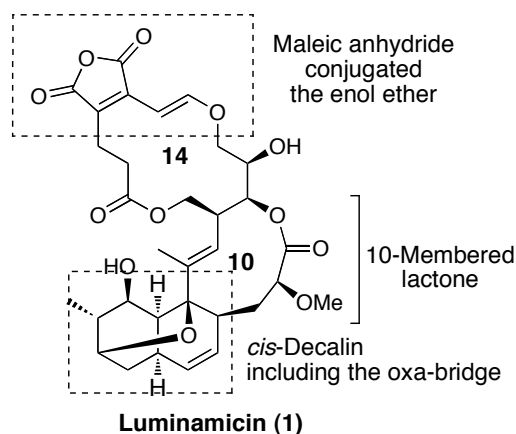


# 抗嫌気性菌活性を有するルミナミシンの全合成研究

感染制御科学専攻 創薬科学履修コース 生物有機化学  
DI-13002 君嶋 葵

## 【背景・目的】

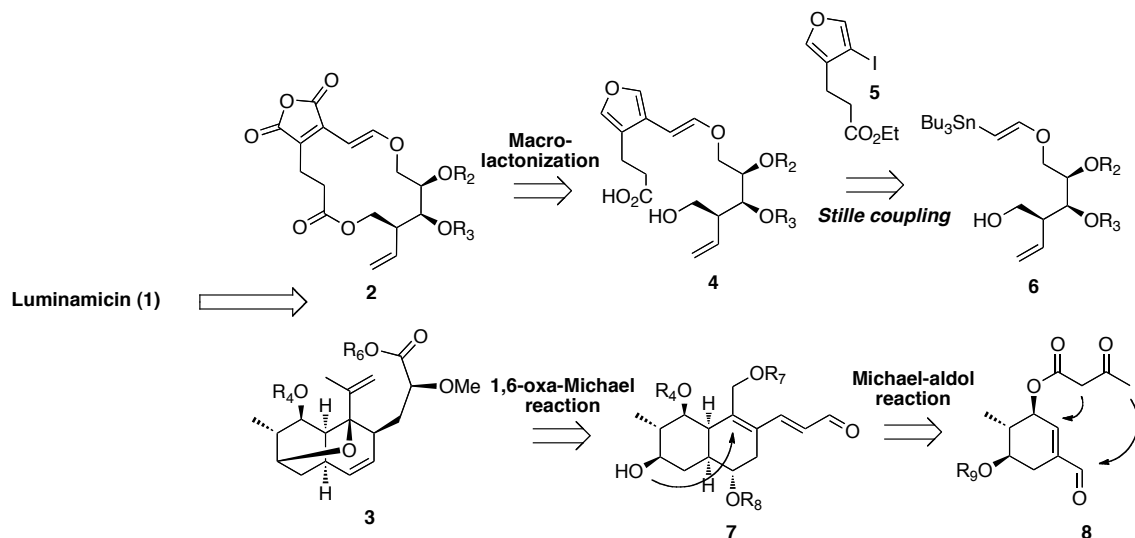
ルミナミシン (**1**)は、1985 年に北里研究所において放線菌 *Streptomyces* sp. OMR-59 株の培養液から単離されたマクロジオリドであり、偽膜性大腸炎等の原因菌である *Clostridium* 属に対して、既存薬のバンコマイシンと同等かつ強力な抗菌活性を示す (*Clostridium difficile*: MIC = 1.0  $\mu\text{g/mL}$ )(**Fig. 1**)。しかも動物実験においてバンコマイシン以上の効果を示す。その構造的特徴は、中央部分の三置換オレフィン含有 10 員環ラクトンを中心に、無水マレイン酸共役エノールエーテル含有 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。申請者はこのように生物活性及び有機合成化学的にも興味深い **1** 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。本審査会では、酸素架橋シスデカリン含有 10 員環ラクトンと無水マレイン酸共役エノールエーテル含有 14 員環ラクトンの構築を達成したので、その詳細を報告する。



**Fig. 1** The structure of Luminamicin (1)

## 【方法】

複雑かつ特徴的な構造を有するルミナミシン (**1**)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、それぞれのパートを上部 **Northern part (2)**と下部 **Southern part (3)**とした。まず、**2, 3** のパートに加え、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 **1** の全合成を行う計画を立案した (**Scheme 1**)。まず、**2** についてはセコ酸 **4** からのマクロラクトン化に続くフラン環部分の酸化により導けるものとし、**4** の共役エノールエーテル部分についてはビニルスズ **6** とヨウ化フラン **5** との Stille カップリングにより構築できると考えた。続いて、**3** はその酸素架橋部分を共役アルデヒド **7** からの 1,6-oxa-Michael 反応により構築することで得られるものとし、**7** のシスデカリン骨格部分については、適切な官能基を揃えたアシル体 **8** からの Michael-aldol 反応により一挙に構築するものとした。

