

## 論文の内容の要旨

論文題目 チオラクトマイシンおよびその誘導体の合成と生物活性に関する研究

氏名 大島康平

チオラクトマイシン(TLM, **1**)は、放線菌の一種、*Nocardia sp.*、から単離された中程度の抗菌活性を示す抗生物質であり、その作用メカニズムとしては、タイプ II 脂肪酸合成酵素(FAS)を阻害すると報告されている。この作用メカニズムを活用した抗菌薬は今日までに上市されていないため、临床上問題となっている耐性菌に対しても効果を示すことが期待されている(Figure)。また、最近

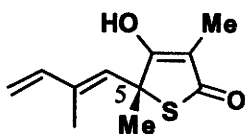


Figure. structure of thiolactomycin (TLM, **1**)

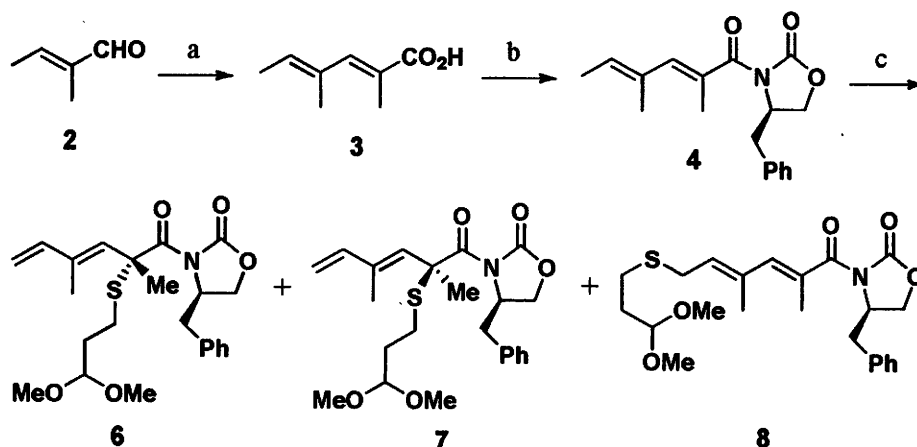
になって、**1** やその誘導体がタイプ I FAS を阻害することも報告されており、抗肥満薬や抗がん剤としての可能性も有している。

**1** の全合成はこれまでに6グループにより報告されているが、創薬を指向した誘導体合成を視野に入れた場合、これらの合成法は、**1** の5位イソプレノイド部分を変換した誘導体の合成などを行う上で、必ずしも簡便で効率的なものではないと考えられた。

著者は、様々な誘導体の効率的な合成を念頭においた **1** の簡便な合成法を開発すること、さらには開発した合成法を用いて種々の誘導体を合成し、それらの抗菌活性およびタイプ I FAS 阻害活性を解明することを目的として本合成研究を開始した。**1** を簡便に合成しうる鍵反応として、求電子的脱共役不斉 $\alpha$ -スルフェニル化反応を考案した。すなわち、スルフェニル化剤 **5** を用いた **4** の不斉 $\alpha$ -スルフェニル化反応が進行すれば、効率よく **1** の4置換炭素を構築でき、次いで種々の官能基変換を行うことによって **1** を簡便に合成できるものと期待した(Scheme 1)。

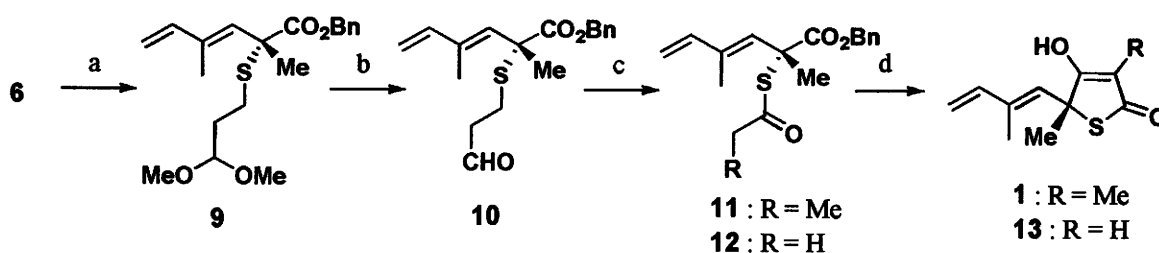
求電子的脱共役不斉 $\alpha$ -スルフェニルについて、**4** を反応基質として種々の反応条件を検討した結果、HMPA 存在下でナトリウムヘキサメチルジシラジドを作用させ、その後、スルフェニル化剤とし

て3,3-ジメトキシプロピルメタンチオスルホネート **5** を反応させると、目的の $\alpha$ -スルフェニル成績体 **6** が74%で得られることが判明した。



**Scheme 1.** Deconjugative asymmetric  $\alpha$ -sulfenylation of the chiral 3-( $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated acyl)oxazolidin-2-one **4**. (a) (i) *t*BuOLi, (EtO)<sub>2</sub>P(O)CHMeCO<sub>2</sub>Et, hexane, rt; (ii) 10%NaOH aq., EtOH, 50°C, 87%; (b) *t*BuCOCl, Et<sub>3</sub>N, THF, -15°C, then LiCl, (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone, rt 91%; (c) (i) NaHMDS, HMPA, THF, -78°C; (ii) (MeO)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SSO<sub>2</sub>Me(**5**), -78°C-rt, 74% (**6**), 9% (**7**), 8% (**8**).

得られた **6** をエステル化および脱保護を行って **10** を得、さらにレトロマイケル反応に続いてプロピオニル化およびディークマン縮合を行い、目的の **1** へ導くことに成功した(Scheme 2)。また、**10** をレトロマイケル反応に付した後、アセチル化とディークマン縮合を行うことで **1** の誘導体である3-デメチルチオラクトマイシン(**13**)を合成することにも成功した。次に、*ent*-**4** を用いることにより、同様の合成経路で非天然型チオラクトマイシン(*ent*-**1**)およびその3-デメチル体(*ent*-**13**)も合成した。



**Scheme 2.** Synthesis of (*R*)-(+)-thiolactomycin **1** and its 3-demethyl derivative **13**. (a) Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>, BnOH, 70°C, 83%; (b) 6%HCl aq., THF, rt, 97%; (c) (i) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, 4°C; (ii) EtCOCl or AcCl, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4°C, 75% for **11**, 68% for **12**; (d) LiHMDS, THF, -78 °C-rt, 63% for **1**, 59% for **13**.

今回開発した簡便な合成法を用いて合成した以上の4種の化合物 **1**、*ent*-**1**、**13** および *ent*-**13** について、抗菌活性およびタイプ I FAS 阻害活性を測定した。その結果、抗菌活性に関しては天然物である **1** のみが活性を示すことが明らかとなった。一方、大変興味深いことに、タイプ I FAS 阻害活性については、天然型である **1** および **13** は活性を示さないが、非天然型である *ent*-**1** および *ent*-**13** は中程度の活性を示すことが明らかとなった(Table 1)。

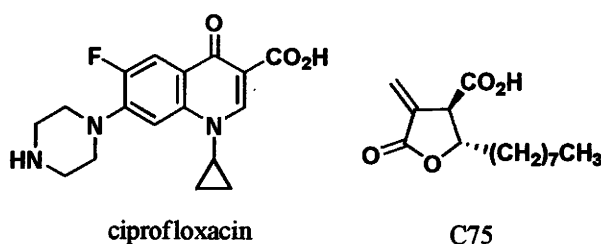
以上の結果を踏まえ、次に抗菌活性およびタイプ I FAS 阻害活性の向上を目的として、今回開発した簡便な合成法を用いた **1** の5位誘導体の合成を検討した。すなわち、5位のイソプレノイド部分が如何に活性に関与しているか、また、他の誘導体においても非天然型のみがタイプ I FAS 阻害活性を有するのかなどを解明するため、5位にアルケニル基およびジエン部分が環状構造に含

まれるシクロアルケニリデンメチル基を有する誘導体 **17a-f** および **17g-i** について両対掌体の合成に着手した。

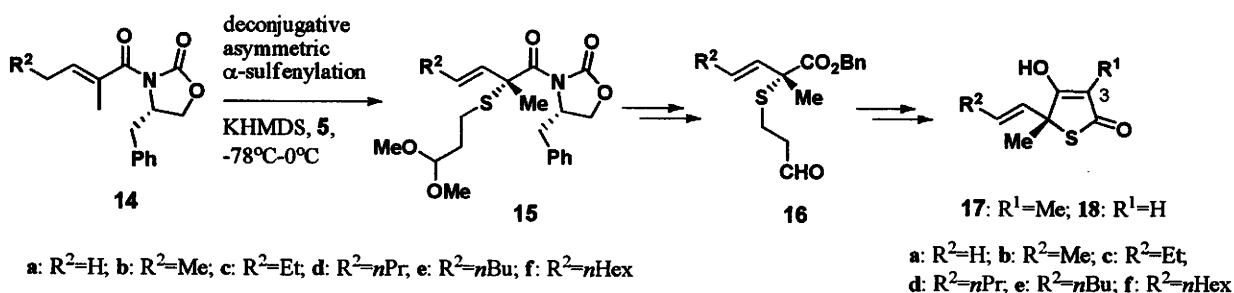
**Table 1.** In vitro antibacterial and mammalian type I FAS inhibitory activity of enantiomeric pairs of TLM and its 3-demethyl derivative (**1**, *ent*-**1**, **13** and *ent*-**13**).

Compound	In vitro antibacterial activity, MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				Mammalian type I FAS inhibitory activity, $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
	<i>S. aureus</i> Smith	<i>M. catarrhalis</i> ATCC 25238	<i>H. influenzae</i> IID983	<i>B. fragilis</i> GAI 5560	HepG2 $^{14}\text{C}$
<b>1</b>	128	0.25	2	1	>80
<i>ent</i> - <b>1</b>	>128	>128	N.T. <sup>a</sup>	N.T. <sup>a</sup>	43.7
<b>13</b>	>128	16	32	128	>80
<i>ent</i> - <b>13</b>	>128	>128	N.T. <sup>a</sup>	N.T. <sup>a</sup>	19.0
ciprofloxacin	0.063	0.031	0.008	4	NT <sup>a</sup>
C75	NT <sup>a</sup>	NT <sup>a</sup>	NT <sup>a</sup>	NT <sup>a</sup>	7.4

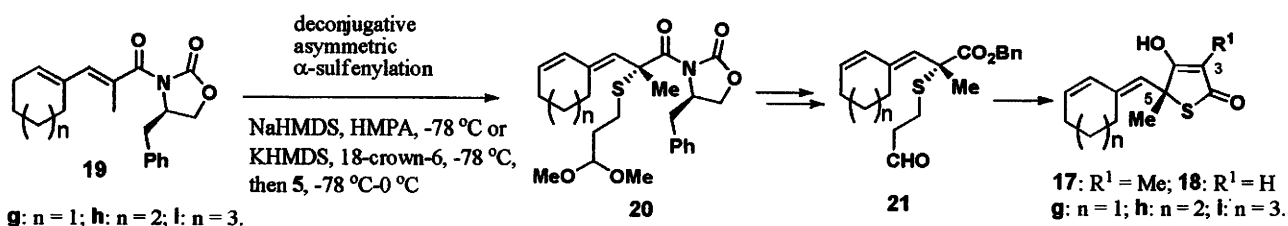
<sup>a</sup> NT; not tested



5-アルケニル誘導体(**17a-f**)の合成においても **1** の合成と同様、求電子的脱共役不斉 $\alpha$ -スルフェニル化反応の条件の検討を行ったところ、塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジドを用い、HMPA を添加させない条件が最適であった(Scheme 3)。また、この場合、**1** の合成の際に用いた **4** の場合とは異なった立体を有する化合物が得られた。そのため、不斉補助基に(*S*)-配置を有する **14** のような化合物を出発物質として用いた。以上のようにして得られた $\alpha$ -スルフェニル体 **15** から、**1** の合成と同様の経路で 5-アルケニル誘導体(**17a-f**)および 3-デメチル体(**18a-f**)を合成した。また、同様にして、それらの対掌体 *ent*-**17a-f** および *ent*-**18a-f** についても合成した。



**Scheme 3.** Synthesis of (*R*)-5-alkenyl-TLM and (*R*)-3-demethyl-5-alkenyl-TLM (**17a-f** and **18a-f**).



**Scheme 4.** Synthesis of 5-cycloalkenylidenemethyl-TLM and 5-cycloalkenylidenemethyl-3-demethyl-TLM (**17g-i** and **18g-i**).

