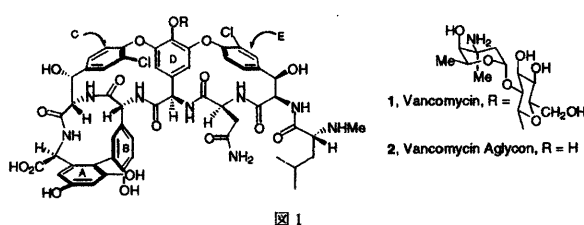


審査の結果の要旨

氏名 宮崎 将

天然物バンコマイシン (図 1) はグリコペプチド系抗生物質であり、現在問題となっている院内感染 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) に対する治療薬として現在臨床で用いられている。近年、バンコマイシン耐性菌の出現が問題となっており、この耐性菌の発現により、その克服を目的としたバンコマイシン誘導体合成が脚光を浴びている。また、三環性の heptapeptide であるバンコマイシンは、その 9 つの不斉点と 3 つの Atropisomerism の立体化学を如何に構築するなど、合成的にも興味を持たれている化合物である。



宮崎将は以下の検討を行った。1) バンコマイシンアグリコンの Degradation Study。2) A-B 環モデル化合物の合成法の確立。3) 得られた Atropisomerism の知見を利用した効率的なバンコマイシンアグリコンの全合成。

1) バンコマイシンアグリコンの Degradation Study.

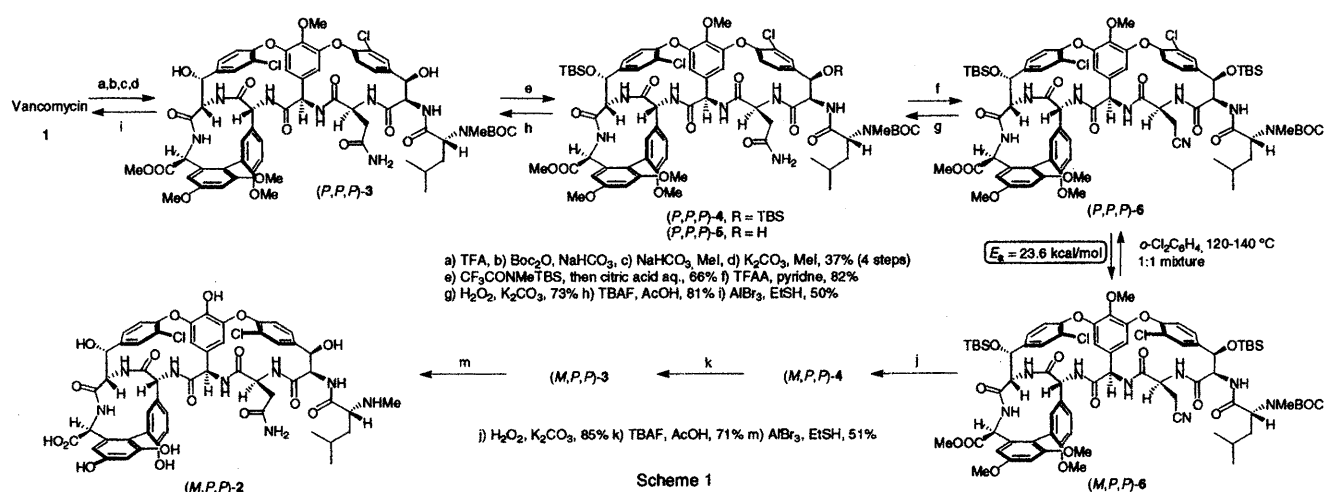
宮崎将は、全合成の最終段階における化合物の反応性、安定性を検討するために、バンコマイシンからその誘導体を合成し、得られた Degradation 化合物をバンコマイシンアグリコンに変換することを計画した。

バンコマイシンを TFA で処理し、糖部分を除去、アミンを Boc では保護した後、メチルエステル化、4 つのフェノールをメチルエーテルで保護し、(P,P,P)-**3** を得た。2 つの 2 級アルコールを TBS で保護した後、TFAA-pyridine を用いた脱水反応で Degradation 化合物(P,P,P)-**6** を得ることに成功した。

