

氏名	安藤 潤紀		
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	5967	号
学位授与の日付	平成31年 3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	複素環式生物活性化合物の合成研究		
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>生命に関わる生物活性化合物を対象とした研究分野は古くから注目度が高く、今日までに自然界から発見された数多くの化合物が医薬品として人々の生活に貢献している。有機合成化学の発展に伴い、非天然型で複雑な化学構造を有する化合物を合成することが可能となり、天然物化学や医薬品開発に関連する研究がさらに飛躍的に発展した。生物活性を有する天然化合物や医薬品はヘテロ原子を含む複素環式化合物である場合が多く、この理由は複素環骨格が生物活性を示す上で重要な役割を果たす化学構造であることに起因する。そのため複素環骨格を自在に合成する科学技術の発展は、これらの研究領域の更なる発展に寄与すると考えられる。上記の背景から、複素環式化合物の合成研究に取り組んだ。</p> <p>Symbiodinolide は扇形動物ヒラムシに共生する渦鞭毛藻 <i>Symbiodinium</i> sp.より単離された巨大な含酸素複素環式化合物である。本研究では Symbiodinolide C79-C96 フラグメントの合成研究に取り組んだ。二つのテトラヒドロピラン環からなるスピロ構造は、二重のアノマー効果を活用し、熱力学的に最も安定な立体化学へと導くことで合成した。3連続不斉炭素は Sharpless 不斉ジヒドロキシ化を用いて構築した。その後、数工程の化学変換を施すことで、C79-C96 フラグメントの合成を達成した。</p> <p>また含窒素複素環式化合物 <i>cis/trans</i>-4-置換プロリノール誘導体の立体発散的かつ立体選択的な合成法の研究にも取り組んだ。まず鈴木-宮浦クロスカップリングを活用することで、様々な置換基を有する合成中間体を発散的に取得した。次に Pd/C を用いることで <i>cis</i> 体を、Crabtree 触媒を用いることで <i>trans</i> 体を発散的かつ選択的に合成する手法を確立した。さらには本合成法にて取得した <i>N</i>-Boc-<i>trans</i>-4-メチルプロリノールを酸化することで対応するプロリンへと高収率で誘導することにも成功した。</p> <p>さらには、抗腫瘍活性を有する含窒素複素環式化合物 <i>trans</i>-4-(4-オクチルフェニル)プロリノールの簡便合成にも取り組んだ。<i>trans</i>-4-(4-オクチルフェニル)プロリノールは、画期的な多発性硬化症の治療薬である Fingolimod の誘導体研究から見いだされた化合物である。市販の <i>trans</i>-4-フェニルプロリン骨格を有する化合物に対してパラ位へのハロゲン化が実現できれば、このハロゲン基を足掛かりに置換基変換を施すことで既報の合成法よりも短工程かつ効率的な合成法になりうると考えた。検討の結果、パラ位へのヨウ素化反応が位置選択的に進行する反応条件を見出した。その後、数工程の化学変換を施すことで、所望の化合物の合成を達成した。本合成法は、6工程、総収率23%であり、既報の合成法(8工程、総収率3.5%)と比べて効率的であるといえる。</p>			

論文審査結果の要旨

生物活性を有する天然化合物や医薬品はヘテロ原子を含む複素環式化合物である場合が多い。申請者は、これら複素環式生物活性化合物の合成研究に取り組んだ。

まず、含酸素複素環式天然物シンビオジノライドのC79-C96フラグメントの合成研究に取り組んだ。2つのテトラヒドロピラン環からなるスピロ構造は、二重のアノマー効果を活用し、熱力学的に最も安定な立体化学へと導くことで合成した。3連続不斉炭素はSharpless不斉ジヒドロキシ化を用いて構築した。その後、数工程の化学変換を施すことで、C79-C96フラグメントの合成を達成した。

また、含窒素複素環式化合物*cis/trans*-4-置換プロリノール誘導体の立体発散的かつ立体選択的な合成法の研究にも取り組んだ。まず鈴木-宮浦クロスカップリングを活用することで、様々な置換基を有する合成中間体を収率良く取得した。次にPd/Cを用いることで*cis*体を、Crabtree触媒を用いることで*trans*体を発散的かつ選択的に合成する手法を確立した。さらには本合成法にて取得した*N*-Boc-*trans*-4-メチルプロリノールを酸化することで対応するプロリンへと高収率で誘導することにも成功した。

さらには、抗腫瘍活性を有する含窒素複素環式化合物*trans*-4-(4-オクチルフェニル)プロリノールの簡便合成にも取り組んだ。*trans*-4-(4-オクチルフェニル)プロリノールは、多発性硬化症の治療薬であるフィンゴリモドの誘導体研究から見いだされた化合物である。市販の*trans*-4-フェニルプロリン骨格を有する化合物に対してパラ位へのハロゲン化が実現できれば、このハロゲン基を足掛かりに置換基変換を施すことで既報の合成法よりも短工程かつ効率的な合成法になりうると考えた。検討の結果、パラ位へのヨウ素化反応が位置選択的に進行する反応条件を見出した。その後、数工程の化学変換を施すことで、所望の化合物の合成を達成した。本合成法は、6工程、総収率23%であり、既報の合成法(8工程、総収率3.5%)と比べて効率的であるといえる。

以上、申請者は複素環式生物活性化合物の合成を検討した。本研究成果により、医薬品への応用展開が期待できる生物活性化合物の簡便合成が可能となった。

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。