HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Comprehensive studies of organic synthesis by utilizing chemical features of natural products [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	ZETRYANA PUTERI TACHRIM
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第13596号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74143
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Zetryana_Puteri_Tachrim_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（農学）　氏名 Zetryana Puteri Tachrim

審査担当者　主査　准教授　橋本　誠
副査　教授　橋床泰之
副査　教授　松浦英幸
副査　講師　崎浜靖子

学位論文題名

Comprehensive studies of organic synthesis by utilizing chemical features of natural products
(天然物の化学的特性を活かした有機合成反応の網羅的検討)

本論文は英文 163 頁，図 69，表 28，5 章からなり，参考論文 5 編が付されている．

天然が産生する化合物群は高度な立体制御によって生合成されるものが多く、その立体を活かした有機化学反応により更なる複雑な化合物群へ変換する事は、新しい生理活性を見いだす上で非常に重要である。しかしながら、母核となる天然物化合物群は様々な化合物特性を持つことから、目的とする反応のみを選択的に進行させる事が難しい場合が多々知られている。これらの観点から対象天然物の化学的特性を考慮に入れ、これまで知られていなかった反応性に関する結果をまとめた物で大きくわけて以下に示す３つの知見からなる

1)　スクロース１級水酸基選択的なハロゲン化反応の検討

２糖であるスクロースには 1 級水酸基が３つ（6、1’、6’位）が存在し、2 級水酸基よりも反応性が高いことが知られてきたが、1 級水酸基間の選択的反応性に関する論文が 1970 年代から報告されてきた。その中でも四塩（臭）化炭素とトリフェニルホスフィンにてハロゲン化する Appel 反応は、6 位もしくは 6’位選択的反応が可能との文献が混在しており、網羅的な検討は行なわれていなかった。そこでスクロースを Appel 反応に供し、その後水酸基アセチル保護した混合物をエーテル系の展開溶媒にてカラム処理することで、6 位モノ、6’位モノハロゲン化化合物の単離に成功した。また網羅的な比較を行う為、1‘位モノハロゲン化化合物も併せて合成し、3 種の 1 級水酸基をモノハロゲン化した化合物群の機器分析データを比較する事に成功した。

2)　キラルなα-アミノ酸骨格を利用した立体保持型 Friedel-Crafts 反応によるα-アミノ芳香族ケトンの合成

α-アミノ酸はキラル化合物合成における出発原料として有用であるが、反応性が高いアミノ基、カルボキシ基によりキラル形成していることから基本的な反応の適用が難しいことが多く、これまで積極的な変換反応の検討はあまりされて来なかっ

た。ペプチド合成に汎用される *N*-ヒドドキシスクンイミドエステル（Su エステル）の化学的性質を考えると Friedel-Crafts アシルドナーとして利用が可能であると期待され、その際のキラル中心の立体に関する挙動を検討した。アミノ酸の中でキラル中心を２つ持つイソロイシンとその立体異性体を用いる事でラセミ化が進行した際に NMR 解析で判別出来る系を確立した。詳細な機器分析の結果、Su エステルの Friedel-Crafts 反応においてラセミ化が進行しないことを明らかとし、側鎖に炭化水素をもつ天然、非天然α-アミノ酸群に適用可能であった。またフェニルアラニンを利用した際には、分子間反応と分子内反応が競争的に起こることも併せて見いだした。

3)　シクロドーパ芳香環上水素への選択的に水素―重水素交換反応の検討

カテコール構造ももつ dihydroxyphenylalanine (DOPA) が分子内環化した cycloDOPA は植物のベタレイン色素や、ほ乳類におけるメラニン生成に関与していることが知られている。DOPA のアミノ酸骨格が環化しただけにも関わらず、その化学的安定性はほとんど検討されていなかった。全合成の検討においても一度環化させた化合物を形成しているにもかかわらず、水酸基の保護などを行なった誘導体として単離するなど、化学的安定性に関する知見が殆どない状況であった。これを液性による安定性の違いから由来するものと仮定し、NMR を用いた pH 安定性を検討した結果、cycloDOPA は酸性条件下安定であり、中性、塩基性では素早く分解することが明らかとなった。この化学的安定性に立脚し、代謝産物解析に有用となる水素―重水素交換を酸性条件において検討した。塩酸酸性条件においては重塩酸濃度が 20%, 80°C 条件では 7 位選択的な重水素交換が観察されたが、重塩酸濃度 35%, 80°C の条件においては 4、7 位への重水素交換が認められた。これには対し、4 位選択的な水素重水素交換は重水素化トリフルオロメタンスルホン酸、室温処理により達成が可能となり、選択的な重水導入反応が可能である事を明らかとした。

以上，本研究では天然に存在する事を化合物群の化学的特徴を適確に理解し、効率的な変換反応による化合物群を網羅的に調製することで生理活性への影響等を網羅的に検討する事を達成したものであり、今後の生命科学研究に大きく寄与するものである．

よって審査員一同は，Zetryana Puteri Tachrim が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた．