





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第 1112 号	氏 名	君嶋 葵
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	砂塚 敏明	印 
	(副査) 北里大学教授	牧野 一石	印 
	(副査) 北里大学教授	花木 秀明	印 
	(副査) 北里大学客員教授	北原 武	印 
<p>[論文題目]</p> <p style="text-align: center;">「抗嫌気性菌活性を有するルミナミシンの全合成研究」</p> <p>本論文は特異な構造と興味深い生物活性を有する天然物、ルミナミシンの全合成研究に関するものである。</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>ルミナミシン は、1985 年に北里研究所において放線菌 <i>Streptomyces sp.</i> OMR-59 株の培養液から単離されたマクロジオリドであり、偽膜性大腸炎等の原因菌である <i>Clostridium</i> 属に対して、既存薬のバンコマイシンと同等かつ強力な抗菌活性を示す (<i>Clostridium difficile</i>: MIC = 1.0 μg/mL)。しかも動物実験においてバンコマイシン以上の効果を示すことが明らかとなっている。その構造的特徴は、中央部分の三置換オレフィン含有 10 員環ラクトンを中心に、無水マレイン酸共役エノールエーテル含有 14 員環ラクトンと酸素架橋含有シスデカリン骨格がそれぞれ縮環した点である。このように生物活性及び有機合成化学的にも興味深いルミナミシンの全合成経路の確立と、構造活性相関の解明を目的として研究に着手した。複雑かつ特徴的な構造を有するルミナミシンを合成するにあたり、中央部分の三置換オレフィンとエステル部分で分割し、それぞれのパート、上部 Northern part と下部 Southern part とした。まず、各パートに加え、三置換オレフィン含有 10 員環ラクトンの構築法を確立し、その後、それらの方法論を用いてルミナミシンの全合成を行う計画を立案した。</p>			

-上部 Northern part の合成法の確立

上部を構築するにあたり、鍵となるが不安定かつ他に類を見ない無水マレイン酸に共役するエノールエーテルを構築するかであり、これまでに、上部の三連続不斉中心部分を除去したモデル基質を用いて、無水マレイン酸共役エノールエーテル含有 14 員環ラクトンの構築法を確立した(*Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 2813)。そして、その構築法を 3 連続不斉中心を備えた上部 Northern part の合成に適用した。即ち、既知化合物から 9 工程を経てエチニルエーテルとした後に、 Bu_3SnH , $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ を用いたヒドロスズ化により β 位選択的に望みのビニルスズとし、ヨウ化フランとの Stille カップリングを行うことで 1 ポット、2 工程、収率 75% の高収率でエノールエーテルを構築する条件を見出した。続いて、マクロラクトン化により 14 員環ラクトン構築し、Pinnick 酸化に続く、Dess-Martin 酸化により無水マレイン酸へと導き、Northern part を合成した。

-下部 Southern part の合成法の確立

下部を構築するにあたり、鍵となるのが多官能基化されたシスデカリン骨格と歪んだ酸素架橋部分の構築である。まず、市販化合物から 11 工程で適切な官能基を揃えたアシル体とし、Michael-aldol 反応により、母核となるシスデカリン骨格を有した三環性化合物を単一のジアステレオマーとして得た。続いて、共役アルデヒドへと変換し、嵩高いルイス酸である TIPSOTf を用いた分子内 1,6-oxa-Michael 反応により高収率で架橋部分を構築する条件を見出した。得られたシリルエノールに対し、立体選択的なプロトン化により高収率かつ高立体選択的に不斉中心を構築し、酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築法を確立した。

-10 員環ラクトンの構築

ルミナミシンの全合成に向け、残る課題は三置換オレフィン含有 10 員環ラクトンの構築である。モデル化合物を用いた検討から、三置換オレフィン構築には Julia カップリングが最適であることがわかった。更に、上部の共役エノールエーテル部分が種々の条件において不安定であることから、合成終盤において共役エノールエーテルを含む上部を構築することにした。この方法論を用いて三置換オレフィン含有 10 員環を構築すべく、アルデヒドとスルホンによる Julia カップリングの検討を行った。まず、分子間 Julia カップリングはアルデヒドの反応性の低さから全く進行しなかった。そこで、アルデヒドとスルホンの反応点を近づける目的で、分子内 Julia カップリングを試みた。本反応条件では、分子内に多くの酸性プロトンが存在する中で、いかに副反応を抑え、選択的にスルホナートを形成させるかが望みの 10 員環を構築する鍵となる。そのような考えのもと検討を行い、エステルに対して低温下、LHMDS を作用させると、興味

深いことにスルホンとプロピオニルエステルとの反応により生じるヘミアセタールが得られた。そこで、再度、塩基処理を行うことにより、ヘミアセタールから環拡大反応により 10 員環ラク톤の構築が可能となるのではないかと考えた。種々検討の結果、塩基として DBU を用いると、期待どおり β -ヒドロキシスルホンから環拡大反応が進行し、10 員環ラク톤を得ることができた。これにより、酸素架橋シスデカリン含有 10 員環ラク톤の構築を達成した。





他に類を見ない特異な構造を有するルミナミシンの合成研究に着手し、酸素架橋含有シスデカリン骨格と無水マレイン酸共役エノールエーテル含有 14 員環ラク톤の構築法を確立した。更にヘミアセタールからのレトロ Julia カップリングを経由した環拡大反応により、10 員環ラク톤の構築を行うことで酸素架橋シスデカリン含有 10 員環ラク톤の構築を達成した。

本研究により確立した手法を用いることで、ルミナミシンの全合成が達成できるものとする。更に、これらの成果に基づく今後の創薬研究への展開が期待される。

本論文は、生命科学における有機化学及び創薬科学分野の発展に大きく寄与するものであり、生命科学領域の業績として高く評価出来る。

以上のように、学位申請者より提出された学位論文の審査と面接の結果、申請者は、博士（生命科学）の学位を授与するに値するものと判断した。

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1112号	氏 名	君嶋 葵
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学客員教授	砂塚 敏明 牧野 一石 花木 秀明 北原 武	   
<p>[成績]</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">合 格</p> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>試験担当者は、君嶋 葵氏に対し、学位論文及び関連事項に関する諮問を行った結果、合格と判断した。</p> <p style="text-align: right;">以上</p>			