

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	八 木 田 凌 太 郎
論文題目	Syntheses of the left- and right-hand fragments of the anti-HIV schinortriterpenoid, pre-schisanartanin A (抗 HIV 活性を有する朝鮮五味子由来トリテルペノイド・pre-schisanartanin A の左右フラグメント合成)		
(論文内容の要旨)			
<p>ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) はヒト免疫細胞に感染し免疫を低下させるレトロウイルスの一種である。未だ世界中で 3,000 万人を超える患者がおり、年間 70 万人の死亡者が発生している。抗レトロウイルス療法の確立により死に至る病ではなくなったものの、ウイルスを完全に除去することはできず、感染者は一生薬を飲み続けなくてはならない。薬剤の長期的な摂取に伴う生活の質の低下は大きく、新たな作用機序をもつ治療薬の開発が強く望まれている。</p> <p>Pre-schisanartanin A (1) は、Sun らによって 2007 年に朝鮮五味子 <i>Schisandra chinensis</i> から単離されたトリテルペノイドである。その構造は、5/5/7/8/3 員環が縮環した新奇 5 環性骨格、6 つまたは 7 つの連続する不斉中心、19 位炭素にヒドロキシ基を含む高度に酸化された 7 員環骨格と、3 員環の全ての主鎖置換基が同一面に位置している「全シス置換シクロプロパン構造」で特徴付けられる。また、1 には抗 HIV 活性が報告されている ($EC_{50} = 13.8 \mu\text{g/mL}$)。その活性発現機構は明らかになっていないが、古くから生薬として使用されてきた朝鮮五味子由来であることから、ヒトに対する毒性は低いものと考えられる。これまでに 1 の全合成の報告はなく、また、7 員環上の 19 位炭素にヒドロキシ基をもつ類縁天然物の全合成の報告もないことから、1 の全合成は現在の有機化学を以ってしても困難と予想される。さらに、全ての主鎖置換基が同一面に位置している「全シス置換シクロプロパン構造」はその歪みから非常に不安定と考えられ、その構築もきわめて挑戦的である。</p> <p>本論文では、複雑な骨格と重要な生物活性を併せ持つ 1 の全合成研究を展開し、収束的合成の実現を可能とする左側フラグメント (5/5/7 縮環構造) 2 と右側フラグメント (3 員環構造) 3 を合成した。その内容は以下のように要約される。</p> <p>第 1 章では、HIV 感染症の現状と HIV の増殖抑制効果のあるトリテルペノイド、並びに、朝鮮五味子由来トリテルペノイドの合成研究および全シス置換シクロプロパン構造の構築法の先行研究について述べ、本研究の目的および意義について説明している。</p> <p>第 2 章では、1 の収束的合成を目指した逆合成解析を実施し、この計画に基づく左側フラグメント 2 と右側フラグメント 3 を合成した結果を取りまとめている。本章の前半では、D-リボースを出発原料とした 2 の合成について述べている。D-リボースのジオール部位をアセタールとして保護した後、第 1 級ヒドロキシ基をトシラートへと変換した。ヘミアセタールをシリルエーテルとした後、α 体、β 体の混合物に対してアリル化した。数工程での保護基の除去によりヘミアセタールへと誘導した後、オキシム化した。7 員環を構築するため、本オキシムを次亜塩素酸ナトリウムで処理したところ、[3+2]付加環化反応が円滑に進行し、ジアステレオ選択的にイソオキサゾリンを与えた。この立体選択性を理解するため、計算化学的手法により、本反応の遷移状態の安定性を比較した。その結果、目的物を与える遷移状態が、ジアステレオマーを与える遷移状態に比べて 3.8 kcal/mol 有利であり、本反応がジアステレオ選択的に進行することが妥当である結論を得た。</p> <p>得られたイソオキサゾリンを還元し、生じたヒドロキシ基のシリルエーテル化後に、Wittig 反応でエキソメチレンを導入した。続いて、AZADO 酸化、エステル化、メチルリ</p>			

