

# 論文審査の結果の要旨

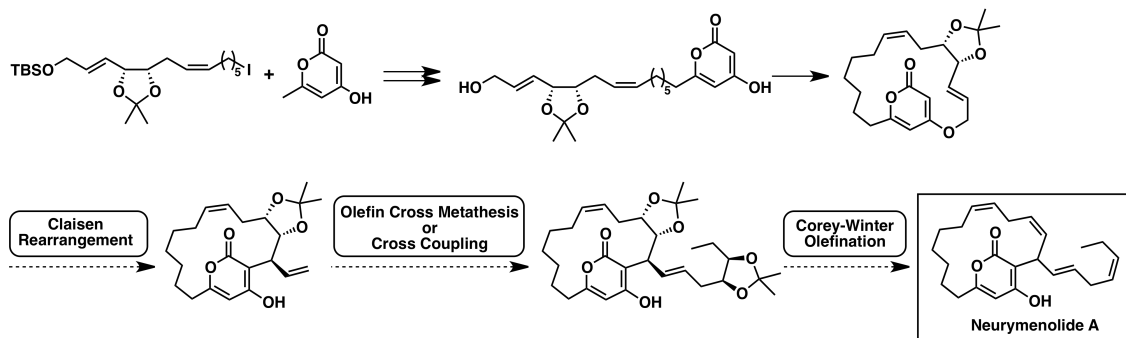
申請者氏名 村瀬 哲司

抗菌薬は感染症治療に欠かせないが、細菌もそれに対応し得る薬剤耐性を獲得してきた。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いるが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VREF）などの薬剤耐性菌の出現・増加により、新規抗菌薬の開発が求められている。

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 類は MRSA や VREF に対し抗菌活性を示すことが知られている。本化合物は  $\alpha$ -ピロン構造を有したマクロライドであり、既存のマクロライド系抗菌薬にはない特徴的な化学構造であることから、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。本論文では、Neurymenolide 類の未明である絶対立体配置の決定および、抗菌作用メカニズムの解明・新規抗菌薬開発への応用を目指した試料供給を目的に不斉合成研究取り組んだものであり、序論・三章からなる本論・総括より構成されている。

序論に続く本論第一章では研究背景として、薬剤耐性菌の出現や新規抗菌薬開発の必要性、Neurymenolide 類の構造・活性などについて述べている。また、所属研究室で過去に研究された骨格構築法についても紹介されている。

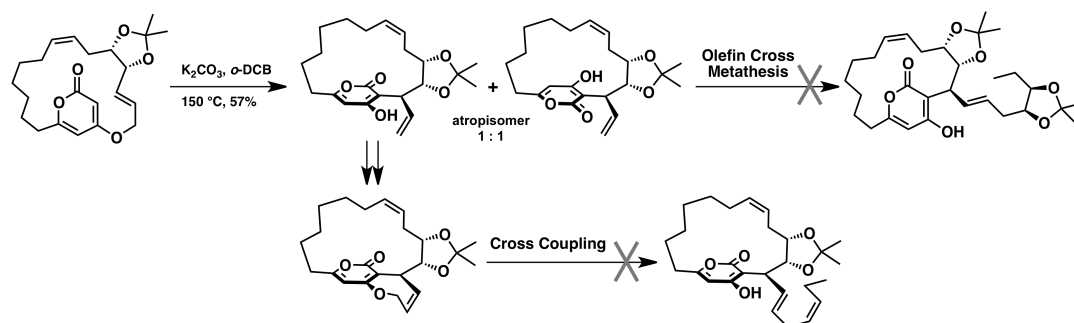
第二章では、過去の骨格構築法に基づく合成経路を設定し、Neurymenolide A の合成研究を遂行している。所属研究室ではピロン骨格を有する大環状エーテルの Claisen 転位反応による Neurymenolide A のマクロリド骨格構築を立体選択的に達成しているものの、Claisen 転位反応の再現性や収率に問題があった。また全合成の達成には、側鎖伸長やオレフィン化などの課題が残されており、これらの解決を順次検討している。



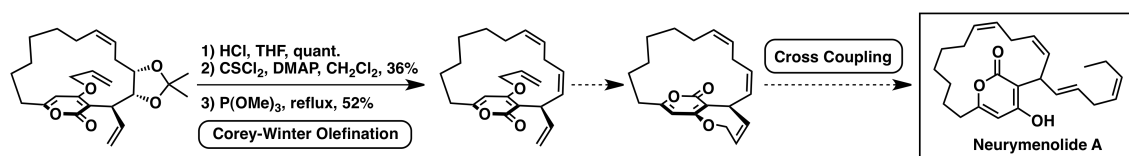
まず、マクロリド骨格構築における Claisen 転位反応の最適化を検討している。以前の合成研究では DMPU を溶媒とした高温下での反応条件が必要だったが、炭酸カリウム存在下 *o*-ジクロロベンゼンを溶媒とした比較的低温下で、再現性・収率ともによく転位が進行することを見出した。また、得られた転位体はアトロプ異性体混合物として存在していた。

次に、転位体に対する側鎖伸長を検討している。オレフィンクロスメタセシス反応によ

る側鎖伸長は、触媒や溶媒、遊離の水酸基の有無に関わらず反応が進行しなかった。また、クロスカップリング反応による側鎖伸長の検討では、モデル基質に関しては根岸カップリングの条件下で反応が進行することを見出したものの、Claisen 転位体から閉環メタセシス反応を経由して調製した実際の基質ではクロスカップリング反応が進行しなかった。これらの結果は、立体制御のために導入してあるアセトニド骨格による立体障害が原因であると結論づけており、側鎖伸長の前にアセトニド部分のオレフィン化を行えば解決できると考えている。



最後にオレフィン化の検討を行っている。種々の中間体に対してオレフィン化を検討した結果、アリルエーテル中間体のアセトニドを除去して得られるジオールに対する Corey-Winter オレフィン化が速やかに進行し、オレフィンの導入に成功した。本化合物を用いてクロスカップリング反応を行えば、Neurymenolide A の合成が可能と考えられる。



第三章では今回の合成研究をまとめており、Neurymenolide A 全合成に向けた今後の展望について述べており、最後に総括では、薬剤耐性菌に対する新規薬剤の可能性を議論している。

以上本論文は、薬剤耐性菌に対する新規抗菌物質としての可能性がある Neurymenolide 類の不斉合成研究に関するもので、学術上ならびに応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。