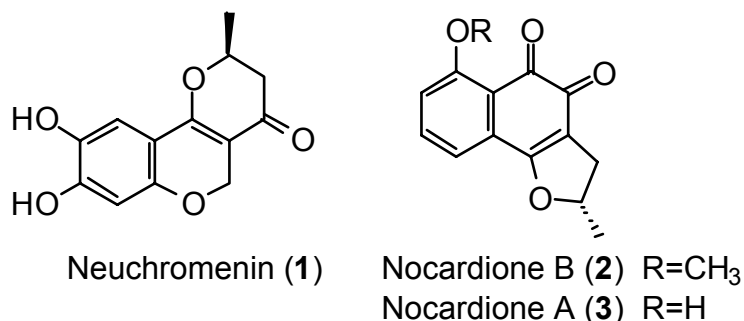


## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名     棚田 喜久    

本論文は、環状構造を有する生物活性天然物の合成に関するもので、三章よりなる。自然界の生物代謝産物として単離される化合物中には、医薬品のリード化合物として応用可能な物質が発見されることがある。これらを有効な治療薬の開発に結び付けるためには、①治療目的の病態に有効な活性を示す化合物を単離し、②その構造を解析し、③可能な限り短工程で合成する方法を確立することが急務である。著者はこの視点から、神経疾患領域、癌治療領域、アレルギー性疾患の治療領域に有効と思われるが、いまだに合成されておらず、その絶対配置も未決定のままの環状化合物の合成を行い、絶対配置を決定するための研究を行った。

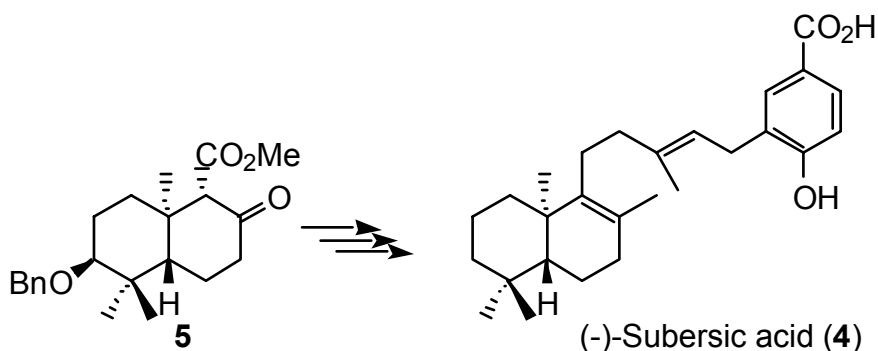
まず、序論において研究の目的を概説した後、第一章では *Eupenicillium javanicum* var. *meliforme* PF1181 の培養液より単離され、PC12 細胞の樹状突起伸長誘導作用を有する Neuchromenin (1) の合成と絶対立体配置決定について述べている。このものは神経疾患領域の研究に有効な薬剤になると期待される。(S)-3-ヒドロキシブタン酸エチルを不斉源として合成を行い、Neuchromenin を 8 段階(1.9%) で得た。合成品の比旋光度の符号が天然物と一致したため、天然物の絶対立体配置は S と決定出来たが、キラルな HPLC 分析により最終段階の脱保護で一部ラセミ化していることがわかった。再結晶において 1 はラセミ体が優先的に析出することがわかったのでそれを利用し、再結晶母液の再結晶の繰り返しにより、最終的に鏡像体過剰率 91% の (S)-Neuchromenin を結晶として得ることが出来た。



第二章では富山県小杉町の土壌中から単離採集された *Nocardia* 属放線菌菌株 TP-A0248 の培養液中より単離された Nocardione B (2) 及び Nocardione A (3) の合成と絶対立体

配置決定について述べている。これらの化合物はホスファターゼ *cdc25B* の阻害作用により腫瘍細胞などの細胞内のシグナル伝達を阻害し、抗腫瘍活性を呈するとともに抗菌作用を併せ持つため、単剤で2つの作用を示す薬剤の開発につながると考えられる。(S)-プロピレンオキシドと 5-メトキシ-1-テトラロンより合成を進め (R)-Nocardione B (2) を得たが、比旋光度の符号は、天然物の報告値と逆であったため、天然物の Nocardione B の絶対立体配置は S と決定された。Nocardione A は、Nocardione B の脱メチル化や、合成中間体での保護基の架け替えが困難であったため、(R)-プロピレンオキシドと 5-ベンジルオキシ-1-テトラロンから7段階(2.2%)で合成した。合成品の比旋光度の符号は、天然物の報告値の符号と同じく負であったため、Nocardione A の絶対立体配置も S であると決定した。

第三章では、パプア・ニューギニアのマンダ海域の水深 20m で採取した海綿 *Suberea* sp. の抽出液より得られた Subersic acid (4) の合成と絶対立体配置決定について述べている。4 はヒト 15-lipoxygenase の阻害作用を示すため、アラキドン酸合成カスケード下流の生理活性体内物質の生合成を調節することによる抗炎症作用効果などが期待される。文献既知の化合物 5 から 13 段階(6.7%)で合成し、合成品と天然物の比旋光度の符号が一致したため、天然物の絶対配置を (5*R*, 10*R*) と決定することが出来た。



以上筆者は、治療薬のリード化合物として期待されている3種の天然物の立体選択的合成を行い、未決定であった絶対立体配置を明らかにしている。また、その際開発した合成ルートは短工程・効率的であるため、さらに高活性な化合物の探索のための類縁体合成にも適用が容易であり学術上、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。