チウムの求核付加を含む数工程で第3級アルコールへと変換し、エキソメチレンをジアステレオ選択的にジヒドロキシ化した。生じたトリオールを TEMPO 酸化条件でラクトンへと変換し、第3級アルコールのアセチル化と続く Dieckmann 環化により、**1** の特徴的な部分構造である 5/5/7 縮環構造の構築に成功した。最終段階では、Burgess 試薬を用いてアルコールを脱水し、Pd/C を用いた接触水素化、シリル基の除去、生じた第2級アルコールの酸化により **2** の前駆体となるケトンを合成した。これを Comins 試薬と塩基として KHMDS、添加物 HMPA を用いてエノールトリフラート化することにより、D-リボースから計 25 段階の経路で左側フラグメント **2** の合成に成功した。

第2章の後半では歪んだ全シス置換シクロプロパン構造を含む右側フラグメント **3** の合成について述べている。この構造は非常に歪んでいるため、その構築法は限られている。現在、実践的に利用できる可能性のある合成法は、i) アレン構造を有するジアゾケトニトリルの分子内シクロプロパン化と、続く Crabtree 触媒による二重結合異性化を用いる方法、並びに ii) シクロプロパンの配向基を用いた脱プロトン化と続く根岸カップリング反応を用いる方法が挙げられる。本研究では、i) の方法が適用できないことを明らかにし、ii) の方法を採用した。

右側フラグメント **3** の合成は、基本骨格となるシクロプロパンを既知の方法で合成することから開始した。このシクロプロパンを $i\text{Pr}_2\text{NMgBu}$ で脱プロトン化した後、 ZnCl_2 を加えて有機亜鉛種へと変換し、触媒量の $[\text{Pd}(\mu\text{-I})\text{PtBu}_3]_2$ を用いて 2-bromopropene と根岸カップリングすることにより、目的とする全シス置換シクロプロパンを単一ジアステレオマーとして得ることに成功した。この選択性の要因を考察するとともに、3つ目の置換基の導入が可能であることを実証した。得られた全シス置換シクロプロパンをイミニウム塩の形成とその加水分解によりラクトンへと変換し、セレン酸化と続く Luche 還元によりアルコールへと誘導した。このアルコール中の 1,1-二置換オレフィンを Wilkinson 触媒存在下、ジアステレオ選択的に接触水素化し、シリル化と還元によりラクトールへと変換した。最後に、Wittig 反応と大平-Bestmann 試薬を用いてアルケンとアルキンを導入し、出発原料の既知ラクトンから計 17 段階で右側フラグメント **3** の合成に成功した。

第3章ではこれらの結果を裏付ける実験手順が詳述されている。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 words で作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

高度に酸素官能基化されたトリテルペノイドの合成は、現代の有機化学を以ってしても実現の難しい研究課題の1つである。また、新たな作用機序によって抗 HIV 活性を示す化合物の探索は、HIV 感染症対策においてきわめて重要な位置を占める。本研究は、pre-schisanartanin A (**1**) を含む高度に酸素官能基化されたトリテルペノイドの初めての全合成研究である。具体的には、**1** の収束的全合成を可能にする左右フラグメント **2** および **3** の合成を達成している。本合成は関連するトリテルペノイドの合成にも大いに役立つものである。評価すべき主要な点は以下の2つに要約される。

1. 左側フラグメント **2** の合成において、「19 位にヒドロキシ基をもつ酸化度の高い 7 員環構造」の合成法を確立した。本研究では、D-リボースのヒドロキシ基と立体化学を活かして、7 員環上に天然物の 19 位炭素に相当するヒドロキシ基を導入した。この部位にヒドロキシ基を導入する合成法は初めての報告である。既存の方法でヒドロキシ基を導入すると多段階の工程数を必要とするので、本合成法は優れている。
2. 右側フラグメント **3** の合成において、不安定構造である全シス置換シクロプロパンの構築に成功した。単純な全シス置換シクロプロパン構造の構築は合成法が知られているが、本天然物および類縁体の複雑な置換パターンを有する全シス置換シクロプロパンの高収率での構築は実現されていなかった。本研究では、この構造の構築を根岸カップリング反応によりジアステレオ選択的かつ良好な収率で達成した。

以上のように、本研究は pre-schisanartanin A (**1**) の全合成に道を拓くものであるとともに、高度に酸素官能基化された関連トリテルペノイドの全合成の基盤となるものである。また、各フラグメントを連結する収束的合成を指向した経路であるため、各種類縁体の合成にも適しており、系統的な構造-活性相関研究にも展開可能である。そのため、生命有機化学、天然物合成化学、医薬品化学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、令和 6 年 1 月 23 日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降 (学位授与日から 3 ヶ月以内)