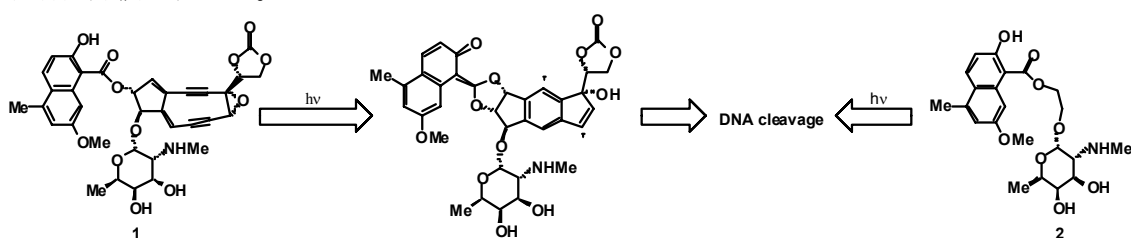


論文審査の結果の要旨

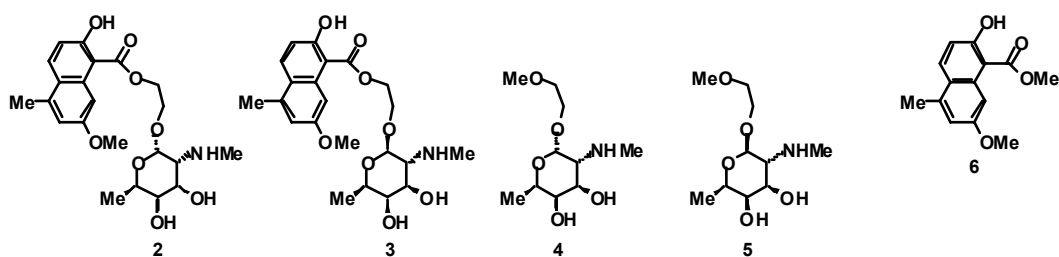
申請者氏名 高井 茂樹

本論文は抗腫瘍性を指標とした生物活性物質に関する合成研究であり、3章からなる。序論で本論文の背景と意義について概説した後、第1章では抗腫瘍性抗生物質ネオカルチノスタチン・クロモフォアをモデルとした新規 DNA 切断分子の設計、合成および機能評価について述べている。

抗腫瘍性抗生物質ネオカルチノスタチン・クロモフォア (**1**) は光照射下においてのみ DNA のグアニンを切断するが、その理由については明らかにされていなかった。著者はネオカルチノスタチン・クロモフォアの光照射下の DNA 切断機構には、エンジンが関与しない別の作用が存在するのではないかと仮説を立てた。その仮説を実証するため、主たる活性発現部位と考えられているエンジン部分の欠落した化合物を合成し、その DNA 切断活性評価を行った。

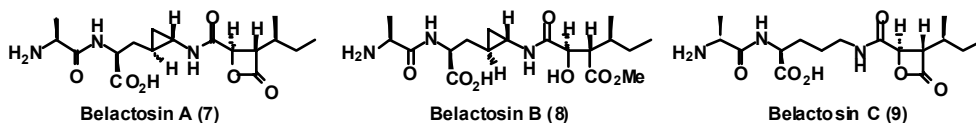


すなわちネオカルチノスタチン・クロモフォアをモデルとしたエンジン部分のない次のような五つの化合物を設計し、合成した。先に示した **1** の糖および芳香族カルボン酸部分をエチレングリコールでつないだ化合物 **2**、化合物 **2** のアノマーである化合物 **3**、化合物 **1** の構成糖およびリンカー部分に相当する化合物 **4** およびそのアノマーに相当する化合物 **5**、化合物 **1** の芳香環部分に相当する化合物 **6** をそれぞれ合成した。



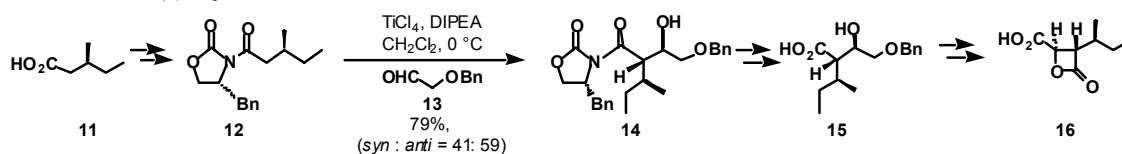
得られた化合物 **2**, **3**, **4**, **5**, **6** の DNA 切断活性評価は超らせん状の Φ X174 DNA を用いて行った。その結果、光照射下化合物 **2** および **3** は DNA を 1 本鎖切断した。この結果ネオカルチノスタチン・クロモフォアの DNA 切断部位と考えられていたエンジンを持たない誘導体が DNA を切断し、その切断位置がグアニン選択的であることがわかった。本研究により、これまで提唱されてきたものとは異なる機構による新たな DNA 切断がネオカルチノスタチン・クロモフォアに存在することが示唆された。

