

主 論 文 要 旨

| 報告番号 | 甲 乙 第 | 号 | 氏 名 | 椎名 淳一 |
|---|-------|---|-----|-------|
| 主 論 文 題 目： ビスクロ[4.3.0]ノナン骨格を有する蘚苔類由来セスキテルペン類の合成 | | | | |
| (内容の要旨) | | | | |
| <p>現在、世界中で重篤な感染症が蔓延し、深刻な社会問題を引き起こしている。そのため、効果的な治療に役立つ新規抗生物質の開発が急務となっている。元来、自然界には抗菌活性を有する化合物が多数存在しており、その化合物をリード化合物として多くの薬剤が開発されてきた。その中でも、蘚苔類からは強い抗菌活性、抗腫瘍活性、摂食阻害活性を有する化合物が得られることが報告されていたが、個体が小さく純粋な試料取得と種の同定が極めて困難であることから研究がほとんど行われてこなかった。そこで、十分な供給量確保のためにも合成化学的手法を用いた試料供給、さらにはより有用な生物活性を有する新規薬剤創製のための構造活性 - 相関研究が重要であると考えた。</p> <p>苔類には、特徴的なビスクロ[4.3.0]ノナン骨格を有するセスキテルペン類が数多く存在している。筆者は、合成ターゲットとして、一連の骨格を有する chiloscyphone 類、pinguisenol 類、acutifolone 類に注目し、その全合成および構造 - 活性相関研究を行うことを目的として、合成研究に着手した。合成法としては、従来までの合成法よりも効率的、かつ官能基変換が容易な共通合成中間体を設定し、この共通中間体を基盤として、天然物およびその誘導体の合成を行った。共通中間体の合成法としては、従来法とは全く異なるアプローチによる分子内 Diels-Alder 反応を用い、ビスクロ[4.3.0]ノナン骨格を構築することとした。この共通中間体を用いて、マイケル付加反応による炭素鎖伸張反応を行った後、更なる官能基変換により chiloscyphone 類の全合成を達成した。その際、1,4-ジオールのデオキシ化反応は、環状スルフィド中間体の脱硫反応により効率良く誘導可能と判明した。さらに共通中間体を用い、向山アルドール反応により四級不斉中心を立体選択的に導入することで、acutifolone A の最初の全合成および pinguisenol の形式全合成を達成した。また D-マンニトールを不斉源として光学活性中間体の合成を行い、その際分子内 Diels-Alder 環化体の立体選択性が置換基の電子的な効果により変化することを見出した。</p> <p>さらに各合成中間体に対し、抗菌活性試験を行ったところ三環性ラクトン構造を有する化合物群は抗 MRSA 活性あるいはイミペネム増強活性を有することが判明し、新たな薬剤開発への発展が期待できるものと考えている。</p> | | | | |