

別紙 4

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Synthesis of Thiopeptide Antibiotics by Coupling - Ring Transformation Strategy
カップリング反応・環変換法に基づくチオペプチド抗生物質の合成
氏 名 天池 一真

論 文 内 容 の 要 旨

チオペプチド抗生物質は現在急速に注目を集めているグラム陽性菌のタンパク質合成阻害剤である。例えばNovartis社はチオペプチド抗生物質GE2270Aをリード化合物とした半合成誘導体LFF571を開発し、臨床試験 (Phase II) を行っている。また、チオペプチド抗生物質のなかでも、ノシヘプチドは二環式の環状ペプチド構造を有し、最も複雑な構造をもっている。アゾール環 (チアゾール、オキサゾール) を置換基とした多置換ピリジン骨格を含む大環状ペプチドという特徴的な構造を有しており、誘導体は50種類以上存在する極めてユニークな化合物群である。このような背景により、チオペプチド抗生物質群の効率的合成法の確立が求められている。これらの化合物の主骨格である多置換ピリジン部位の構築手法としては、古典的なピリジン環合成、付加環化反応や有機金属化合物と有機ハロゲン化物のクロスカップリング反応が主流であった。

本申請者はチオペプチド抗生物質群の迅速合成かつ多様性のある合成法の開発を目指し、主骨格である多置換ピリジン骨格を構築する新手法、「カップリング反応・環変換法」を考案した。すなわち、オキサゾール誘導体を2つのカップリング反応により、ジアリールオキサゾールへと誘導した後、2炭素ユニットとの[4+2]付加環化反応を進行させ、トリアリールピリジンを合成する手法である。有機金属化合物や有機ハロゲン化物を用いないカップリング反応の開発は近年盛んに研究が行われており、例えば炭素-水素結合(C-H結合)直接アリール化反応を用いた5員環ヘテロ芳香環の位置選択的多アリール化反応は多く知られている。一方で、6員環ヘテロ芳香環の位置選択的な多アリール化反応は未だ困難を極める。今回、5員環ヘテロ芳香環を新規カップリング反応でアリール化した後、環変換反応 (5員環→6員環) により6員環ヘテロ芳香環を合成する手法を用いて、チオペプチド抗生物質群の合成を行った。本論文は三章構成である。

第一章では、ニッケル触媒を用いたアゾールと芳香族フェニルエステル化合物のC-H結合直接変換型の新規カップリング反応について論じている。これまでのアゾールのC-H結合アリール化反応におけるアリール化剤は、芳香族ハロゲン化物、芳香族ホウ素およびケイ素化合物、フェノール誘導体などが用いられてきた。今回、独自に見出した新規ニッケル触媒の存在下、アゾール類に対し、アリール化剤に芳香族エステル(Ar-CO₂Ph)を用いることで、脱エステル型C-H結合ア

アリアル化反応が進行することを見出した。本反応は、電子不足芳香環であるピリジン、電子豊富芳香環であるフラン、チオフェン、チアゾールなど様々なヘテロ芳香族エステルをアリアル化剤に用いることができる。さらに、本反応を用いて複雑天然物ムスコライドAの形式全合成にも成功した。

第二章では、多置換ピリジン骨格を構築する新手法、「カップリング反応・環変換法」の確立及びそれを鍵としたチオペプチド抗生物質GE2270類、アミチアマイシン類の形式全合成について論じている。4-オキサゾールカルボン酸フェニルエステルに対して、当研究室で見出したニッケル触媒による有機ボロン酸と芳香族エステルとのカップリング反応と第一章で述べたニッケル触媒によるアゾールの脱エステル型C-H結合アリアル化反応を併せ用い、2,4-ジアリアルオキサゾールを合成した。続いて、2,4-ジアリアルオキサゾールに対してアリアルアクリル酸を作用させると、[4+2]付加環化反応が進行し、脱炭酸と脱水を伴いながら望みの2,3,6-トリアリアルピリジンが位置選択的に得られた。様々なジアリアルオキサゾールとアリアルアクリル酸誘導体とを組み合わせ反応を行い、合計15種類以上の2,3,6-トリアリアルピリジンの迅速合成に成功した。さらに開発したトリアリアルピリジン合成を用いて、チオペプチド抗生物質の合成に取り組んだ。まずトリアリアルピリジン合成に必要な4-チアゾリルオキサゾールとチアゾールフェニルエステル、チアゾリルアクリル酸をそれぞれ合成した。これらの化合物を開発した多置換ピリジン合成に適用することでチオペプチド抗生物質の共通中間体である、2,3,6-トリチアゾリルピリジンの合成に成功した。得られたトリチアゾリルピリジンから数段階を経て、チオペプチド抗生物質であるGE2270類およびアミチアマイシン類の形式全合成を達成した。

第三章では、チオペプチド抗生物質の中でも最難関合成標的化合物であるノシヘプチドの合成研究について論じている。主骨格である2,3,6-トリアリアル-5-ヒドロキシピリジンは第二章で述べた「カップリング反応・環変換法」に基づいて合成を行った。まず同様な手法にて2,4-ジアリアルオキサゾールを合成した後、位置選択的クロロ化反応により2,4-ジアリアル-5-クロロオキサゾールに誘導した。その後アリアルアクリル酸誘導体を作用させることで[4+2]付加環化反応が進行し、2,3,6-トリアリアル-5-ヒドロキシピリジンとその異性体である2,4,6-トリアリアル-5-ヒドロキシピリジンが8:3の割合で得られた。また環状ペプチド合成に関しては、システインに由来するアミノエタンチオール部位を利用したネイティブケミカルライゲーション及び分子内チオエステル交換反応により保護・脱保護の段階を経ることなく環状ペプチドを構築した。

以上、本申請者はチオペプチド抗生物質群の迅速合成法の確立を目指し、より多様性のある多置換ピリジン骨格を構築する新手法「カップリング反応・環変換法」を確立した。本手法を用いてチオペプチド抗生物質の主骨格であるトリアリアル(ヒドロキシ)ピリジンの合成を行い、それらを用いてチオペプチド抗生物質であるGE2270類およびアミチアマイシン類の形式全合成を達成した。本研究で確立した合成方法論はその類縁体の合成のみならず、機能性有機材料の合成や迅速な化合物ライブラリー構築への応用が期待される。