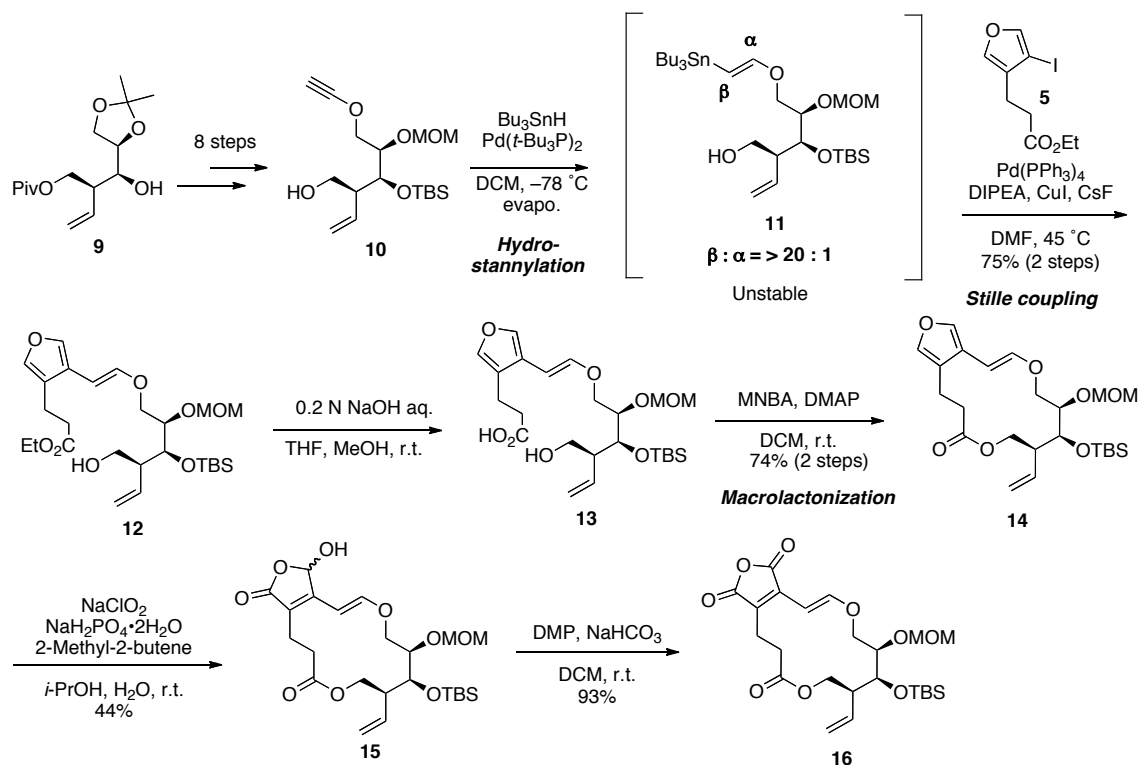


**Scheme 1** Disconnection of Luminamicin (1)

## 【結果・考察】

### 1) 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

申請者は、これまでに、**2** 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 **2** の 3 連続不斉中心を備えた 14 員環ラクトン **16** の合成に適用した (**Scheme 2**)。即ち、既知化合物 **9** から 9 工程を経てエチニルエーテル **10** とした後に、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$  を用

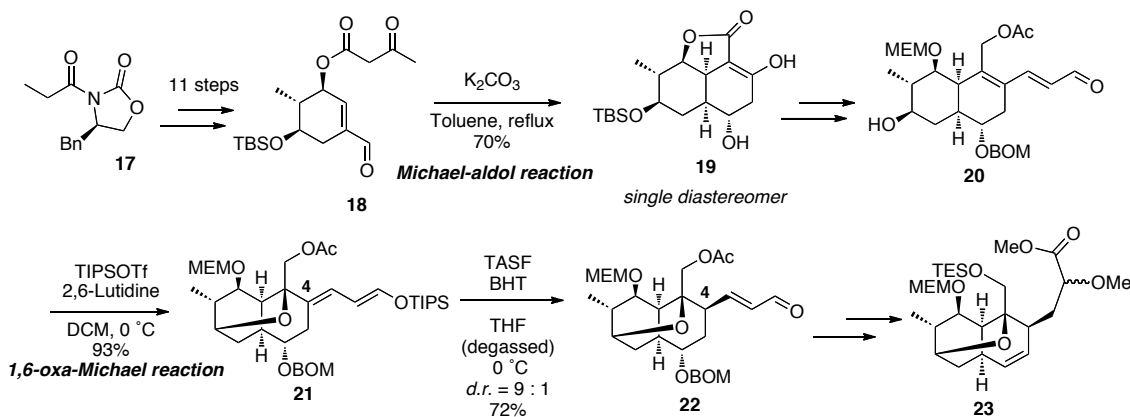


**Scheme 2** Synthesis of 14-membered lactone **16**

いたヒドロスズ化により  $\beta$  位選択的に望みのビニルスズ **11** とした。しかし、**11** が不安定であったため、その反応系から溶媒を留去後、ヨウ化フラン **5** との Stille カップリングを行うことで共役エノールエーテル部分を構築し、**12** を 1 ポット、2 工程、収率 75% の高収率で得る条件を見出した。続いて、**12** のエステル部分の加水分解を行い、椎名マクロラクトン化により 14 員環ラクトンを構築した。最後に、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 (**2**) に相当する **16** を合成した。

