

論文の内容の要旨

海洋シアノバクテリアの二次代謝産物は、その構造的多様性と強力な生物活性から、新しい医薬品リードやバイオプローブとして興味を集めているが、その複雑な構造ゆえに最先端の NMR 構造解析技術を駆使しても構造決定が容易ではない。また、化合物の希少性と生産生物の難培養性が原因で自然界からの物質供給が限られているため、医薬品の開発や生命科学へ応用するには、実用的な化学合成法の開発が不可欠である。

本博士学位請求論文は、海洋シアノバクテリアの二次代謝産物として注目を集めるポリオールマクロリド天然物の構造および合成研究について、その詳細が述べられている。

本論文は全3章から構成され、第1章が序論、第2章が本論、第3章が実験の部である。第1章では序論として本研究の背景や目的について紹介している。具体的には、天然物が医薬品や生命科学領域で歴史的に果たしてきた重要な役割や、1970年代以降に発展した海洋天然物化学について、原著論文や総説を引用しながら定量的なデータに基づいて述べている。さらに、本論文の主題となる海洋シアノバクテリア由来のポリオールマクロリド天然物について紹介している。Leptolyngbyalide A-C は ETH Zürich の Piel らが、oscillariolide は東京大学の村上らがそれぞれ単離した化合物であるが、いずれも平面構造しか決定されておらず、立体配置は未帰属のまま現在に至る。有機化合物の構造決定法として最も汎用される NMR 構造解析法では、大員環骨格に柔軟性をもつマクロリド天然物の立体配置の帰属が容易ではないことが述べられており、実際に立体配置が誤って帰属された例が挙げられている。

第2章は本論として、第一に、量子化学計算と統計処理に基づく、DP4+解析などの NMR データシミュレーションを用いたマクロリド天然物の立体配置帰属について紹介し、すでに全合成により立体配置が確定しているマクロリド天然物を例とし、分子力場計算で得られた累積ボルツマン分布に基づいて、DP4+解析の予測結果がどのように変動するかが説明されている。またこの結果を受けて leptolyngbyalide A-C/oscillariolide マクロ環部の立体配置の帰属に成功した旨が詳細に述べている。第二に海洋シアノバクテリア由来のポリオールマクロリド天然物の共通する部分構造であるポリオール鎖の効率的合成法の開発について詳述している。アリルアルコールあるいはホモアリルアルコールから、オレフィン交差メタセシス、ヘミアセタール化、分子内 oxa-Michael 付加からなるタンデム反応により、1,3-ジオキサランあるいは 1,3-ジオキサン誘導体を一段階で得ることができる新しい合成法の開発について詳細に記述している。第三に、帰属した leptolyngbyalide A-C/oscillariolide マクロ環部の立体配置を証明すべく、本部分構造の立体選択的合成を試みた結果についてまとめている。

以上、本博士学位請求論文では、海洋シアノバクテリア由来のポリオールマクロリド天然物について、NMR データシミュレーションを用いた立体配置帰属法、および、ポリオール鎖とマクロ環のそれぞれについての効率的合成法が論じられており、当該研究成果は天然物化学および有機合成化学の発展に大きく貢献するものである。

論文審査の結果の要旨

1. 論文の主題

複雑な海洋ポリオールマクロリド天然物の構造および合成研究

2. 当該研究分野における位置づけ

人類は健康の維持増進を図るため、古代から陸上の動植物が生産する二次代謝産物を医薬資源として利用し、民間伝承薬や漢方薬としてきた歴史がある。現在でも医薬品の約半数が天然物やその構造を基盤とした低分子化合物である。1970年代からは地球表面の約70%を占める海洋に棲息する生物の二次代謝産物の研究が活発に行われるようになった。その結果、海洋生物が生産する二次代謝産物は陸上生物のそれとは異なる構造多様性が見られることが明らかとなり、複雑な構造を有し顕著な生物活性を発現する海洋天然物は、新たな医薬品リードや生命科学研究におけるプローブの資源として興味を集めることとなった。

一方、海洋生物が生産する二次代謝産物の多くが微量成分であることや、生産生物が難培養性であることなどから、海洋天然物化学においては自然界からの物質調達が深刻なボトルネックであり、新規化合物の構造決定にも多大な困難が伴う。特に大員環骨格に多数の不斉炭素原子を含む海洋産マクロリド天然物においては、最先端のNMR構造解析法をもってしてもその立体配置を正確に帰属することは未だに困難である。さらに、たとえ構造決定に成功したとしても、複雑な構造ゆえに化学合成による人工的な物質供給が容易ではなく、生物活性発現機構の解明や天然物創薬への研究展開が遅々として進まないことがしばしばある。

海洋ポリオールマクロリド天然物 *leptolyngbyalide A-C* および *oscillariolide* は、テトラヒドロフラン環を含むマクロ環からポリオール鎖が伸長した、複雑で特異な構造を有する。前者はETH ZürichのPielら、後者は東京大学の村上らがそれぞれ独自に単離し、NMR構造解析により平面構造を帰属したが、いずれも全立体配置は未決定である。また、これら天然物の生物活性は未だ詳細に検討されていない。

村田佳亮氏による本博士学位請求論文は、海洋シアノバクテリアの二次代謝産物として注目を集めるポリオールマクロリド天然物 *leptolyngbyalide A-C/oscillariolide* の構造および合成研究の成果をまとめたものである。より具体的には、(1) 量子化学計算と統計処理を基盤とするDP4+解析によるマクロリド天然物の立体配置帰属法とその *leptolyngbyalide A-C/oscillariolide* マクロ環部への応用、(2) *leptolyngbyalide A-C/oscillariolide* のポリオール鎖の効率的合成を志向した、1,3-ジオキサランあるいは1,3-ジオキサン誘導体を一段階で得る新合成法の開発、および、(3) *leptolyngbyalide A-C/oscillariolide* のマクロ環部の合成研究について詳しく述べられている。

3. 論文の構成

本論文は全3章から構成されている。

第1章 序論

第2章 本論

第3章 実験の部

4. 論文の独自性・成果

本論文における主な成果は以下の3点である。

1) 量子化学計算と統計処理に基づく DP4+解析による立体配置帰属法をマクロリド天然物に適用するための実用的な改良条件を開発した。マクロリド天然物の大員環骨格は一定の柔軟性を示すことから、分子力場計算による配座探索の段階で膨大な数の立体配座が見いだされることが多く、その結果として DP4+解析における量子化学計算のコストを非現実的なレベルに押し上げてしまう。著者は、すでに全合成により立体配置が確定している海洋マクロリド天然物 *neopeltolide* および *lyngbyalide B* を例とし、分子力場計算で得られた累積ボルツマン分布に基づいて、DP4+解析の予測結果がどのように変動するかを緻密に調べ上げた。その結果、従来は分子力場計算により得られた最安定配座を基準として 20–40 kJ/mol 程度の広い範囲に含まれる配座すべてについて量子化学計算を実施するのが一般的であったところ、実際には最安定配座から 10 kJ/mol 程度の比較的狭い範囲の配座を対象を絞っても、確度の高い予測が可能であることを見出した。さらに、海洋ポリオールマクロリド天然物 *leptolyngbyalide A–C/oscillariolide* のマクロ環部について DP4+解析を適用し、その立体配置を帰属することに成功した。

2) *Leptolyngbyalide A–C/oscillariolide* の共通する部分構造であるポリオール鎖の効率的合成を目指し、アリルアルコールあるいはホモアリルアルコールから、オレフィン交差メタセシス、ヘミアセタール化、分子内 *oxa-Michael* 付加からなるタンデム反応により、1,3-ジオキサソランあるいは 1,3-ジオキサン誘導体を一段階で得ることができる新しい合成法を開発した。本合成法は比較的簡単な反応の組み合わせであるが、所望の 1,3-ジオキサソランあるいは 1,3-ジオキサン誘導体を収率よく得るには各反応における化学選択性を最大化する必要があるが、著者は反応条件の最適化によりこの点を解決し、あわせて基質適用範囲について調査した。

3) DP4+解析により帰属した *leptolyngbyalide A–C/oscillariolide* マクロ環部の立体配置を証明すべく、本部分構造の立体選択的合成を試みた。標的化合物の炭素鎖を、アルドール反応を鍵工程として収束的に構築したのち、光延反応によるマクロラクトン化を検討した。その結果、反応点近傍の立体障害が想定よりも厳しく、反応性に乏しいことが明らかとなった。本問題を解決するには、マクロ環に含まれるテトラヒドロフラン環をあらかじめ構築し、反応点近傍の立体障害を緩和する必要があると著者は考察している。

5. 論文の課題

本論文で述べられている DP4+解析によるマクロリド天然物の立体配置帰属法の改良条件は、

従来よりも量子化学計算のコストを大幅に削減しうる点で注目に値するが、対象としたマクロリド天然物が限定されているため、今後さらなる検証が必要である。また、**leptolyngbyalide A-C/oscillariolide** マクロ環部の合成は未達であり、本研究で集積した知見に基づき早期に達成する必要がある。

6. 論文の評価

本論文で報告した DP4+解析の改良条件は、今後追加の検証が必要ではあるものの、分子力場計算で得られた配座群が溶液中の化合物の動的挙動をよく反映していれば、量子化学計算のコストを大幅に削減できることを示しており、マクロリド天然物の立体配置帰属において現実的で強力なアプローチになりうる。一方、タンデム反応による 1,3-ジオキソランあるいは 1,3-ジオキサン誘導体合成法は、これら反応生成物がポリオール化合物のアセタール誘導体に相当し、さらなる官能基変換が容易に実行できることから、汎用性の高さが期待される。また、**leptolyngbyalide A-C/oscillariolide** マクロ環部の合成研究は、最も困難と想定されるマクロ環の構築にあたっての化合物設計について重要な指針を与えるものである。

以上より、本博士学位請求論文は、天然物化学および有機合成化学における重要な新しい知見を含む内容であり、当該分野において今後さらなる波及効果が見込まれる。口述試験の結果も踏まえ、審査員一同は村田佳亮氏の博士学位請求論文が博士（工学）の学位論文として十分な価値を有するものと認めた。