



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スファエリミシン類コア骨格の合成研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	仲谷, 岳志
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13177号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69956
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Nakaya_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏名 仲谷 岳志

学 位 論 文 題 名

スファエリミシン類コア骨格の合成研究

薬剤耐性菌の増加は世界的に大きな問題となっており、新たな抗菌薬の開発が求められている。細菌細胞膜に存在する酵素 **MraY** は、細菌細胞壁を構成するペプチドグリカン合成酵素の 1 つであり、細菌の生存に必須である。**MraY** を標的とする抗菌薬はないため、薬剤耐性菌に対する新規標的として魅力的であり、これまで **MraY** 阻害剤について活発な研究が行われてきた。スファエリミシン A は、2013 年に Lanen らによって単離されたヌクレオシド系天然物スファエリミシン類の 1 つであり、**MraY** を阻害することで薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌に抗菌活性を示すことが報告されている。構造的特徴として、ウリジンの 3'位が硫酸化、ピペリジン環の 4''位に分岐したアシル側鎖が結合しており、中でも D-リボースとピペリジン環を含む高度に架橋された化学構造は、**MraY** 阻害作用を有するヌクレオシド系天然物において珍しく合成化学的にも興味深い。しかし、ピペリジン環上の 3'', 4'', 5''位およびアシル側鎖におけるメチル基およびヒドロキシ基の相対、絶対立体配置は決定されておらず、合成研究も未だ報告されていない。そこで筆者は、**MraY** 阻害活性に重要と考えられるコア骨格の合成経路を確立することで、新規抗菌薬リード化合物の獲得および天然物の構造決定を行えると考え、研究に着手した。

スファエリミシンコア骨格には、立体化学が不明な不斉点が 3 つ存在するため、考えられる立体異性体は 8 種類存在するが、これら全てを合成することは多大な労力が必要となる。そこで筆者は、以下に述べる理由からピペリジン環の立体が全く逆であり、3''位アミノ基と 4''位水酸基の相対立体配置が *trans*、4''位水酸基と 5''位水酸基の相対立体配置が *cis* である標的化合物 **core A** (3''*R*, 4''*S*, 5''*R*)、**core B** (3''*S*, 4''*R*, 5''*S*)を設定した。3''位アミノ基は架橋環に含まれているため、この立体化学が異なることで **core A** と **B** とでは分子全体の配座が大きく異なると予想される。酵素阻害活性は阻害剤の 3 次元配座によって大きく影響を受けることから、**core A** と **core B** でその **MraY** への阻害活性に大きな違いが生じると推測される。また、Lanen らは単離論文において、塩基性条件下による 4''位アシル基の加水分解を行っているが、隣接する 3''位アミノ基に転位していないことから 3''位と 4''位の相対立体配置は *trans* であると推測した。5''位水酸基の立体化学については推測する情報がないため、合成しやすい 4''位との *cis* ジオールとした。これら **core A** と **core B** の酵素阻害活性を比較することで天然物の立体および良い活性を示す立体異性体についての知見が得られることを期待した。

初めの合成計画として、まずピペリジン環を構築した後に、合成終盤に架橋環の中央に位置する 11 員環を、ピペリジン環のアミノ基および D-リボースの水酸基を足がかりに形成することとした。ピペリジン環は、シクロペンテンユニットから調製したジアルデヒドをウリジンユニットのアミノ基と還元的アミノ化によって反応させることで、シクロペンテンユニットは不斉アリル位アルキル化反応を用いることで立体選択的に構築することで、合成することとした。まず文献既知のラセミ体のシクロペンテンに対して、保護したアミンを不斉アリル位アルキル化によって導入することで光学活性なアミノシクロペンテンを得た。このアミノシクロペンテンに対して、保護基の変換とオレフィンのジオール化および酸化開裂を行うことでジアルデヒド体を得た。また出発原料であるウリジンから数工程で合成した 5'-C-グリシルウリジンに対して、当研究室で開発したペンチリデンリボースを糖供与体とした β 選択的リボシル化反応を行うことでウリジンユニットを合成した。このウリジンユニット

の Cbz 基を接触水素還元により除去し、先のジアルデヒド体と還元剤にピコリンボランを用いて、還元的アミノ化反応を行うことでピペリジン環を構築した。ピペリジン環のアミノ基の保護基を 2-Ns 基に変換し、D-リボースの 5 位水酸基の Ac 基を除去することで環化前駆体を合成した。光延反応によって環化を試みたが、原料を回収するのみで環化体は得られなかった。そこで S_N2 反応である光延反応から反応形式を変え、還元的アミノ化による環化を試みたが、複雑な混合物を与えるのみだった。これらの実験結果と分子モデルによる考察から、スファエリミシンコア骨格の架橋環は、その配座が剛直であり、ピペリジン環構築後の環化反応は進行しづらいと考え、合成経路を変更することとした。

新たな合成計画として、架橋環の形成において、連続還元的アミノ化によるピペリジン環と 11 員環の同時構築を行うこととした。初めの 11 員環もしくは 13 員環形成は、環化前駆体の配座が柔軟であり、かつ分子内反応であるため進行しやすく、反応点であるアルデヒドが 2 つ存在することで反応性が向上すると考えた。また 2 回目の環化は、6 員環形成であるため進行しやすく、1 工程で 2 つの環を構築できることから効率的である。先に 11 員環を形成する経路と 13 員環を形成する経路があるが、どちらを通っても同一の生成物を与える。この環化反応の前駆体であるジアルデヒドはシクロペンテン体から合成することとし、シクロペンテン体はウリジンユニットに対し、不斉アリル位アルキル化によって立体選択的にシクロペンテンを導入することで合成することとした。文献既知であるウリジン誘導体の保護基を変換した後に、不斉アリル位アルキル化の検討を行った。検討の結果、2 種のラセミ体のシクロペンテンと立体の異なる不斉配位子を用いることで、4 種の立体の異なるシクロペンテン体を得た。このことから別の立体の異なるシクロペンテンを用いることで全 8 種の考えうるスファエリミシンコア骨格立体異性体を網羅的に合成可能である。さらに得られたシクロペンテン体のうち、core A となる立体のものをを用いて合成を進めることとし、保護基の変換を行ったのちに連続還元的アミノ化による環化反応を行ったところ、望みの環化体が得られた。その後、メチルエステルの除去を行い、全ての保護基を脱保護することで core A である (3''R, 4''S, 5''R)-スファエリミシンコア骨格の合成を達成した。次に、コア骨格の合成経路が確立できたことから、MraY 阻害活性から立体異性体の考察をするべく、MraY 阻害活性の発現に必要な長鎖のアシル側鎖を導入した palmitoyl core A および palmitoyl core B を合成することとした。同様の合成経路で palmitoyl core A、palmitoyl core B を合成し、これらの MraY 阻害活性を測定したところ、予備的な実験結果ではあるが、palmitoyl core A の阻害活性は天然物スファエリミシン A と近く、palmitoyl core B の阻害活性は天然物を上回っていた。このことから core A の立体構造が天然物と近く、core B は新たな良い抗菌薬リードであると考えられる。

以上、筆者は、スファエリミシンコア骨格合成において標的化合物 core A、core B を設定し、不斉アリル位アルキル化反応および連続還元的アミノ化による架橋環部の同時構築法によって、コア骨格の合成経路の確立および MraY 阻害活性によるコア骨格の立体化学についての知見を得た。