

氏名	三次啓介
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博甲第10207号
学位授与年月日	令和4年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	数理物質科学研究科
学位論文題目	Synthetic studies of bioactive polyketides, phelligrins, nemorosonol, and the analogs (生物活性ポリケチド・フェリグリジン類とネモロソノール、及びその類縁体の合成研究)
主査	筑波大学教授 理学博士 木越英夫
副査	筑波大学教授 理学博士 市川淳士
副査	筑波大学教授 博士(理学) 笹森貴裕
副査	筑波大学教授 博士(理学) 沓村憲樹

論 文 の 要 旨

三次啓介氏は、生物活性を持つ天然有機化合物の中から、特に多様な構造と特徴ある生物活性を持つポリケチド関連化合物について、その合成と構造活性相関研究を行った。

第1章では、天然有機化合物の有用性とその有機合成化学的供給における合成戦略の問題点と、有機合成化学が導く関連研究への波及効果について述べている。また、本研究で対象とするポリケチド関連化合物についての生合成経路と構造の多様性について紹介している。

第2章では、キノコから得られた生物活性ポリケチドであるフェリグリジン類およびその天然類縁体について、その構造と生物活性について紹介したのち、それらの短工程合成法の開発と合成誘導体を用いた構造活性相関研究について以下のように述べている。

タバコウロコタケ科のキノコ *Phellinus igniarius* から単離された、 α -ピロン環を骨格の中心に含むポリフェノールであるフェリグリジン類および類縁体フェリフロピランAは、ヒト肺がん細胞 A549 に対する増殖阻害活性やアルツハイマーの原因となるアミロイド β の凝集阻害活性を持つ。著者は、これらの構造と生物活性に興味を持ち、構造活性相関研究を目的として、これらの統一的合成法の確立を目指した。

まず、 α -ピロン化合物に対して鈴木-宮浦カップリング反応とアルドール型縮合により二つのアール基を導入し、フェリグリジン C および D の全合成を達成した。また、アルキン化合物を用いた菌頭カップリングとアルドール型縮合を行い、フェリフロピランAを合成した。さらに、この合成戦略を利用して、ヒドロキシ基を除去した人工類縁体、フェノール環を除いた人工類縁体などを合成した。

合成したフェリグリジン類、フェリフロピランAおよび人工類縁体を用いてヒト肺がん細胞 A549 に対する細胞毒性を評価した。この結果から、1)フェリグリジン類の有する縮合三環性骨格がフェリフロピランAのフロピラン骨格よりも細胞毒性の発現に好ましいこと、2)フェリグリジン類骨格全体が細胞毒性発現に必要であること、3)フェリグリジン D の四つのヒドロキシ基の中で重要な二つのヒドロキシ基が重要であ

ること、4) 共役系を切断すると細胞毒性が低下することが明らかとなった。

第3章では、ポリケチドとイソプレンのハイブリッド化合物である多環式ポリプレニル化アシルフェロログルシノール類 (PPAP) の構造と生物活性を紹介した上で、それらの合成に広く利用できる合成戦略の開発について以下のように述べている。

PPAP 類はトリシクロ[4.3.1.0^{3,7}]デカンを基本骨格とする約 30 種のカゴ型化合物群であり、特異な骨格と様々な生物活性により、天然物化学者に注目されているが、その合成研究の報告は少ない。著者は、多様な構造を持つ PPAP 類に柔軟に対応できる合成経路の開発を目指して研究を行なった。

ビシクロ PPAP の一つであるネモロソノールの合成にあたり、まずトリシクロ[4.3.1.0^{3,7}]デカン骨格をもつ三環性化合物の構築法を確立した。すなわち、シクロペンテン化合物に対して、3度のアルキル化反応で、ケトアルデヒド化合物を合成した。ケトアルデヒド化合物の分子内アルドール反応を利用して、二環性ケトン化合物を合成したのち、必要なアリル基の導入を検討した。一般的なエノラートの臭化アリルによるアリル化は、エノラートの反応性が低いためにうまく起らなかった。そこで反応条件検討の結果、 π アリルパラジウムを求電子剤として用いた擬似分子内アリル化反応により、高収率でアリル化を達成できた。ついで、もう一つの環を形成するための足がかりとして、アセチル基を導入しようとしたが、中間体のヒドロキシ基が分子内のカルボニルに付加するために、目的の変換はできなかった。そこで、問題があるヒドロキシ基が中間体として生成しない変換反応として、タンデム型 Michael 付加—分子内アルドール反応を検討した結果、3-エトキシ-1-フェニル-2-プロピン-1-オンを用いると、一挙に目的とする三環性骨格が構築できることがわかった。この合成研究により、PPAP 類の四環性基本骨格の構築法が開発できた。また、合成した三環性基本骨格の安定性を掌握することができた。

次いで、この構築法に基づき、既知のシクロペンテン化合物から、分子内アルドール反応を経て二環性化合物を合成した後、アリルエノールカーボナートを介した擬分子内アリル転位とタンデム型マイケル付加—分子内アルドール反応により、三環性化合物へと誘導した。最後に、エチルエノールエーテル部の加水分解と側鎖部の変換を経て、ネモロソノールの全合成を達成した。

本合成戦略の汎用性を示すために、PPAP 類縁体の中でも最難関天然物であるヒペルラロンAの合成研究に着手した。出発物質であるシクロペンテン化合物に適切な置換基を導入し、本合成戦略を利用することにより、重要合成中間体である三環性化合物の合成を達成した。ついで、この化合物を用いた四環性骨格の構築の検討し、反応生成物の構造を明らかにした。

第4章では、本博士論文研究を総括し、本研究成果に関する今後の展望について述べている。

審 査 の 要 旨

[批評]

本論文は、天然有機化合物の大きな化合物群であるポリケチド関連化合物の構造と生物活性に注目し、生物活性発現機構研究に貢献できる柔軟で汎用性がある合成経路を開発したものである。 α ピロン関連化合物については、人工類縁体の設計・合成も行い、生物活性発現のための最小構造単位を明らかにした。また、多環式ポリプレニル化アシルフェロログルシノール類においては、複雑な骨格の効率的な合成経路を開発し、ネモロソノールについては、その初の全合成を達成した。これらの結果は、天然物に関する有機合成化学分野で高く評価されるものである。

〔最終試験結果〕

令和4年2月16日、数理物質科学研究科学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。