




様式 9

論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 55 号	氏 名	大橋 栄作
審査委員	主 査	山田 健一	
	副 査	難波 康祐	
	副 査	佐野 茂樹	

学位論文題目

作用機序解明を志向した palau'amine の第二世代合成研究

審査結果の要旨

当研究室では最も合成困難な天然物として知られる palau'amine の全合成を 2015 年に達成したが、45 工程と多くの工程数を必要としていた。大橋氏は、palau'amine の免疫抑制活性の作用機序解明を目指し、palau'amine 合成の短工程化に取り組み以下の成果を得た。

1) 不利な反応を進行させる新たな pKa 概念の確立

大橋氏は、第一世代合成での鍵反応である BD 環一挙構築反応を第二世代では CD 環一挙構築反応へと発展させた。本環化反応は、安定なアニオンから不安定なアニオンを生じるエネルギー的に不利な反応であったが、用いる塩基の共役酸が不安定アニオンをクエンチするという斬新な反応系を設計し、この不利な反応を進行させることに成功した。

2) palau'amine 類縁体の短段階合成

CD 環構築法が確立できたことから、本法を適用して palau'amine のアミノメチル基とクロル基を省略した類似体の短段階合成を達成した。Palau'amine の 45 工程に対し、本類縁体は同じ出発原料から 20 工程で合成された。

3) ファーマコフォアの解明と作用機序解明プローブの開発

Palau'amine のアミノメチル基とクロル基が活性に免疫抑制活性に大きく影響を及ぼさないことを明らかにし、プローブ導入部位を確定した。また、導入する蛍光プローブとしてエチニル基を有する 1,3a,6a-トリアザペンタレンの合成法を開発した。

以上の知見は全て新規な内容であり、かつ薬学的にも重要なものである。以上の観点より本論文は博士論文として適当であると判断する。