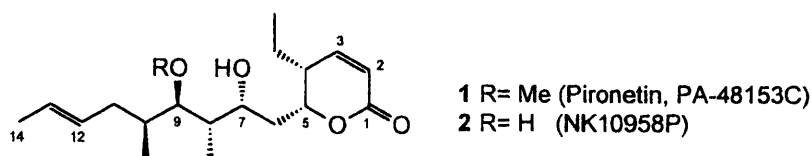


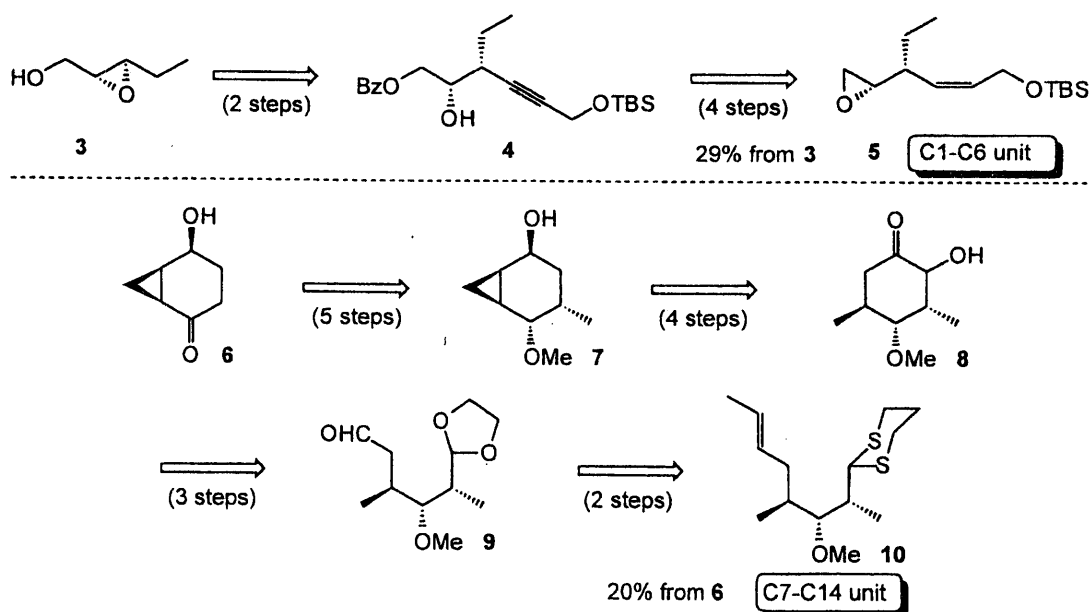
# 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 渡 辺 広 幸

本論文はピロネチン類の合成と活性に関するもので二章よりなる。ピロネチン類**1**及び**2**は放線菌の培養液から単離され、免疫抑制作用と植物の生長調節作用が二つのグループにより報告されていたが、最近このものが抗癌作用も示すことが見出された。これらの生物活性に加え、比較的分子量であるにもかかわらず4連続を含む6箇所の不斉中心があり、合成標的としても面白く、またその構造-活性相関にも興味をもたれる。筆者はこの点に着目し、作用機作をも明らかにすることを目的としてピロネチン及び類縁体の合成研究を行った。



