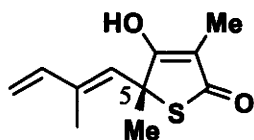


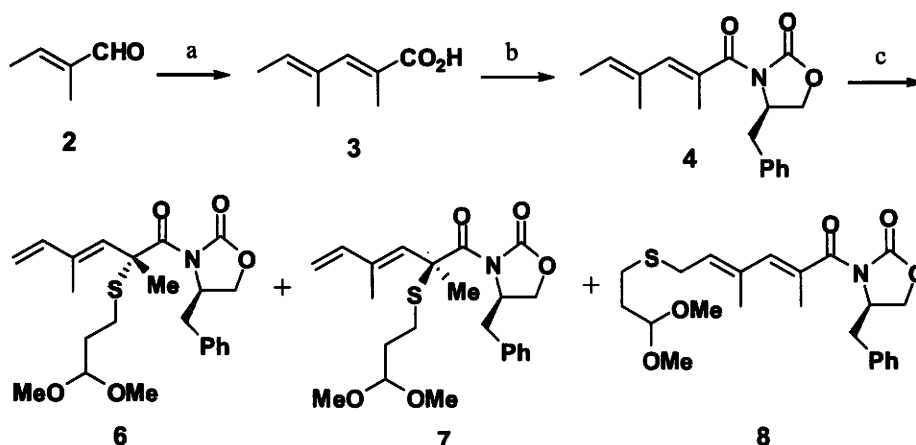
チオラクトマイシン(TLM, **1**)は、放線菌の一種、*Nocardia sp.*から単離された中程度の抗菌活性を示す抗生物質であり、その作用メカニズムとしては、タイプII脂肪酸合成酵素(FAS)を阻害すると報告されている。この作用メカニズムを活用した抗菌薬は今日までに上市されていないため、



臨床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

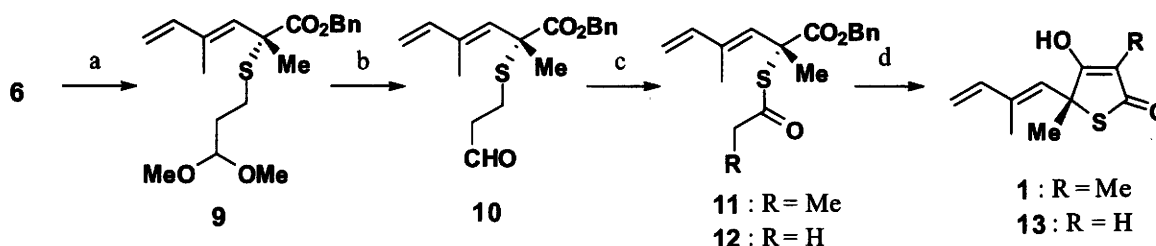
になって、**1** やその誘導体がタイプI FAS を阻害することも報告されており、抗肥満薬や抗がん剤としての可能性も有している。

大島康平は、様々な誘導体の効率的な合成を念頭においた **1** の簡便な合成法の開発、開発した合成法を用いた種々の誘導体の合成、さらには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研究を開始した。まず **1** の不斉全合成は、Scheme 1 および Scheme 2 に記す方法で達成された。



Scheme 1. Deconjugative asymmetric α -sulfenylation of the chiral 3-($\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated acyl)oxazolidin-2-one **4**. (a) (i) *t*BuOLi, (EtO)₂P(O)CHMeCO₂Et, hexane, rt; (ii) 10%NaOH aq., EtOH, 50°C, 87%; (b) *t*BuCOCl, Et₃N, THF, -15°C, then LiCl, (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone, rt 91%; (c) (i) NaHMDS, HMPA, THF, -78°C; (ii) (MeO)₂CHCH₂CH₂SSO₂Me(**5**), -78°C-rt, 74% (**6**), 9% (**7**), 8% (**8**).

次に **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。また、*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)₄, BnOH, 70°C, 83%; (b) 6%HCl aq., THF, rt, 97%; (c) (i) Cs₂CO₃, EtOH, 4°C; (ii) EtCOCl or AcCl, TEA, CH₂Cl₂, 4°C, 75% for **11**, 68% for **12**; (d) LiHMDS, THF, -78 °C-rt, 63% for **1**, 59% for **13**.

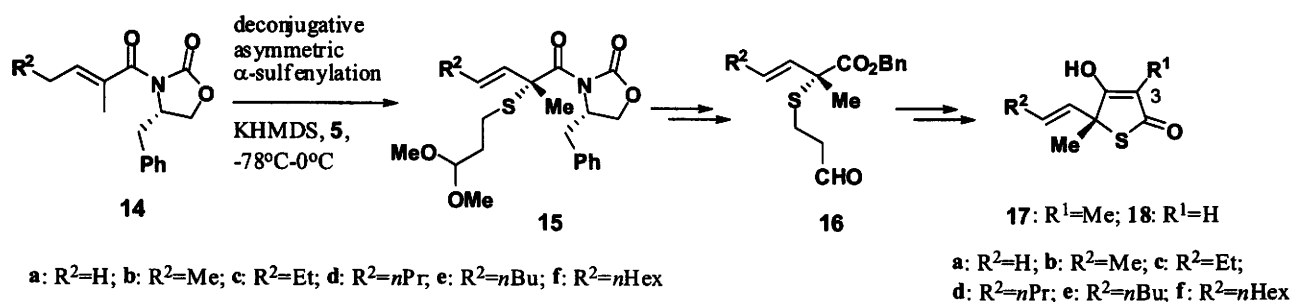
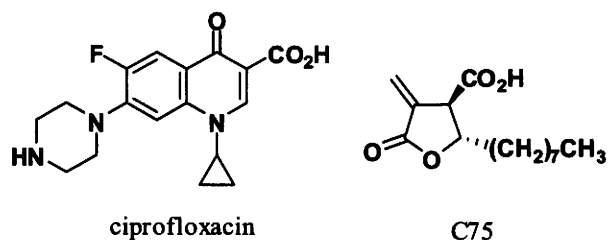
4種の化合物1、*ent*-1、13および*ent*-13について、抗菌活性およびタイプI FAS阻害活性を測定した。その結果、抗菌活性に関しては天然物である1のみが活性を示した。一方、大変興味深いことに、タイプI FAS阻害活性については、天然型である1および13は活性を示さないが、非天然型である*ent*-1および*ent*-13は中程度の活性を示すことが明らかとなった(Table 1)。

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、1の5位誘導体の合成を検討した。すなわち、17a-fおよび17g-iについて両対掌体の合成を行った(Scheme 3およびScheme 4)。

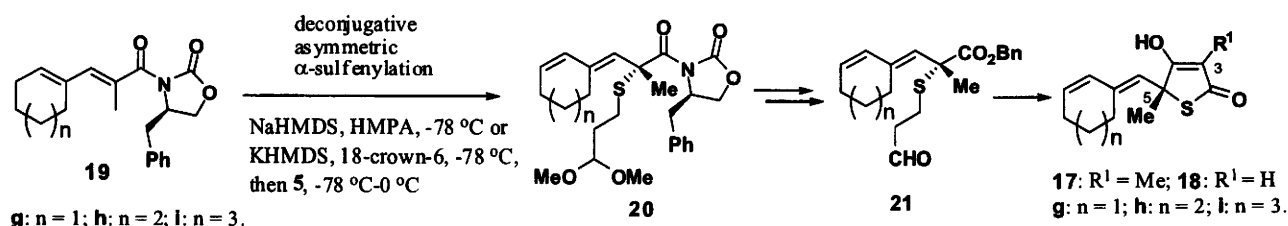
Table 1. In vitro antibacterial and mammalian type I FAS inhibitory activity of enantiomeric pairs of TLM and its 3-demethyl derivative (1, *ent*-1, 13 and *ent*-13).

Compound	In vitro antibacterial activity, MIC ($\mu\text{g/mL}$)				Mammalian type I FAS inhibitory activity, 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}C
1	128	0.25	2	1	>80
<i>ent</i> -1	>128	>128	N.T. ^a	N.T. ^a	43.7
13	>128	16	32	128	>80
<i>ent</i> -13	>128	>128	N.T. ^a	N.T. ^a	19.0
ciprofloxacin	0.063	0.031	0.008	4	NT ^a
C75	NT ^a	NT ^a	NT ^a	NT ^a	7.4

^aNT; not tested



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).

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しないことが分かった。なかでも置換基 R²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 ₅₀ (μg/mL) HepG2 ¹⁴ C	compound	mammalian type I FAS inhibitory activity, IC ₅₀ (μg/mL) HepG2 ¹⁴ C		
TLM (1)	>80				
<i>ent</i> -1	43.7	R ² = <i>n</i> Bu	17e	33.7	
13	>80		<i>ent</i> -17e	19.9	
<i>ent</i> -13	19.0		18e	18.6	
			<i>ent</i> -18e	21.0	
R ² = 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 ² = 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 ² = <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				

以上の研究成果は、今後の医薬開発に重要な知見を提供しており、博士（薬学）の論文に値すると判断した。