




学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第 1365 号	氏 名	高橋 脩
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	牧野 一石	
	(副査) 北里大学准教授	岩月 正人	
	(副査) 北里大学准教授	野中 健一	
	(副査) 北里大学准教授	伊藤 謙之介	印
<p>[論文題目] 「抗マラリア活性を有するジアトレートの不斉全合成と網羅的構造活性相関研究」</p> <p>[論文審査結果の要旨] ハマダラカを媒介生物としてマラリア原虫の感染によって引き起こされるマラリアは、熱帯・亜熱帯地域を中心に全世界に蔓延しており、加えて既存の薬物に対する耐性原虫が増加していることから、新しい作用機序を有する抗マラリア薬の開発が求められている。大村記念研究所において糸状菌培養液中から単離されたジアトレートは、<i>in vitro</i> 試験においてクロロキン耐性マラリア原虫に阻害活性を示し、マウスを用いた <i>in vivo</i> 試験においても経口投与で治療効果をもつことが見出されている。本化合物は既存の抗マラリア薬の構造とは異なるジケトピペラジン骨格をもつことから、その作用機序は従来と異なるものと考えられている。このような背景のもと、高橋氏は新規抗マラリア薬の有望なリード化合物であるジアトレートの不斉全合成経路の確立とその絶対立体構造の決定、さらに構造活性相関に関する研究を行った。以下に高橋氏の研究の経緯と成果を概説する。</p> <p>高橋氏はジケトピペラジン骨格の立体選択的な連続酸素酸化反応を開発することによって、ジアトレートの高収率かつ短工程での化学合成を実現している。すなわち、(S)-<i>N</i>-Fmoc-フェニルアラニンと (S)-イソロイシンメチルエステルから2工程で調製したジケトピペラジンに対して、5当量のカリウムヘキサメチルジシラジドを酸素雰囲気下で作用させることで、3位および6位が酸素酸化された過酸化物を得、さらにトリエチルホスファイトで処理することで、99% eeの光学純度で3,6-シン配置をもつジヒドロキシジケトピペラジンを得ることに成功している。本反応は過剰量の塩基をジケトピペラジンに作用させているにも関わらず、段階的にエノール化が進行するために、光学純度を損なうことなく立体選択的に連続的な酸化反応が進行すると考えられている。なお、段階的なエノール化については重水素化実験によって傍証されている。</p> <p>次に3位および6位のビスヘミアセタール構造をもつ基質に対して6位選択的なメチル</p>			

アセタール化が必要とされるが、これは基質が分子内 CH/ π 相互作用により折りたたみ型立体配座を優位にとるという性質を利用して実現された。すなわち基質がこのような配座をとるとき、6位ヒドロキシ基と1位窒素の非共有電子対がアンチプラナーの配座をとりやすくなり、6位のみにもチルアセタール化が進行すると考えた。実際に得られたジヒドロキシジケトピペラジンを酸性条件下にメタノールで処理することで、6位選択的なメチルアセタール化を達成した。さらに保護基の導入・脱保護を行ったのち、最後に塩基性条件下でフッ素アニオンによるトリメチルシリル基の除去、および3,6-シン配置をもつヒドロキシジケトピペラジンを熱力学的に安定な3,6-アンチ配置をもつ生成物へと異性化させることで、ジアトレートの初めての不斉全合成(9工程、総収率30%)を達成した。なお、絶対立体構造については、天然有機化合物と化学合成品の比旋光度の符号を比較することによって行い、ジアトレートの絶対立体化学は(3*S*,6*R*)であると決定した。

さらに高橋氏は上記のジアトレートの全合成経路をもとに、構造類縁体であるレピスタミドA, B, Cの合成を達成した。加えて、ジアトレートのマラリア原虫に対する構造活性相関を行う目的で、10種類の非天然型の誘導体の化学合成についても行った。

次に合成した誘導体および合成中間体について抗マラリア活性が測定された。その結果、ジアトレートのフェニルアラニン残基の側鎖に由来するベンゼン環は置換基をもたないこと、ロイシン残基の側鎖に由来するアルキル鎖はある程度かさ高いこと、加えて6位メトキシ基が抗マラリア活性の発現に大きく影響していることが明らかにされた。最終的に*in vitro*試験において、6位メトキシ基をかさ高いベンジルオキシ基に置換した非天然型の誘導体が、ジアトレートに比べて39倍の抗マラリア活性を示すことを見出した。

以上のように、高橋氏はジアトレートの初めての不斉全合成を達成し、その絶対立体配置を決定した。さらに確立した合成経路をもとに、3種のレピスタミド類の合成を行うとともに、ジアトレートの非天然型の誘導体を合成し、抗マラリア活性に関する構造活性相関を解明した。高橋氏により行われた本研究は、抗マラリア薬の開発に大きく貢献するものであり、博士(感染制御科学)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。