

7.5 学位論文要旨 (別紙様式博 5)

学位論文要旨

学位授与申請者

氏名 加茂 翔伍

題目：1,4-ナフトキノン二量体天然物の全合成研究と活性・機能評価

本研究は、天然色素 Juglorubin と関連するナフトキノン二量体天然物の全合成を行うとともに、合成品を用いた活性・物性評価により生物活性や色素としての機能の一端を解明することを目的とした。生合成仮説に基づく合成戦略で独自にナフトキノン二量化反応を開発し、Juglorubin、Juglocombins A/B、及び Juglorescein の世界初の全合成を達成した。Juglocombins A/B と Juglorescein はこれまで平面構造しか報告されていなかったが、本合成を通じて相対及び絶対立体配置を決定し、天然物の三次元的な構造を明らかにした。また推定生合成原料である Juglomycin C からワンポットで Juglorubin を合成する手法の開発にも成功し、合成の効率化を達成した。さらに合成した天然物とその誘導体を用い、物性評価や生物活性評価を行った。

第1章 導入

キノン類は自然界に普遍的に存在する天然色素である。キノン類の中でもナフトキノン化合物は魅力的な生物活性や化学的性質を有し、医農薬研究においても重要な化学種である。ナフトキノン類はその高い反応性に起因して、しばしば二量体を形成する。ナフトキノン二量体天然物は複雑な構造と興味深い生物活性を有し、合成研究の標的としても魅力的である。その中で本研究では、放線菌から単離された赤色色素 Juglorubin とその関連天然物に注目した。Juglorubin は 6/6/5/9/6 員環が縮環したナフトキノン二量体天然物であり、シクロペンタジエニルアニオンや九員環ラク톤を有した特異な構造をもつ。また Juglorubin の生合成は、ナフトキノン天然物 Juglomycin C とその二量体 Juglocombins A/B を経由すると推定されている。このように特異な構造と興味深い生合成仮説が報告されていながら、これまで合成研究はおろか、その生物活性や色素としての機能に関する研究についても全くの未着手であった。そこで本研究では、Juglorubin の合成法を開発し、生物活性や機能評価に応用することを目的とした。

第2章 Juglomycin C の合成

推定生合成原料である Juglomycin C のエナンチオ選択的合成法を確立した。キラルスルホキシドを不斉補助基としたアルドール型反応を用い、Juglomycin C の両エナンチオマーを高い光学純度 (>99% ee) で作り分けることに成功した。本合成法では、市販の化合物から全 12 工程、総収率 13.7% で Juglomycin C を得ることができた。また本合成経路を応用し、関連化合物である (S)-NHAB のエナンチオ選択的合成も達成した。

考察を行った。

また第5章の後半では、合成した化合物を用いて生物活性評価を行った。グラム陰性菌である大腸菌とグラム陽性菌である枯草菌を用いた抗菌活性評価と、ヒト結腸腺がん由来 HCT116 細胞を用いた細胞毒性評価を実施した。評価の結果、大腸菌に対してはいずれの化合物も強い抗菌活性は示さなかった。一方、Juglomycin C と Juglocombins A/B の誘導体が枯草菌に対して強い抗菌活性を示すことを明らかにした。またこの二種類の化合物は HCT116 細胞に対しても細胞毒性を示すことがわかった。

第6章 結論

本研究では、ナフトキノン二量体天然物 Juglorubin、Juglocombins A/B、及び Juglorescein の初の全合成を達成した。また推定生合成原料である Juglomycin C のエナンチオ選択的合成法も確立した。Juglocombins A/B と Juglorescein の全合成においては、合成中間体の相対及び絶対立体配置を決定し、合成品と天然物の比旋光度を比較することで、天然物の絶対立体配置を明らかにした。さらに Juglorubin の合成に関しては、その生合成仮説に反応の連続性を見出し、Juglomycin C からワンポットで Juglorubin を合成することに成功した。

また本研究では天然物の全合成のみにとどまらず、合成品を用いた物性評価や生物活性評価も行った。物性評価においては Juglorubin とその誘導体が長波長の蛍光を示すことをはじめ明らかにした。また生物活性評価において、Juglomycin C 及び Juglocombins A/B の誘導体が枯草菌に対する抗菌活性や、HCT116 細胞に対する細胞毒性を示すことを明らかにした。