第2章においては細胞周期阻害剤ベラクトシン類の合成研究について述べている。

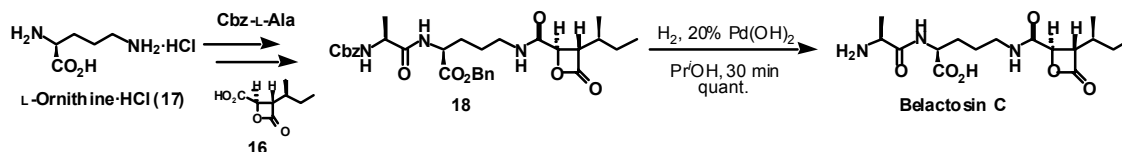


ベラクトシン類はそのアミド結合を開裂させることにより、3ユニットにわけて合成することができると考えられた。まず比較的構造が単純であるが、 β -ラク톤を有するベラクトシン C から合成した。

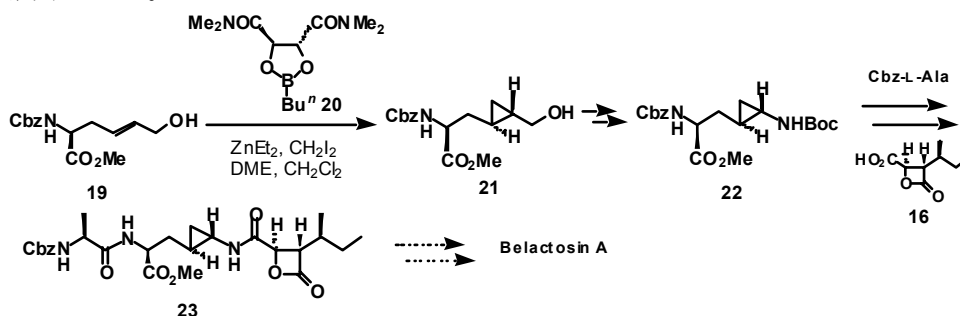
(S)- β -メチル吉草酸 (**11**) を Evans の不斉補助基と縮合させた後、グリコールアルデヒドユニット **13** とのアルドール反応を種々検討した結果、良好な収率で望む立体のアルドール生成物 **14** を得ることができた。加水分解により不斉補助基をはずし、ヒドロキシカルボン酸 **15** へと変換した。さらに分子内でラクトン環を形成後、脱保護、酸化の段階を経て、鍵中間体である β -ラクトン **16** を得た。



アミノ酸ユニットは、L-オルニチンと L-アラニンから出発し、L-オルニチンを Cbz アラニンと縮合させ、続いてラクトン **16** との縮合により **18** を得た。その後ラクトン環を壊すことなくベラクトシン C を合成することができた。総収率は 13 工程 5.7% であった。



このベラクトシン C の合成研究で得た知見を参考にベラクトシン A の合成研究をおこなった。新規異常アミノ酸 (AcpAla) 合成にあたり、L-アスパラギンより誘導されたアリルアルコール **19** を用いた。この **19** を Charette によって開発された不斉制御剤 **20** によって不斉を誘起した Simmons-Smith 反応を行ったところ、良好な選択性でシクロプロパン環の構築に成功し、化合物 **21** を得た。これを酸化しカルボン酸とした後、Curtius 転位反応を行い、**22** を良好な収率で得た。得られた **22** を L-アラニンおよび β -ラクトンユニット **16** とカップリングしベラクトシン A の炭素鎖の調った化合物 **23** を合成することに成功した。現在、**23** からベラクトシン A への変換を鋭意検討中である。



以上、本論文では抗腫瘍性を指標とした天然物および誘導体の合成研究をおこない、新たな知見を得ており、有機合成化学分野において学術上貢献するところが少なくない。よって審査員一同は、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。