

## 審査の結果の要旨

氏名 李 鐘光

結晶スポンジ法とは、結晶化を必要としない X 線構造解析手法である。多孔性を有するネットワーク錯体の単結晶（結晶スポンジ）に試料溶液を染み込ませると、試料は細孔の中でホストを鋳型とする周期配列を形成し、試料分子の X 線構造解析が可能となる。また、必要な試料量は ng~ $\mu$ g スケールで十分である。さらに、結晶スポンジが有する重原子の効果を用いた絶対立体配置の決定が可能とする。

一方、天然物は強力かつ幅広い生物活性を与えることから、創薬ターゲットとして大変魅力的である。しかし、その取得量は少なく、また構造が複雑であるため、既存の方法では、構造未知天然物の構造決定は難しい。特に単結晶の取得が困難であることから、絶対立体配置の決定は非常に難しい。

本博士論文では、結晶スポンジ法の特徴を最大限に活用することで、様々な構造未知天然物の絶対立体配置を明らかとした。また、構造未知天然物に対し、構造解析の初期段階から結晶スポンジ法と NMR を相補的に用いることで、迅速かつ高信頼性の新規構造解析ワークフローを確立した。

本論文は以下の 7 章から構成されている。以下に詳細を述べる。

第 1 章では、本研究の背景、目的、及び概要を論じた。また、結晶スポンジ法の詳細な解析ステップを示した。

第 2 章では、海洋天然物 **Elatenyne** の絶対立体配置を決定した。**Elatenyne** は旋光度 $[\alpha]_D$  がほぼ 0 の値を示すことから、全合成研究をもってしても絶対配置を決定できなかったが、結晶スポンジ法を用いることで 30 年間不明であった **Elatenyne** の絶対立体配置を明らかにすることに成功した。本結果は結晶スポンジ法を用いた初めての微量天然物の絶対立体配置の決定である。

第 3 章では、海洋天然物 **Cycloelatanene A**, 及び **B** の絶対立体配置を決定した。結晶スポンジ法により得られた相対配置は NMR 解析により推定された構造と C4 位の立体配置が反転した結果を与えた。そこで、両化合物について、NOE データの詳細な再解析、及び二面角とカップリング定数の相関を精査した。その結果、いずれも X 線解析から導かれた構造を支持するものであったことか

ら、結晶スポンジ法を用いた **Cycloelatanene A**、及び **B** の相対配置の改訂、及び絶対配置の決定を達成した。

第 4 章では、植物由来の天然物 **Fuliginone** の構造を改訂した。NMR 研究により推定された構造は合成既知化合物と同一である一方、それらのスペクトルデータは一致しなかった。そこで、両化合物に結晶スポンジ法を適応したところ、単離品の推定構造が誤りであると推定された。そこで、単離品の再精製、及び NMR の再解析を行うことで、新たな推定構造を導き出し、本情報を再度 X 線データにて精査することで、**Fuliginone** の構造を明らかとした。

第 5 章では、非天然型天然物 **Astellifadiene** の絶対立体配置を決定した。相対配置は NMR 解析により決定されたが、油状化合物であること、誘導体化やフラグメント化が困難であることから絶対立体配置の決定には至らなかった。そこで結晶スポンジ法を適応したところ、構造モデルの構築に成功し、絶対立体配置を決定できた。今回、宿主由来の重原子効果を利用することで、炭化水素化合物 **Astellifadiene** の絶対立体配置を一切の化学的変換を用いることなく決定することができた。

第 6 章では、構造解析の新しいワークフローとして、NMR 併用結晶スポンジ法を確立した。これまで単結晶の作製がボトルネックとなり、X 線結晶構造解析は構造解析フローの最後列に位置していたが、結晶スポンジ法はその欠点を解消できる。すなわち、構造解析開始時から結晶スポンジ法を他の機器分析と並行して行うことが可能である。今回、構造未知天然物に対し、X 線と NMR の各々類推を伴わない信頼性の高い構造モデルを組み合わせることで、初期構造モデルを構築することに成功した。続く最小二乗法を用いた精密化解析により得られた構造が COSY 及び、HMBC データと矛盾なく、かつ NOESY 測定から得られた NOE 相関とも矛盾しないことが確認できたことから、これをもって構造未知天然物の絶対構造決定を達成した。NMR データと結晶スポンジ法データを相補的に組み合わせることで、曖昧さを含む解析工程を一切排除した、おそらく最も信頼性の高いワークフローの確立に成功した。

第 7 章では本研究を総括した。

結晶スポンジ法の特徴を最大限に活かし、既存の方法では非常に困難な、もしくは不可能である構造未知天然物の絶対立体配置の決定を達成した。特に、NMR 併用結晶スポンジ法という新規構造解析ワークフローを提唱し、天然物のみならず、あらゆる分子の構造解析をより迅速、かつ高い信頼性の下に行える可能性を示した。

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。