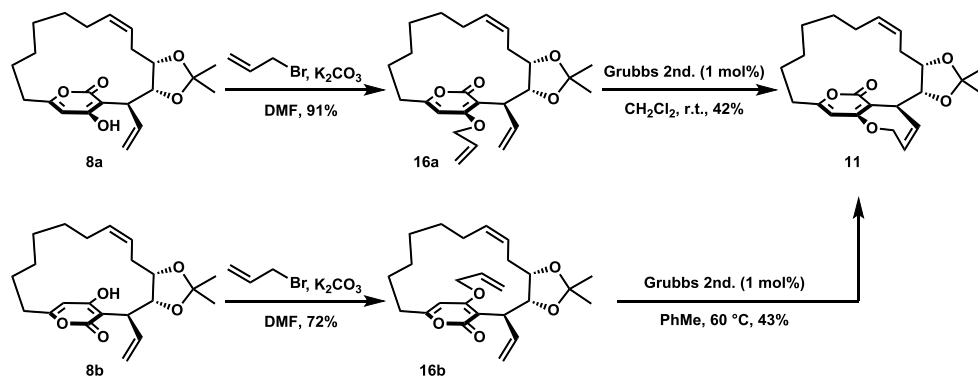
Scheme 2

アリルエーテル **11** に対するクロスカップリング反応を行うにあたり、その可能性をモデル基質 **14** を用いて検証した。その結果、亜鉛試薬を用いる根岸カップリング反応条件でのみカップリング体得られることが明らかとなり、更に高収率で反応が進行する条件を見つけて出すことにも成功した (Scheme 3)。



Scheme 3

次に、実際の基質におけるカップリング反応を用いた側鎖伸長を行うため、前駆体となるアリルエーテル **11** の合成を行った (Scheme 4)。転位体 **8a** の水酸基のアリル化を行い、トリエン **16a** を合成し、続く閉環メタセシス反応によりカップリング反応前駆体 **11** を得ることに成功した。また、**8b** に対して同様の変換を行い、**8a** から得られたものと同一のアリルエーテル **11** を合成することが出来た。



Scheme 4

現在、**11** に対してクロスカップリング反応を用いた側鎖伸長の検討を行っている。今後、モデル実験にて得られた知見をもとに **neurymenolide A** の合成を達成する予定である。

以上、本研究により先行研究における問題点の改善を行った。また、モデル実験におけるクロスカップリング反応を用いた側鎖伸長の検討から、**neurymenolide A** の合成に向けた活路を見出すことが出来た。今後、本研究をもとに **neurymenolide A** の合成法が確立され、**neurymenolide B** の合成への応用、また、生物活性試験への安定した試料供給が可能になると考えられる。本研究により確立された合成法が活かされ、新規抗菌薬の開発並びに有機化学の更なる発展へ貢献できれば幸いである。