



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Synthetic Studies on Enfumafungin [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	藤谷, 学
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第12500号
Issue Date	2016-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/64469
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Manabu_Fujitani_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 藤谷 学

	主査	教授	鈴木 孝紀
	副査	教授	谷野 圭持
審査担当者	副査	教授	及川 英秋
	副査	教授	伊藤 肇
	副査	准教授	鈴木 孝洋

学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies on Enfumafungin
(エンフマファンギンの合成研究)

真菌症は、真菌が人や動物の組織に定着することに起因する感染症の一つであり、表在性真菌症と、内臓など体の深部に感染する深在性真菌症に分類される。水虫に代表される前者は治療が比較的容易であるのに対し、後者は免疫力が低下している患者に対して高い致死率を示すことが問題となってきた。多種類の抗真菌剤が開発されてきたものの、新規な構造を有する抗真菌剤の開発はなお医療上の重要な課題の一つである。本学位論文は、ホルモネマ属菌から単離された抗真菌性天然物エンフマファンギンの全合成を指向した、新たな立体選択的骨格構築法の開発について述べたものである。

まず序章では、真菌が引き起こす真菌症を概観し、これに対する医薬品すなわち抗真菌剤の代表例について述べている。ついで、既存の抗真菌剤とは異なる化学構造を有する天然物エンフマファンギンを紹介し、その化学修飾による新薬の開発研究について述べている。エンフマファンギン自体は培養による大量供給が可能であるものの、化学修飾を施せる部分は A 環に限られていることを指摘した後、全合成研究を通して分子右側の構造活性相関にも道を拓く研究動機が述べられている。

第 1 章では、エンフマファンギンの分子右側に相当する CD 環セグメントの合成について述べている。この右側セグメントはトランス縮環したデカリン骨格上に、両核間位を含む 3 つの四級炭素と 5 つの連続する不斉中心を有する。まず著者は、 γ 位にシアノ基を有するシクロヘキセン誘導体の立体選択的還元反応を検討し、嵩高いアルミニウムアート型反応剤が高い選択性でアリルアルコールを与えることを見出した。続いて、Johnson-Claisen 転位反応を経て、互いに隣接する四級不斉炭素を有するシクロヘキセン誘導体に導いた後、有機化学第二研究室で開発された α -シアノカルバニオンの分子内共役付加反応を適用して、トランスデカリン骨格の構築に成功している。続いて、新たに見出したカルボカチオン種の分子内ヒドリド転位反応を元に 1,2-ジメチルプロピル基の立体選択的構築法を開発し、エンフマファンギン CD 環セグメントの立体選択的合成を達成している。

第 2 章では、エンフマファンギンの分子左側に注目し、ABC 環部の立体選択的構築法の開発に取り組んでいる。まず、D 環を省略した三環性モデル化合物を設定し、C 環エノンに A 環を連結した後に B 環を構築する基本戦略が提示されている。シクロヘキサン環上に多数の置換基を有する A 環は、鎖状ニトリルの形で導入することとし、シャープレス不斉時ヒドロキシル化反応を経由して 3 連続不斉中心を有する鎖状ニトリルの合成を行っている。ついで、有機化学第二研究室で開発されたエポキシシアノアルコールの形式的セミピナコール転位反応を用いて C 環エノンの α 位にニトリル部位を連結した後、 α -シアノカルバニオンの分子内共役付加反応を適用して、A 環の構築に成功している。最後に、A 環上に導入したアルデヒド側鎖と C 環エノンのヨウ化サマリウムによる環化反応を経て、ABC 環部モデル化合物の合成を達成している。

これを要するに著者は、 γ 位にシアノ基を有するシクロヘキセン誘導体の立体選択的還元反応や α -シアノカルバニオンの分子内共役付加反応など独創的な手法を駆使し、多数の不斉中心を立体制御

しつづエンフマファンギンの炭素骨格を構築する新たな方法を提示している。これらの成果は、抗真菌剤リード化合物として期待されるエンフマファンギンの初の全合成に道を拓く最先端の成果として高く評価されると共に、多環性骨格を有する他の天然物の全合成にも新たな方法論を提供するものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (理学) の学位を授与される資格あるものと認める。