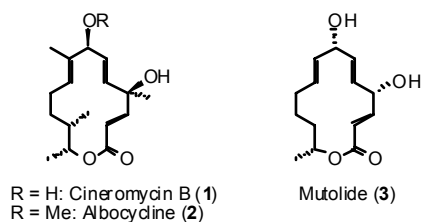


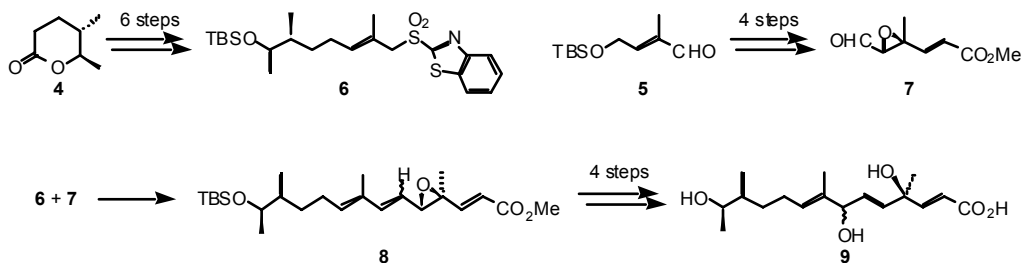
論文審査の結果の要旨

申請者氏名 高橋 竜久

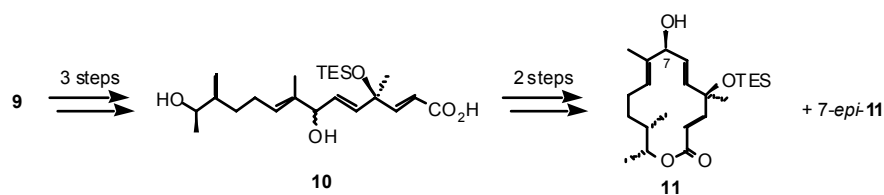
本論文は天然マクロライド化合物類の合成化学研究に関するもので、二章よりなる。申請者は癌細胞のアポトーシス誘導活性で再発見された Cineromycin B、および Albocycline (2) をはじめとするその類縁体化合物、またこれらと類似の骨格構造を有する Mutolide について、有機合成化学的手法を用いた合成研究を遂行し、構造活性相関を通じての有用物質創成を目的とした以下の研究を行った。



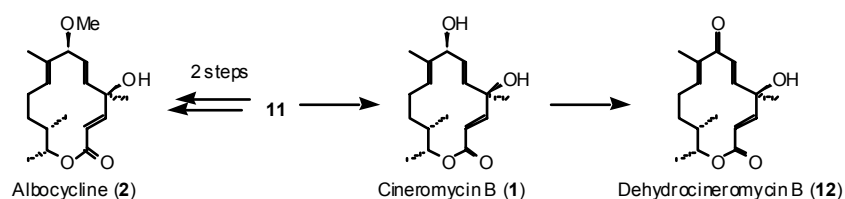
まず序論にて研究の背景と意義を述べた後、第一章では Cineromycin B の立体選択的全合成、簡便な 2 種の天然類縁体の合成、それらの細胞増殖阻害活性について述べている。既知のラクトン 4 およびアルデヒド 5 からスルホン 6、エポキシアルデヒド 7 を誘導し、HMPA および MS4A を添加剤とした 6 と 7 の Julia カップリングを用いてエポキシトリエン 8 を得た。次に 8 から [2,3]-シグマトロピー転位を含む 4 工程を経て立体選択的に二つの水酸基を導入したトリヒドロキシカルボン酸 9 を合成した。



9 に大環状ラクトン化反応を用いると予期せぬ反応が進行するという知見を得ると共に、原因となる 3 級水酸基を保護した化合物 10 を合成し、環化して 11 および Julia カップリングの Z 異性体由来の化合 7-*epi*-11 を得た。

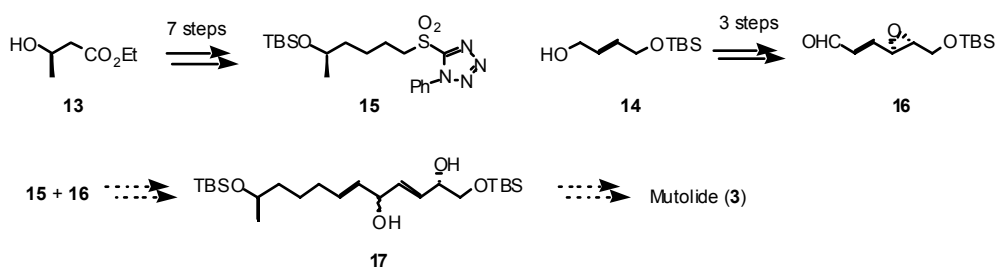


最終段階で TES 基の脱保護を行い、Cineromycin B (**1**)の全合成を達成した。また、**1** および **11** からの反応により、類縁天然物 Albocycline (**2**) および Dehydrocineromycin B (**12**) の合成にも成功した。



合成したこれら 3 種の化合物は、NMR などによる分析で天然物と良い一致を示した。さらに、7-*epi*-**1**、**11** および 7-*epi*-**11** と共に細胞増殖阻害活性試験へ提出したところ、どの化合物も正常細胞モデルよりも癌細胞モデルへの活性が高く、癌細胞選択的な活性を有していることがわかった。特に **12** は IC₅₀=1 μM と高活性を示すことがわかった。

また第二章では Mutolide (**3**) の合成研究について述べている。**3** は **1** と類似の骨格構造を持つことから、**1** の合成の際に用いた方法論で合成できると考えられる。既知のヒドロキシエステル **13** およびアリルアルコール **14** からカップリング前駆体となるスルホン **15**、エポキシアルデヒド **16** を合成した。現在、これらの Julia カップリングから[2,3]-シグマトロピー転位の段階を検討中である。



以上本論文は、興味深い生理活性を有するマクロライド化合物について、効率良い合成法の確立、構造と活性の相関の解明を行ったもので、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。