

論文審査の結果の要旨

抗真菌活性物質 natalamycin A の全合成研究

Synthetic Studies on Antifungal Agent Natalamycin A

論文提出者 鈴木 桃子 (Suzuki, Momoko)

アンサマイシン系天然物は、アンサ鎖と呼ばれる芳香環とポリオール構造の脂肪鎖からなる脂肪酸鎖がマクロラクタム化した化合物群である。これらに分類される代表的な化合物として、RNA ポリメラーゼ阻害作用を有し抗菌薬として用いられるリファマイシン系の抗生物質や、分子シャペロン HSP90 の阻害作用を有し抗がん剤やアルツハイマー病治療薬のシード化合物として注目されている geldanamycin などが挙げられる。

本研究の合成ターゲットである natalamycin A は、南アフリカに生息するシロアリの巣由来の放線菌から単離されたアンサマイシン系抗生物質であり、弱いながら抗真菌活性と抗菌活性を示すことが知られている。しかし、その生物活性研究は単離により得られた少量のサンプルで実施されており、それ以上の詳しい研究はなされていない。Natalamycin A は geldanamycin と非常によく似たマクロラクタム構造を有するため geldanamycin と同様の生物活性をもつと期待される。加えて、natalamycin A は他のアンサマイシン系天然物にはみられない特異な 1,6-ベンゾオキサゾ

シン骨格を有していることから、合成化学の観点からも魅力的な化合物である。しかし、いまだに全合成は達成されていない。そこで申請者は、将来的な生物有機化学研究や生合成研究を見据えた効率的な合成ルートの確立と天然物の量的供給を目指し、natalamycin A の初の全合成に向けて研究を行った。

Natalamycin A の全合成計画の立案にあたり、その単離を報告した Clardy らが提唱する推定生合成経路を参考に、マクロラクタム環が開環した中間体と、それからさらに 1,6-ベンゾオキサゾシン環を除去した中間体をそれぞれ設定した。1,6-ベンゾオキサゾシン環を除去した中間体は、芳香環と 4 つの不斉中心を備えた炭素鎖を含む左半部のセグメントとカルボン酸側の右半部のセグメントに分割し、それぞれのセグメントからの収束的合成を経る全合成計画を立案した。

初めに、左半部のセグメントの合成を行った。 δ -バレロラクトンを出発原料とし、ジアステレオ選択的メチル化反応や芳香環ユニットの導入を経てアルデヒドを合成した。このアルデヒドの α 位不斉塩素化反応により高立体選択的に塩素化体を合成し、エポキシドへの変換後アリルアルコールとした。このものをメタクリル酸エステルとし、閉環メタセシス反応により目的の立体配置を有する γ -ブテノリドとした。続いてブテノリドの高立体選択的なジヒドロキシル化と各種変換反応によりアルキン部位を導入し、4 つの不斉中心を備えた左半部セグメントの合成を達成した。

右半部のセグメントは、一方のヒドロキシ基を保護したジオールを出発原料とし香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応による不斉点の構築を経て、アルキン部位の導入と増炭後、接触水素化と酸化により光学活性エナールとし、Wittig 反応と官能基変換により右半部セグメントに対応する光学活性アルデヒドを合成した。今後は、左半部セグメントと右半部セグメント

のカップリング、1,6-ベンゾオキサゾシン環の構築、及びマクロラクタム化により natalamycin A が合成できるものと期待される。

以上のように申請者は、natalamycin A の全合成に必要な中間体の合成を、様々な不斉反応を活用して達成した。本論文において示された研究成果は、natalamycin A のみならずその類縁体の合成研究の発展に大きく貢献するものと考えられる。上記の研究成果は既に国際的学術誌に掲載済みであり、その内容も高く評価されている。よって申請者は、明治薬科大学博士（薬学）の学位を授与される資格あるものと認められる。

令和 6 年 8 月 26 日

主査 明治薬科大学 准教授

野地 匡裕 印

副査 明治薬科大学 教授

齋藤 望 印

副査 明治薬科大学 准教授

横屋 正志 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 6 年 8 月 26 日

主査（自署）：