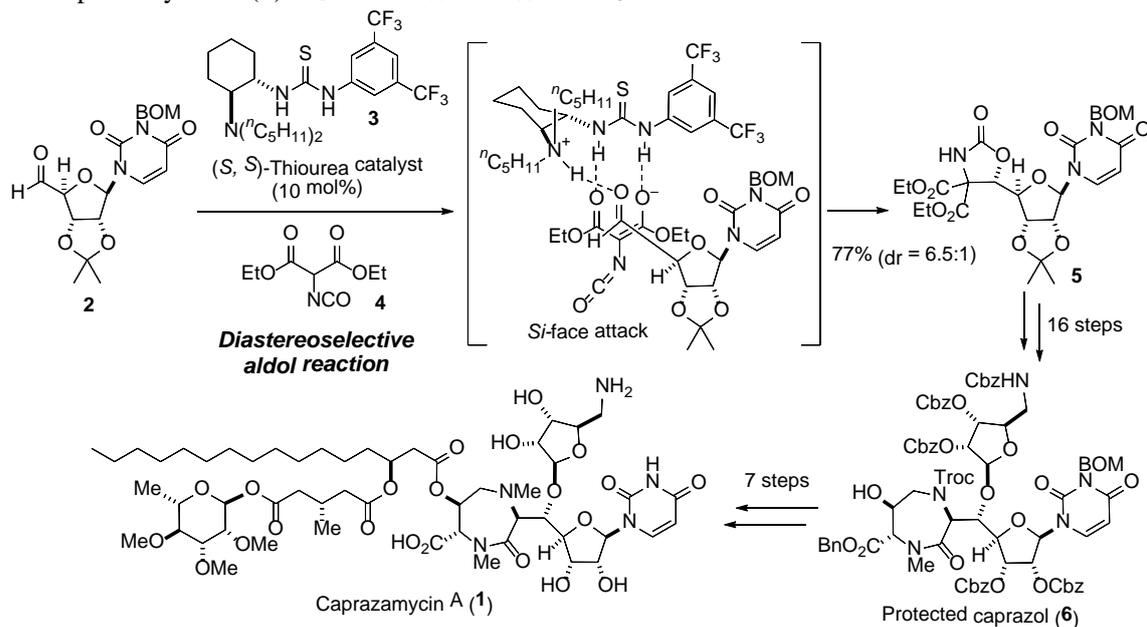


京都大学	博士 (薬科学)	氏名	中村 斐有
論文題目	Caprazamycin類とCalyciphylline A型アルカロイドの全合成研究		

世界三大感染症（結核、マラリア、エイズ）は年間約500万人の死者を出している。WHOによると、世界人口の約1/3（20億人）が結核に感染し、年間死者数が約150万人と推定されている。一方で、HIV陽性患者は世界中で判明しているだけでも3,690万人に達している。結核/HIVの合併症による年間死者数は、HIV関連死亡者160万人の内の25%にも及ぶ。こうした状況のもと、著者は、新規抗結核薬と新規抗HIV薬のリード探索を志向して、それぞれ対応する生物活性を有する天然有機化合物の全合成研究を行った。

(1) Caprazamycin類の全合成研究

Caprazamycin A(1)は、2003年に放線菌から単離された核酸系抗生物質の一種であり、3つの不斉中心を有する七員環ジアゼパン骨格を中心に、アミノリボース、ウリジン、脂肪鎖側鎖が複雑に縮合した興味深い構造を有する¹ (Scheme 1)。生物活性としては、多剤耐性菌を含む結核菌に対し強い抗菌活性をもつことが知られている¹。申請者は、アルデヒド2を、チオウレア触媒3及びイソシアネート4で処理することで、β-ヒドロキシ-α-アミノ酸部位5を効率的に構築し、6を経てcaprazamycin A(1)の初の全合成を達成した²。

