

[別 紙 2]

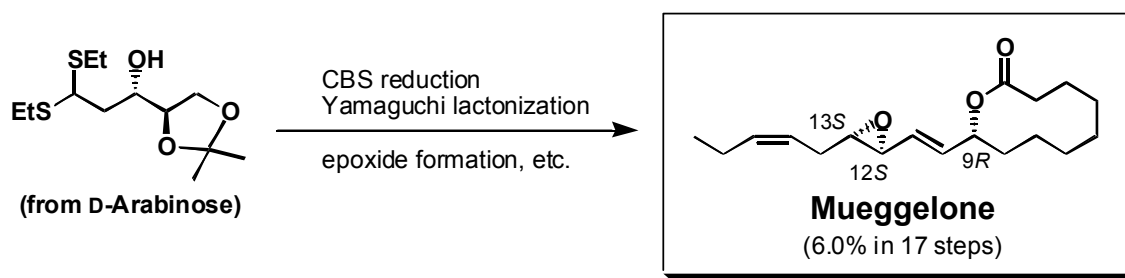
論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名 本吉 元

本論文は生物活性を有する天然有機化合物の合成研究に関するものであり、全2部よりなる。申請者は、全合成研究のみならず、有機化学的手法による構造の決定や、誘導体・標識体の合成による生物活性の解明を目的とし、研究に着手している。

まず序論で研究の背景と意義を論じた後、第一部では魚卵の発生を阻害する Mueggelone の合成研究について述べている。Mueggelone は、シアノバクテリアの一種である *Aphanizomenon flos-aquae* から単離された魚毒活性を有する十員環ラクトン誘導体である。Mueggelone が単離された時点では、エポキシドがトランスであること以外の相対・絶対立体配置は不明であったので、考えられる四つの立体異性体を合成することにより、その絶対立体配置を決定することとした。

文献既知の方法に従って D-アラビノースより調製したアルコールから出発し、Horner-Wadsworth-Emmons 反応、CBS 還元、山口法でのラクトン化、立体選択的なエポキシドの構築など 17 工程により Mueggelone の全合成に成功した。また、同様の手法を用いて残る三つの立体異性体も合成し、NMR、比旋光度を天然物のものと比較することにより、天然体 Mueggelone の絶対立体配置は 9R,12S,13S であると決定した。

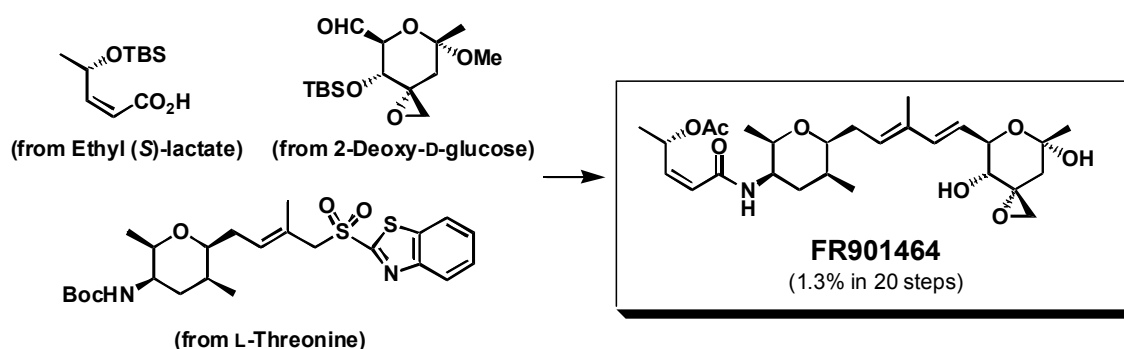


第二部は細胞周期阻害活性を有する FR901464 に関する研究について述べたものであり、第一章、第二章の 2 章からなる。第二部第一章では FR901464 の全合成研究、第二部第二章では FR901464 の誘導体・標識体の合成、およびそれらを用いた生物学的研究についてそれぞれ論じている。

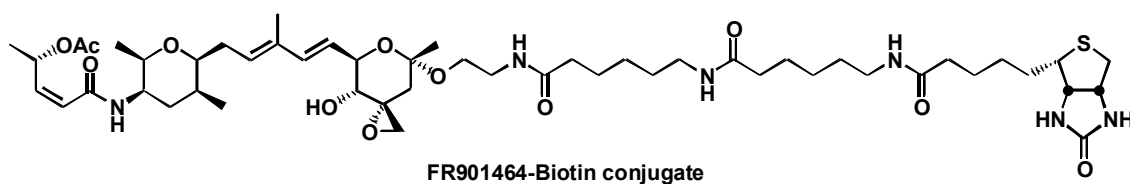
FR901464 は *Pseudomonas* 属の土壌菌の培養液から単離・構造決定された化合物である。この

化合物は細胞転写調節、細胞周期 G1 期および G2/M 期停止作用、クロマチン機能調節などの様々な活性を有し、この活性に由来すると考えられる強力な抗腫瘍活性を発揮する。また、構造的にも、高度に官能基化された二つのテトラヒドロピラン環がジエン側鎖によって結ばれた骨格を有しており、合成のターゲットとして非常に興味深い。以上のことから、申請者は FR901464 の全合成研究に着手した。

実際の合成は、FR901464 を三つのセグメントに分割して合成した後、各々をカップリングさせるという収束的な方法をとることにし、(S)-乳酸エチル、L-スレオニン、2-デオキシ-D-グルコースを原料として、最長部分で 20 工程、総収率 1.3%にて FR901464 の全合成に成功した。



また、FR901464 の合成中間体に関して生物活性試験を行うことにより構造活性相関についての知見を得、これを利用して強力な活性を有するビオチン標識体を合成した。このビオチン標識体を用いて結合タンパクが実際に単離されている。加えて、申請者の開発した標識体の合成法は広く応用可能であり、今後の展開が期待されるものである。



以上、本論文は生物活性を有する天然有機化合物に関して、全合成のみに留まらず、有機合成化学的手法による絶対立体配置の決定、誘導體・標識体の合成による生物活性の解明への寄与など、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のあるものと認めた。