

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 天池 一真

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)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
教授 博士(工学) 伊丹 健一郎
委 員 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
教授 博士(工学) 山口 茂弘
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(工学) 齋藤 進

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

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。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。

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カップリング反応について論じている。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を用いることで、脱エステル型C-H結合アリール化反応が進行することを見出した。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ている。

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」の開発及びそれらを鍵反応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、当研究室で見出した二つのニッケル触媒によるカップリング反応を用いることで、2,4-ジアリールオキサゾールの合成をおこなった。続いて、2,4-ジアリールオキサゾールに対してアリー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、2,3,6-トリアリールピリジンが位置選択的に得られた。さらに開発した手法を用いて、チオペプチド抗生物質の主骨格である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-トリアリール-5-ヒドロキシピリジンは「カップリング反応/環変換反応」を鍵反応として合成を行った。まず同様にカップリング反応によって得た2,4-ジアリールオキサゾールに対し、位置選択的クロロ化反応により2,4-ジアリール-5-クロロオキサゾールに誘導した。その後アリー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-トリアリール-5-ヒドロキシピリジンが得られた。また環状ペプチド合成に関しては、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指向し、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ール(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。以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。