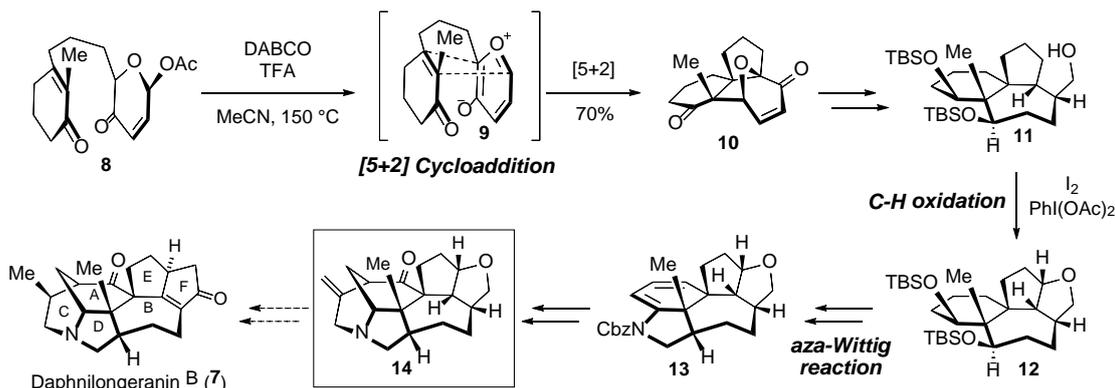


(2) Calyciphylline A型アルカロイドの全合成研究

Calyciphylline A型アルカロイドの一種である daphnilongeranin B (7)は、2006年に単離された新規ジテルペンアルカロイドの一種である³。構造上の特徴は、六環性骨格の中心部に二連続第四級不斉中心を有する点である。また、抗HIV活性を有する logeracemin A⁴のモノマーに相当するため注目されている。これまでに、類縁体を含め10例以上の合成研究が報告されているが、未だ全合成例はない。Daphnilongeranin B (7)の合成における課題は、効率的な二連続第四級不斉中心の構築である。申請者は[5+2]付加環化反応を鍵とし、二連続第四級不斉中心を含む六環性

化合物 **14** の合成に成功した(Scheme 2)。

即ち、[5+2]付加環化反応を種々検討した結果、**8** を TFA 存在下 DABCO で処理することで、オキシドピリリウムイオン **9** を経由し、二連続第四級不斉中心を有する三環性化合物 **10** を 70% の収率で得ることに成功した。これまでに、[5+2]付加環化反応を用いて二連続第四級不斉中心を構築した例はない。次にジケトン **10** を **11** へと誘導化した後に、エーテル環の構築を試みた。検討を重ねた結果、ラジカル的な C-H 酸化を経てエーテル環を有する **12** に変換した。続いて、*aza*-Wittig 反応により、効率的にジエンとピロリジン環を有する化合物 **13** とし、最後にピペリジン環部を構築することで六環性化合物 **14** の合成に成功した。これまでに、類縁体の合成研究を含めて、daphnilongeranin B (**7**) の A-E 環の五環性骨格の構築に成功した例はない。



Scheme 2. Synthetic study of Daphnilongeranin B (**7**)

- (1) M. Igarashi, N. Nakagawa, N. Doi, S. Hattori, H. Naganawa, M. Hamada, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 580.
- (2) H. Nakamura, C. Tsukano, M. Yasui, S. Yokouchi, M. Igarashi, Y. Takemoto. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3136.
- (3) H. Zhang, S.-P. Yang, C.-Q. Fan, J. Ding, J. M. Yue, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 553.
- (4) J. B. Xu, H. Zhang, L. S. Gan, Y. S. Han, M. A. Wainberg, J. M. Yue, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7631.

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、結核治療薬と抗 HIV 薬のシード探索を志向して、2 種の天然有機化合物 Caprazamycin A と daphnilongeranin B の全合成研究を実施し、以下の成果を得た。

(1) 全合成に際して必要となる 3 つの鍵反応 (i) *syn*- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の立体選択的合成、(ii) 効率的なジアゼパノン環の構築、(iii) β -アシロキシ脂肪鎖側鎖の導入について、独自の的方法論を開発することで、多剤耐性菌を含む結核菌に対し強い抗菌活性をもつ天然有機化合物 Caprazamycin A の初の全合成ルートを確立した。

(2) CuI 触媒が第三級アミンに配位することを利用し新たなジアゼパノン環の構築法を見出し、より強い生物活性を持つ合成類縁体 CPZEN-45 の初の全合成を達成した。

(3) Calyciphylline A 型アルカロイドの一種である daphnilongeranin B の全合成を目指し、最も合成が困難と予想される二連続不斉四級炭素の構築を TFA 存在下 DABCO で処理する分子内 [5+2] 付加環化反応を利用することで達成した。これは [5+2] 付加環化反応を用いて二連続第四級不斉中心を構築した初めての例となる。さらに、ラジカル駆動型 C-H 酸化を経たエーテル環形成とその後の分子内 *aza*-Wittig 反応を駆使して効率的にジェンとピロリジン環を構築し、最後にピペリジン環部を導入することで、A-E 環を有する六環性化合物の最初の合成に成功した。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 29 年 2 月 20 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。