

氏名	和田 寛子		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	理学		
学位授与番号	博甲第	6255	号
学位授与の日付	2020年 9月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科 地球生命物質科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	生物活性天然物の立体発散的合成研究		
論文審査委員	准教授 高村 浩由	教授 門田 功	教授 西原 康師
学位論文内容の要旨			
<p>天然物は、創薬および農薬・香料等の開発におけるリード化合物の貴重な供給源であり、多くの天然物はそれらの立体異性体と互いに同族体として共存する。天然物の構造解明及び構造活性相関研究を遂行するためには、天然物及びその立体異性体を供給するための合理的な合成経路を確立する必要がある。複数の立体異性体が考えられる場合は、構造の確認/解明と構造活性相関研究の両方の観点から、天然物の全ての立体異性体にアクセスするための効率的な合成経路を開発することが重要となる。本研究では、生物活性天然物の構造決定を目的とした合成研究を行った。合成においては、全ての立体異性体を共通の合成中間体から枝分かれ式に合成する手法、すなわち立体発散的な合成ルートにて立体化学の多様化を図りながら効率的に合成することとした。</p> <p>(-)グンミフェロールは <i>Adenia gummifera</i> の葉から単離された共役アセチレン天然物である。本化合物の平面構造は各種スペクトルデータにより決定されたが、C8位からC11位の2つのエポキシド部位の立体構造は未解明であった。そこでまずは、本天然物の絶対立体配置を決定することを目的として、考え得る2つのジアステレオマーを合成することとした。検討を重ねた結果、Sharpless 不斉エポキシ化と Cadiot-Chodkiewicz カップリングを鍵反応に用いることで、目的とする2つの標的分子を合成した。これら合成品と天然物との各種データの比較を行うことで、(-)-グンミフェロールの絶対立体配置を決定した。さらに、合成した(-)-グンミフェロール、その立体異性体、および構造単純化類縁体を用いて細胞毒性試験を行った。その結果、(1) ジエポキシド部位の立体化学は細胞毒性にほとんど影響を与えないこと (2) トリアセチレン骨格が生物活性を発現するために不可欠であることの2点を明らかにした。</p> <p>シンビオジノライドは渦鞭毛藻 <i>Symbiodinium</i> sp.より単離された海洋産ポリオール天然物である。本天然物の平面構造は詳細な二次元NMR解析により決定されたが、2,860の分子量と61個の不斉中心に特徴付けられた巨大かつ複雑な構造を有するため、全立体構造の決定には未だ至っていない。本研究では、合成化学的手法を用いたC1-C13フラグメントの立体構造解明を目的とした。まず、天然物から得られた分解生成物に対し構造解析を行うことで4つの候補化合物を選定した。次にこれら4つの標的分子を立体発散的かつ選択的に合成した。鍵工程としては、アルドール反応、ジアステレオ選択的還元、C6位の立体反転を用いた。合成完了後、4つの合成品と分解生成物とのNMRスペクトルの比較を行うことで、天然物シンビオジノライドのC1-C13フラグメントの相対立体配置を解明した。</p>			

論文審査結果の要旨

天然物は、創薬および農薬・香料等の開発におけるリード化合物の貴重な供給源であり、多くの天然物はそれらの立体異性体と互いに同族体として共存する。本研究では、生物活性天然物の構造決定を目的とした合成研究を行った。合成においては、全ての立体異性体を共通の合成中間体から枝分かれ式に合成する手法、すなわち立体発散的な合成ルートにて立体化学の多様化を図りながら合成することとした。

(-)グンミフェロールは*Adenia gummifera*の葉から単離された共役アセチレン天然物である。本化合物のC8位からC11位の2つのエポキシド部位の立体構造は未解明であった。そこで、本天然物の絶対立体配置を決定することを目的として、考え得る2つのジアステレオマーの合成を検討し、Sharpless不斉エポキシ化とCadiot-Chodkiewiczカップリングを鍵反応に用いることで、目的とする2つの標的分子を合成した。これら合成品と天然物との各種データの比較を行うことで、(-)-グンミフェロールの絶対立体配置を決定した。さらに、各種合成品を用いて細胞毒性試験を行った。その結果、(1) ジエポキシド部位の立体化学は細胞毒性にほとんど影響を与えないこと (2) トリアセチレン骨格が生物活性を発現するために不可欠であることの2点を明らかにした。

シンビオジノライドは渦鞭毛藻*Symbiodinium* sp.より単離された海洋産ポリオール天然物である。本天然物は2,860の分子量と61個の不斉中心に特徴付けられた巨大かつ複雑な構造を有するため、全立体構造の決定には未だ至っていない。本研究では、合成化学的手法を用いたC1-C13フラグメントの立体構造解明を目的とした。まず、天然物から得られた分解生成物に対し構造解析を行うことで4つの候補化合物を選定した。次にこれら4つの標的分子を立体発散的かつ選択的に合成した。合成完了後、4つの合成品と分解生成物とのNMRスペクトルの比較を行うことで、天然物シンビオジノライドのC1-C13フラグメントの相対立体配置を解明した。

以上、本研究では立体発散的合成を基盤として生物活性天然物の立体構造を解明し、構造活性相関研究を展開した。したがって本論文は博士（理学）の学位に相当するものと認める。