





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第166号	氏 名	松下 哲也
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	塩見 和朗	印 
	(副査) 北里大学教授	牧野 一石	印 
	(副査) 北里大学客員教授	高橋 孝志	印 

[論文題目]
「インドリンスピロアミナール骨格を有する天然物の全合成」

本論文は類例の無いインドリンスピロアミナール骨格を有した天然物、Neoxaline 類の全合成に関するものである。

[論文審査結果の要旨]
Neoxaline は、1979年に北里研究所にて真菌 *Aspergillus japonicus* Fg-551 株の培養液中より単離されたインドールアルカロイドであり、類縁体として Meleagrין 類や Oxaline の単離が報告されている。これら Neoxaline 類は特徴的なインドリンスピロアミナール骨格、橋頭位 4 級炭素上のリバースプレニル基と E-デヒドロヒスチジンが高度に密集した特異な構造を有する。Neoxaline をはじめとした特異なインドリンスピロアミナール骨格を有する天然物の全合成はこれまでになく、その骨格の構築法すら確立されていない。さらに天然から単離された Neoxaline 類は細胞周期阻害活性や抗菌活性等、様々な活性を有する事が報告されている。そこで、特異な構造と生理活性に注目して、Neoxaline 類の不斉全合成法の確立と未決定である Neoxaline の絶対立体構造の決定を目的に、研究に着手した。

-Neoxaline の不斉全合成の達成と絶対立体構造の決定
Neoxaline を全合成する上で鍵となるのは、リバースプレニル基の立体選択的な導入、インドリンスピロアミナール骨格の構築、E 選択的なデヒドロヒスチジン部分の構築である。申請者は、所属研究室で見いだされた手法により市販のトリプトフォールから 1 工程で得られる光学活性ヒドロキシフロインドリン

をビルディングブロックとし、ルイス酸存在下、プレニルトリブチルすずを用いることでリバースプレニル基の立体選択的な導入を達成した。次に鍵骨格であるインドリンスピロアミナルの構築は、電子求引性の高いニトロンを経由した、二ヶ所の分子内アミドの求核攻撃により、2 ポットで達成された。続いて、種々官能基変換の後、アルドール反応と水酸基の脱離によりデヒドロヒスチジンの構築を試みたが、得られたデヒドロヒスチジン体は望まない *Z* の幾何異性体であった。そこで光異性化反応を 325 nm 以下の光を照射することで効率的に進行し、Neoxaline の初の全合成が達成された。合成した Neoxaline は天然物のデータと完全に一致し、Neoxaline の絶対立体構造を決定した。

-Neoxaline の第二世代合成法の確立、および類縁体の全合成

先に記した通り、Neoxaline の不斉全合成は達成され、絶対立体構造も決定された。しかし、合成最終工程における光異性化反応の収率は中程度で、また 5 mg 以上のスケールで光反応を行うと収率が低下する問題があり、Neoxaline の類縁体や誘導体合成へ展開するには、より効率的な *E*-デヒドロヒスチジン体の供給法が必要とされた。そこで申請者はデヒドロヒスチジン部の構築法をさらに検討した。検討の結果、アルドール付加体の水酸基に脱離基として Boc 基を導入した後、MeONa を用いてイミダゾール上の Boc 基を除去すると脱炭酸反応が進行し、高い *E* 選択性でデヒドロヒスチジン部を構築できることが見出された。この *E* 選択的なデヒドロヒスチジンの構築法が確立したことにより、Neoxaline の総収率は 2.7% から 7.7% まで改善された。化合物の大量供給が可能な本手法を用いることで、Neoxaline の 300 mg スケールでの全合成に成功し、また、Neoxaline の 9 位水酸基の酸化とメチル化により類縁体である Meleagrins A および Oxalins の初の全合成も達成した。合成した Meleagrins A の各種機器データは市販されている天然物のものと一致し、Oxalins においても、その各種機器データ、および X 線結晶構造解析によりその構造を確認した。

-合成した Neoxaline および合成中間体の活性評価

合成した Neoxaline および合成中間体の抗菌、抗マラリア、抗トリパノソーマ活性試験を行ったところ、インドリンスピロアミナル骨格を有していない合成中間体に強い抗トリパノソーマ活性が見出された。最も強力な抗活性 ($IC_{50} = 0.21 \mu\text{g/mL}$) を示した中間体は毒性も低い ($IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$) ことから抗トリパノソーマ薬の新規リード化合物として期待される。

以上のように申請者は天然物 Neoxaline の初の不斉全合成を達成することでその絶対立体構造を決定した。また、天然物の大量合成を可能にした効率的な第

二世代全合成法を確立し、さらに類縁体である Melagrin A と Oxaline の初の全合成も達成した。続いて、様々な活性評価の結果、合成中間体に強力な抗トリパノソーマ活性を見出された。本研究により Neoxaline 類の詳細な構造活性相関の解明に繋がる基盤が確立されたことから、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。