## 2) 酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築

次に、下部 **3** の合成に取り組んだ (Scheme 3)。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 **18** とし、Michael-aldol 反応により、シスデカリン骨格を有した三環性化合物 **19** 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 **20** 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 93% の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 **21** に対し、C4 位での立体選択的なプロトン化を行った。検討の結果、TASF、ラジカルスカベンジャーである BHT を添加することで副反応を最小限に抑え、高収率かつ高立体選択的に C4 位の立体化学を構築することができた。続いて、更なる変換により、Southern part (**3**) に相当する **23** を合成し、酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築法を確立した。

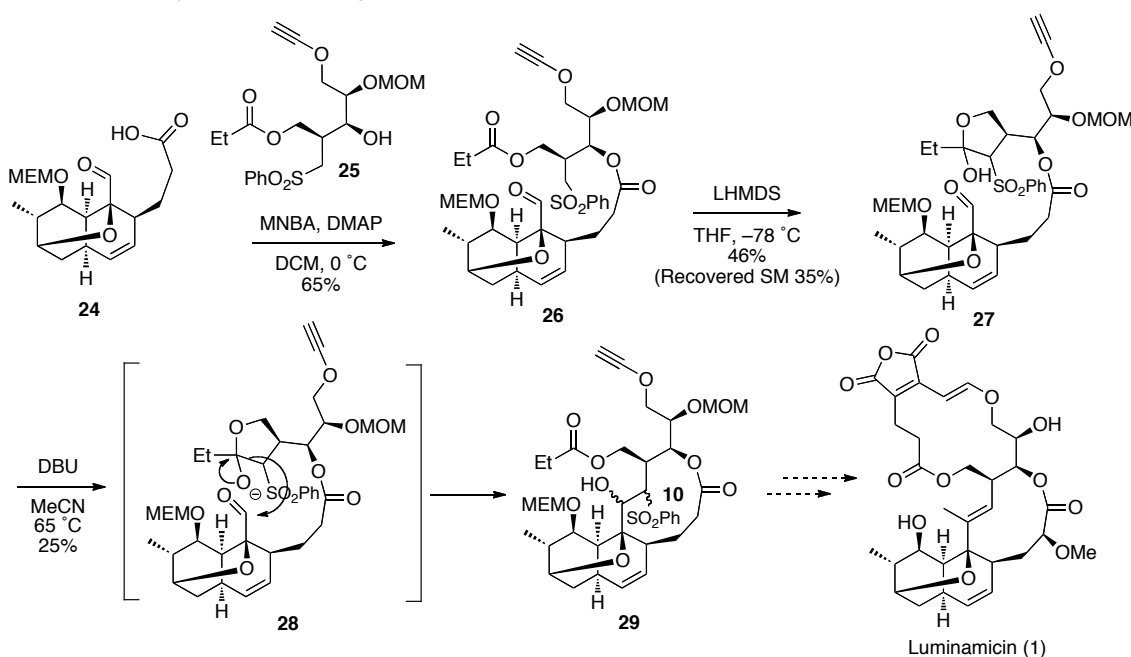


Scheme 3 Synthesis of oxa-bridged *cis*-decalin skeleton

## 3) 10 員環ラクトンの構築

ルミナミシン (**1**) 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、**2** 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 **24** とスルホンによる

Juliaカップリングの検討を行った。まず、**24**とスルホンの分子間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、**24**と別途調製したプロピオニル基を導入したアルコール**25**とのエステル化により**26**とし、分子内Juliaカップリングを試みた (Scheme 4)。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、**26**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**27**が得られた。そこで、**27**からの環拡大反応による10員環構築を試みることにした。即ち、**27**に再度、塩基処理を行うことにより、 $\beta$ -ヒドロキシスルホンからのレトロJuliaカップリングを経由したスルホナートが形成出来れば、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 $\beta$ -ヒドロキシスルホンから環拡大反応が進行し、10員環ラクトン**29**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。



### 【総括】

我々は、他に類を見ない特異な構造を有するルミナミシン (**1**)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 $\beta$ -ヒドロキシスルホンからのレトロ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。