





# 学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第1 363号	氏 名	李 大葵
論文審査担当者	<div><div>(主査) 北里大学教授 牧野 一石</div><div>(副査) 東京農工大学教授 長澤 和夫</div><div>(副査) 北里大学教授 藤井 秀明</div><div>(副査) 北里大学教授 長光 亨</div></div> <div></div>		
<p>[論文題目]</p> <p>「有用な生物活性を有する天然有機化合物及びその誘導体 4-<i>epi</i>-atpenin A5、CJ-16,170 及び 2-<i>epi</i>-CJ-16,169 の全合成」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>李氏は二種の天然有機化合物 4-<i>epi</i>-atpenin A5 と CJ-16,170 及びその類縁体 2-<i>epi</i>-CJ-16,169 を標的とした全合成研究を進め、効率的な全合成を達成することに成功した。</p> <p>まず始めに、4-<i>epi</i>-atpenin A5 の全合成について記述する。Atpenin A5 は、北里研究所（現大村智記念研究所）にて発見された寄生虫の complex II を強力に阻害することで抗寄生虫活性を示す天然有機化合物である。李氏の所属する北里大学薬学部薬品製造化学研究室において、atpenin A5 の全合成研究と構造活性相関研究が行われた結果、その立体異性体である 4-<i>epi</i>-atpenin A5 がより強い阻害活性を有することが明らかとなり、抗寄生虫剤を志向した創薬研究のリード化合物として注目されていた。しかしながら旧合成経路は構造活性相関研究を見据えた経路であり、全ての立体異性体や各官能基を変換した種々の誘導体の合成を可能とするものであったため、長い工程数が必要とされ、また強塩基を多用するために 4-<i>epi</i>-atpenin A5 の量的供給の実施は容易ではなかった。そこで李氏は、より強力な complex II 阻害活性を有する 4-<i>epi</i>-atpenin A5 の大量供給を可能とする新規全合成経路の確立を目的として全合成研究を行った。</p> <p>その合成法は、ピリジンユニットと側鎖ユニットをカップリングする収束的な手法によるものである。ピリジンユニットは、市販の化合物より数工程を経て導いたピリジノール中間体に対し、オルト位とパラ位にクロロ基を導入した後、Pd 触媒を用いて 2 つのクロロ基をヒドロキシ基へと一挙に変換する新しい手法を適用し、最後に必要な官能基変換を施すことで合成している。側鎖ユニットについては、市販化合物から Sharpless 不斉エポキシ化反応を鍵反応とする計 10 工程の合成経路を確立している。得られたピリジンユニットと側鎖ユニットをカップリングした後、数工程の官能基変換を行うことで 4-<i>epi</i>-atpenin A5 の全合成を達成した。以上の合成経路は、旧合成法と比較して工程数が大きく短縮され、</p>			

総収率が向上し、大量合成の困難さの一因となっていた強塩基を使用する反応を一切利用することのない効率的な新規合成法を確立することに成功した（新：全 19 工程、総収率 2.4%、旧：全 27 工程、総収率 0.9%）。これにより、4-*epi*-atpenin A5 の大量供給が可能となった。

続いて、CJ-16,170 及びその類縁体 2-*epi*-CJ-16,169 の全合成について記述する。李氏の所属する研究室において、3-アリル-4-ヒドロキシ-5-フェニル-2-ピリドンに対する位置選択的なヨード環化反応が過去に見出された。李氏はその反応の有用性を示すために、CJ-16,170 及びその類縁体 2-*epi*-CJ-16,196 を標的化合物として選択し、上記反応を鍵反応とした全合成研究に着手した。なお、過去に両化合物は他のグループにより全合成が達成されているものの、いずれもラセミ合成であり、収率の問題や多工程を要するといった問題を残している。

李氏は市販の化合物から導いたブチロラクトンと別途調製した  $\beta$ -ヨード- $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとのカップリング後、分子間 *aza*-Michael 反応と分子内アミノリシス反応によるピリドン環の構築を経て、鍵反応である位置選択的なヨード環化反応に用いる重要中間体を効率的に合成した。続いて、得られた重要中間体に対し位置選択的なヨード環化反応を行なった。その結果、ヨウ素を作用させることで  $\gamma$ -ピリドン (*d.r.* = 6.8 : 1) を与えたのに対し、塩基存在下で *N*-ヨードコハク酸イミドを作用させると  $\alpha$ -ピリドン (*d.r.* = 3.6 : 1) を優先的に与え、位置及び立体選択的に 2 つのピリドン化合物を効率的に作り分けることに成功した。得られた  $\alpha$ -ピリドンからは、それぞれ 6 工程の官能基変換を行うことで、全 19 工程、総収率 2.6% で CJ-16,170 の全合成を達成し、未知であった 2 位と 3 位の絶対立体配置が 2*S*, 3*S* 配置であることを明らかとした。また、得られた  $\gamma$ -ピリドンからも同様に 6 工程の官能基変換を行うことで、全 19 工程、総収率 3.5% で 2-*epi*-CJ-16,169 の合成を達成した。本研究により、李氏の所属する研究室で見出された位置選択的なヨード環化反応は、天然物合成における新たな合成ツールとして有用であることが示された。

以上のように、4-*epi*-atpenin A5 の効率的な全合成法の確立は、今後の創薬研究のさらなる発展を可能とするものであり、また、CJ-16,170 及びその類縁体 2-*epi*-CJ-16,169 の全合成法の確立は、これまで構築困難であった複雑な構造の新しい合成法を示すことができ、有機合成化学の発展の一助となるものである。このように李氏の一連の研究成果は、創薬研究および有機合成化学分野に大きく貢献するものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。