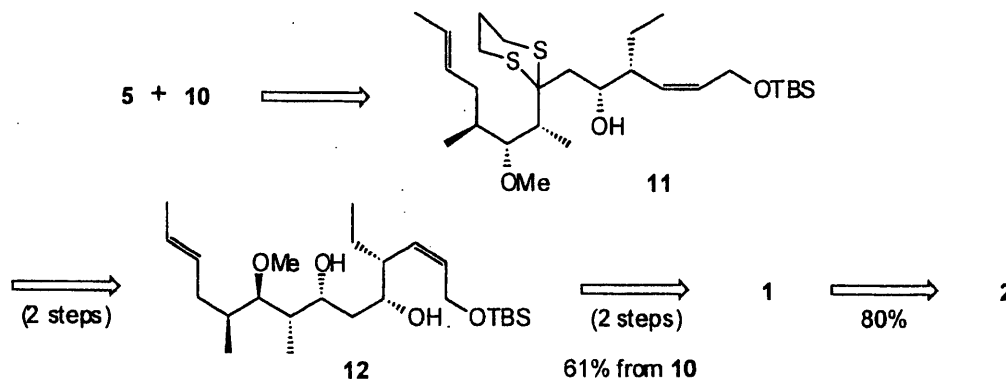
まず序論で研究の背景と意義を論じた後、第一章ではピロネチン類の新規な効率的全合成経路の開拓について述べている。合成計画ではC6-C7位で切断してラクトン部のC1-C6単位と側鎖部のC7-C14単位に二分し、両者を連結する収斂的経路を選択した。C1-C6単位**5**は既知エポキシド**3**から出発し、エポキシドを開環した**4**を経由して調製した。



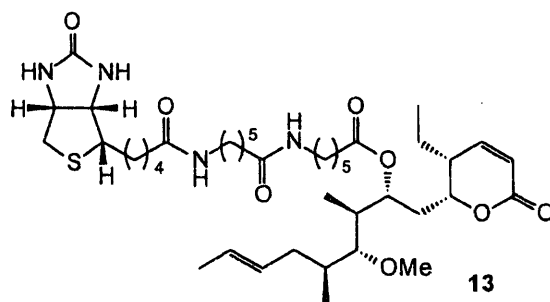
次に、4連続不斉中心を含むC7-C14単位**10**を、六員環の立体制御を利用して調製した。光学活性体**6**の水酸基の保護後メチル化を行い、一方的に $\alpha$ -異性体を得た。ケトンの還元は13:1の選択性で進行し、その後メチルエーテル化、脱保護して**7**を得た。さらに酸化、Birch還元等を経てケトール**8**とした。

6員環の酸化的開裂後、2段階でアルデヒド **9** へ導いた。これに (*E*)-オレフィンを導入、アセタール交換してジチアン **10** を効率良く得た。

次に鍵反応となる **5** と **10** の結合であるが、ジチアンのアニオンの発生には高温 (0℃) を要し、かつその寿命が短かったが厳密な反応条件の設定により、収率良く **11** が得られた。チオアセタールの加水分解、生じたカルボニル基の立体選択的還元により **12** とした。最後に脱保護、二酸化マンガン酸化による  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン環形成により **1** の光学活性体の全合成を達成した。更に **1** の脱メチル化により **2** へ変換した。筆者の行った収率的な全合成法は、ほぼ同時期に報告されたいくつかの合成法よりも短工程で総収率も非常に高い。



最近見いだされたピロネチンの抗癌作用は、強力な微小管重合阻害によるもので従来知られている微小管重合阻害剤と比べて活性と構造の両見地から興味深い研究対象となっている。そこで第二章ではピロネチンの各種誘導体合成を行い、構造と微小管重合阻害活性との間の相関を明らかにした経緯について述べている。種々の誘導体を合成し、生物活性を検討した結果、ピロネチンは活性発現のための最小構造であることが明らかとなった。即ち、ラクトン環、水酸基の立体、側鎖の構造などに関する誘導体はいずれも天然物より低活性であった。特にラクトン環二重結合及び7位水酸基の立体化学が活性に重要であることがわかった。また機能解析のためにピオチン化プローブ **13** を調製し、これを用いてピロネチンが微小管タンパク質に特異的に結合して活性を発現していることを明らかにした。



以上、本論文は免疫抑制作用、植物の生長調節作用、抗癌作用を有するピロネチン自体の大変効率のよい立体選択的合成を達成するとともに、その類縁体を合成し、構造-活性相関や作用発現機構を明らかにしたもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。