

## 審査の結果の要旨

氏名 竹内 優太

本論文は、ポリケチドの生体模倣合成法の開発について述べたものであり、4章から構成されている。

第1章は序論であり、まずポリケチドについて、高い生理活性ゆえの有用性と構造の多様性について解説したのちに、その生合成機構を説明している。次いで、ポリケチドの化学合成を概観し、多様なポリケチドを得る方法として逐次的な炭素鎖伸長が有効なアプローチであると論じている。そして、既往の逐次的合成法では得られる化合物の官能基に制限があること、その欠点を克服する方法として生体模倣合成法が提案されているものそのこにも解決すべき課題があることを指摘し、本研究の目的と意義を述べている。

第2章では、固相法によるポリケチドの生体模倣合成について述べている。まず、カルボキシ末端を有する樹脂担体にエステル結合形成によりヒドロキシチオエステルを導入し、続いてチオエステル選択的な加水分解を行ってポリケチド合成の起点となる固相担持カルボン酸を得ている。その際、ゲル相  $^{13}\text{C-NMR}$  を用いてカルボニル炭素のピークを観察することで、反応のモニターが可能であることを示している。次に、このカルボン酸を基質としてマロン酸ハーフチオエステル (MAHT) を用いた炭素鎖伸長を行い、得られた固相担持 $\beta$ -ケトチオエステルに対して還元、脱水、水素化と段階的に官能基変換反応を行っている。カルボキシ基の生成ならびに消失については塩基性色素のマラカイトグリーンを作用させることで、 $\beta$ -ケト基の還元反応については $\beta$ -ジカルボニル構造を塩化鉄 (III) により検出することで、それぞれカラーテストによるモニタリングが可能であることを見出している。さらに、本手法を適用することで、天然物である xylapyrone C および kavain の合成を行っており、固相法の有用性を実証している。最後に、不斉触媒による $\beta$ -ケト基の立体選択的還元が固相上で進行することを明らかにして、これを(*R*)-kavain の合成につなげている。

第 3 章では、ポリケチドの生体模倣合成法を含窒素ポリケチド合成へと拡張している。まず、炭素鎖伸長により生じる  $\beta$ -ケトチオエステルについて、ケトンカルボニル基の O-メチルオキシムへの変換が高効率で進行することを確認している。そして、ポリケチド生体模倣合成の反応サイクルにこの化学変換を適宜組み込むことにより、特定の位置に 1 つないし 2 つのオキシムを持つ鎖状トリケチドおよびテトラケチド化合物を合成している。次に、 $\beta$  位や  $\delta$  位にオキシムをもつ一連のトリケチド化合物の環化を行い、生成物の N-O 結合を還元的に切断することで、天然に見られる 2-ピリドンや 4-アミノピロン骨格に成功している。さらには、 $\delta$  位にオキシムをもつテトラケチド化合物から 4-アミノサリチル酸誘導体の合成が可能であることを見出している。最後に、本手法の応用として、抗菌作用をもつ 6-methoxymellein の窒素類縁体である 6-aminomellein の合成を行っている。

第 4 章では、生体模倣合成に収束的合成法を取り入れた手法の開発を行っている。まず、 $\beta$ -ケト酸フラグメントとカルボン酸フラグメントのそれぞれを、カルボン酸と MAHT の縮合を鍵反応とする生体模倣合成法により合成している。これらのフラグメントについて、脱炭酸を伴う脱水縮合を行うことでポリケチド前駆体であるジケトン化合物を、さらに環化を行うことでポリケチドを合成するルートを開発している。この手法により、複数のカルボニル基が適切に保護された鎖状ペンタカルボニル化合物を得て、これを環化・脱保護することで天然のペンタケチドである noreugenin を合成することに成功している。

最後に、総括として本研究成果の意義と今後の展望について述べている。

以上要するに、本論文ではポリケチドの生体模倣合成に新たなコンセプトを導入することで従来の課題を解決し、広範な天然及び非天然ポリケチド化合物の合成が可能な新手法の開発に成功している。その成果は有機合成化学および創薬化学の進展に寄与するところ大である。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。