(P,P,P)-**6** からバンコマイシンアグリコンへの変換は以下の条件を用いた。modified Katritzky 条件(H₂O₂-K₂CO₃aq.)を用いてニトリルの加水分解後、TBS を脱保護し、最後に AlBr₃-EtSH を用いて 4 つのメチルエーテル、メチルエステル、Boc 全てを脱保護して、目的物であるバンコマイシンアグリコンを合成した。

次に、宮崎将は、**6** を加熱することにより、最も効率的に D-E 環上 Cl の選択的 Atropisomerization が観測されることを見出した。その Atropisomerism *E_a* (activation energy) は 23.6kcal/mol であった。

また、(M,P,P)-**6** からバンコマイシンアグリコンの D-E Atropisomer(M,P,P)-**2** を合成し、その生物活性を調べたが、天然型に比べ 10-20 倍活性の低下が見られた(Scheme 1)。

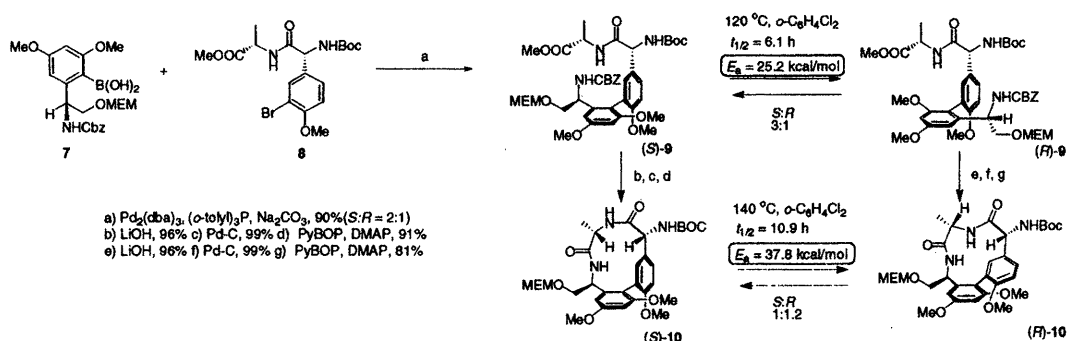


2) A-B 環モデル化合物の合成

次に宮崎将は、biaryl の構造と cis アミド構造を持ち、最もひずみ大きいと想定される 12 員環構築を検討した。

立体障害の大きい biaryl の構築には Suzuki coupling 反応を用い、1 2 員環の閉環には分子内ラクタム化を用いることを計画した。7 の Suzuki coupling 反応系中での不安定さを克服し、9 ($S\text{-}9 : R\text{-}9 = 2:1$) を得ることに成功した。

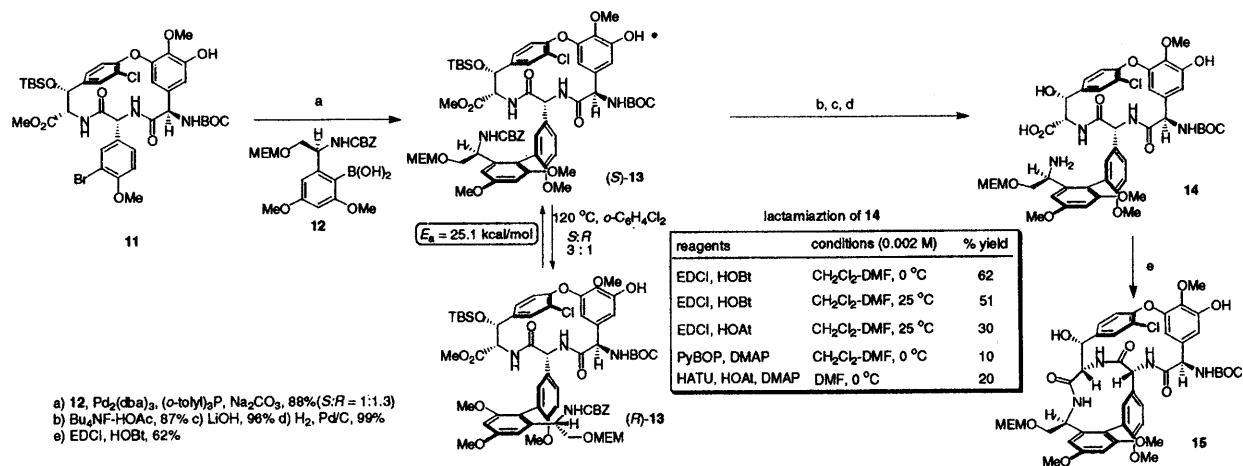
続いて望みの立体である $S\text{-}9$ をエステル加水分解、CBZ の脱保護後、様々な lactamization 条件を検討し、 $S\text{-}10$ を得ることに成功した。9、10 は加熱することにより Atropisomerization が観測され、それぞれの Atropisomerism E_a (activation energy) は 25.2 kcal/mol 、 37.8 kcal/mol であった (Scheme 2)。