次に、5-シクロアルケニリデンメチル誘導体(17g-i)に関して求電子的脱共役不斉 $\alpha$ -スルフェニル化の検討を行った結果、環の大きさによって反応基質の反応性や基質の塩基に対する安定性などが異なり、それぞれの基質について最適な反応条件が異なることが判明した(Scheme 4)。それぞれの反応条件に付して得られた $\alpha$ -スルフェニル体 20 は、構築した合成経路を用いて、5-シクロアルケニリデンメチル誘導体 17g-i へと導くことができた。また、3-デメチル体 18g-i や対掌体 *ent*-17g-i および *ent*-18g-i に関しても、同様に合成した。

合成した誘導体は抗菌活性およびタイプ IFAS 阻害活性試験に供した(Table 2)。全ての誘導体で抗菌活性はほとんど認められなかったが、タイプ IFAS 阻害活性に関しては、ほとんどの誘導体が阻害活性を示し、誘導体の 5 位の立体化学は活性にほとんど影響されないことが分かった。なかでも置換基 R<sup>2</sup>にプロピル基を、また 3 位には水素原子を有し、(S)-配置を有する誘導体 *ent*-18d において、タイプ IFAS 阻害薬として知られている C75 とほぼ同等の活性を有することが判明した。

**Table 2.** In vitro mammalian type I FAS inhibitory activity of some enantiomeric pairs of TLM and its congeners.

compound	mammalian type I FAS inhibitory activity, IC <sub>50</sub> (μg/mL) HepG2 <sup>14</sup> C	compound	mammalian type I FAS inhibitory activity, IC <sub>50</sub> (μg/mL) HepG2 <sup>14</sup> C		
TLM (1)	>80	R <sup>2</sup> = <i>n</i> Bu	17e	33.7	
<i>ent</i> -1	43.7		<i>ent</i> -17e	19.9	
13	>80		18e	18.6	
<i>ent</i> -13	19.0		<i>ent</i> -18e	21.0	
R <sup>2</sup> = Me	17b	72.3	n = 1	17g	>80
	<i>ent</i> -17b	37.1		<i>ent</i> -17g	>80
	18b	72.1		18g	57.0
	<i>ent</i> -18b	>80		<i>ent</i> -18g	18.9
R <sup>2</sup> = Et	17c	57.5	n = 2	17h	25.4
	<i>ent</i> -17c	47.0		<i>ent</i> -17h	14.9
	18c	40.3		18h	13.3
	<i>ent</i> -18c	18.9		<i>ent</i> -18h	22.6
R <sup>2</sup> = <i>n</i> Pr	17d	41.5	n = 3	17i	41.8
	<i>ent</i> -17d	20.0		<i>ent</i> -17i	11.6
	18d	41.6		18i	19.5
	<i>ent</i> -18d	8.8		<i>ent</i> -18i	24.6
C75	7.4				

以上述べたごとく、著者は求電子的脱共役不斉 $\alpha$ -スルフェニル化反応を機軸としたチオラクトマイシン(1)の簡便な合成法を確立した。また、新しい抗菌剤あるいはタイプ IFAS 阻害薬の創出を目指して、確立した合成法を用いて様々な誘導体の合成を行った。その結果、数多くの誘導体の合成に成功し、新たに開発した 1 の合成経路が効率的で柔軟性に富んでいることを証明するとともに、タイプ IFAS 阻害薬として知られている C75 と同等のタイプ IFAS 阻害活性を示す誘導体を見出すことにも成功した。これらの知見がチオラクトマイシン(1)およびその誘導体の創薬研究に今後役立つことを念願している。