4) バンコマイシニアグリコンの全合成

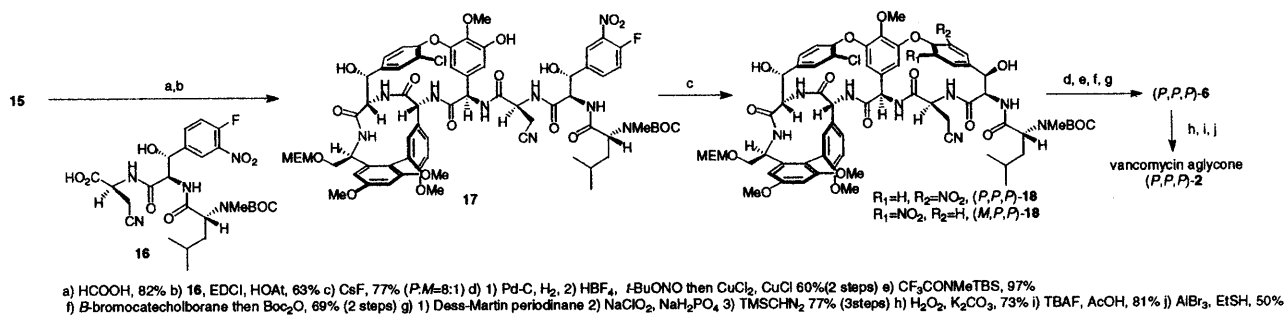
宮崎将は、得られた Atropisomer の熱力学的安定性の結果から C-D 環、A-B 環、D-E 環の順番で閉環することにより、目的の立体でない Atropisomer を目的の立体に変換することが可能であり、間接的に diastereoselective なバンコマイシニアグリコンの全合成が可能であると推測した。

まず、11 と 12 の Suzuki coupling 反応によって 13 ($S\text{-}13 : R\text{-}13 = 1:1.3$) を得た。目的の立体でない $R\text{-}13$ は加熱することにより Atropisomerization し、容易に目的の立体である $S\text{-}13$ への変換が可能であった。14 の分子内ラクタム化は C-D 環存在の為に歪がかかり、モデル化合物より困難が予想されたが、様々な条件を検討した結果、EDCI-HOBt 条件を用いることにより、目的とする 15 を得ることに成功した (Scheme 3)。



Scheme 3

CsFを用いた S_NAr 反応で **17** を閉環し、**18** を収率 77% ((*P,P,P*)-**18** : (*M,P,P*)-**18** = 8 : 1) で得ることに成功した。目的の立体を持つ *P*-**18** はニトロ基を接触還元後、Sandmyer 置換反応にて立体配置を失うことなく *D-E* 環上に塩素を導入した。官能基の保護、脱保護をへて、1 級アルコールをカルボン酸に酸化し、メチルエステル化することにより以前合成した中間体(*P,P,P*)-**6** を得た。この化合物から既に確立した方法を用い、バンコマイシンアグリコンの全合成を達成した(Scheme 4)。



Scheme 4

以上宮崎将は、バンコマイシンアグリコンの全合成研究にて顕著な成果をおさめた。本研究は博士(薬学)に十分相当すると判断される。