

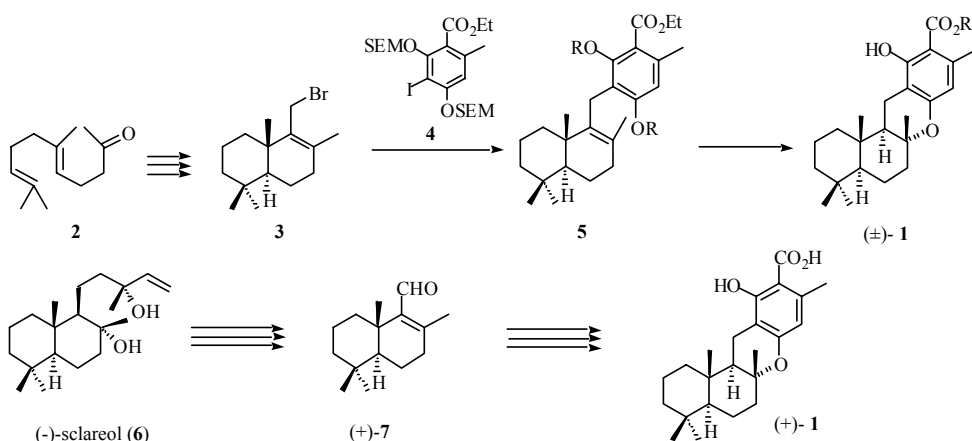
論文審査の結果の要旨

申請者氏名 辻 森 久 元

本論文は、セスキテルペンで置換されたオルセリニン酸構造を有する微生物代謝産物の合成研究に関するもので、三章よりなる。セスキテルペン置換オルセリニン酸化合物は環の縮合様式や酸化状態によって、立体化学や構造そして生物活性に多様性が見られる。一方、天然物有機化学の分野において有機合成は、活性物質の推定構造の立証、構造活性相関研究での類縁体の供給等、生物学的研究の分野においても重要な役割を担っている。筆者はこの双方の見地から比較的最近単離されたが相対立体配置や絶対立体配置が未確定の、三種の生物活性セスキテルペン置換オルセリニン酸化合物に着目し、構造確定を目的とした合成研究を行った。

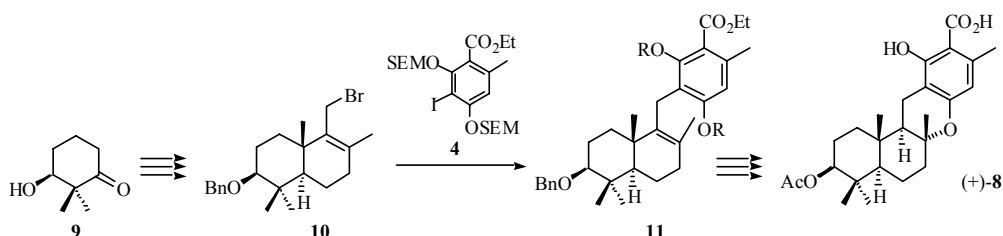
序論で研究の背景、意義を概説した後、第一章では 1998 年に発酵肉汁に存在する真菌類の一種の代謝産物として単離され、MRSA や VRE に抗菌活性を示すホンゴケルシン A (1) の合成について述べている。まず相対配置確認のため、ゲラニルアセトン (2) から出発し 3 と 4 とのカップリングにより 1 のラセミ体合成を行った。中間体において X 線結晶構造解析を行いながら合成した 1 と天然物のスペクトルデータが一致したことから相対立体配置を確定している。

1 の光学活性体は、(-)-スクラレオール (6) から側鎖の減炭反応ならびに脱水によって調製した (+)-7 を経て達成した。合成した (+)-1 の比旋光度は符号、絶対値ともに天然物とよい一致を示したことから天然物の絶対配置は 4*a*S, 6*a*R, 12*a*R, 12*b*S であると決定した。

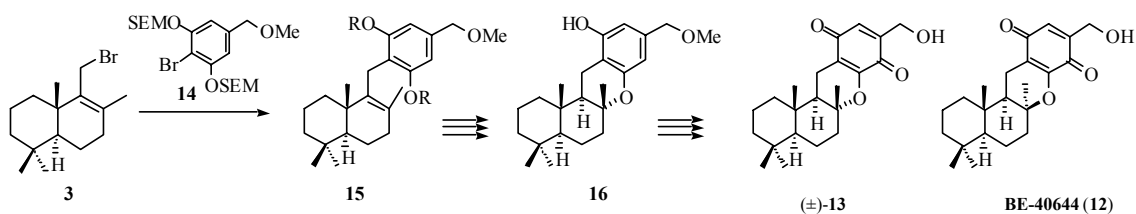


第二章では、ホンゴケルシン A とともに単離されたホンゴケルシン B (8) の合成について述べている。合成ルートの検討の結果、酵母還元で容易に得られる光学活性ヒドロキシケトン 9 から出発することにした。9 より誘導した臭化物 10 を先と同様に 4 とカップリ

ングさせて **11** とし、C環形成等を経てホンゴケルシンBを合成した。このものについても比旋光度の符号と絶対値が天然物とよい一致を示したことから天然物の絶対配置が *3S*, *4aR*, *6aR*, *12aR*, *12bS* であることが決定することが出来た。



第三章では p-ベンゾキノン構造を有する BE-40644 (**12**) の合成研究について述べている。**12** は 1996 年、*Actinoplanes* sp. の代謝産物として単離され、ヒトのチオレドキシ系阻害作用と癌細胞の生育阻害作用を示す。このものは第一、二章で述べたホンゴケルシン類とは B C 環の縮合部位の立体化学が異なるが、まずはこれまでの合成法を用いて骨格を組み上げつつ、D 環のキノン部位を構築する方法を確立することとした。前出の **3** を **14** とカップリングさせて **15** を得、**16** を経由して **12** の立体異性体である **13** を合成することに成功した。BE-40644 (**12**) 自体の合成のためにはまだ立体化学の制御が課題として残るが、**16** タイプの化合物のキノンへの酸化が本化合物の合成では有効であることが示された。



以上本論文は、セスキテルペン置換オルセリニン酸化合物の合成を行い、ホンゴケルシンA, Bの絶対配置を決定するとともに関連化合物の簡便な骨格構築法を確立したものである。BE-40644 など、他の立体化学を有する化合物の合成にまで適用可能なアプローチ開拓にまでは未だ至っていないが、迅速な合成による構造・活性相関研究を可能にしたことを合わせ考えると学術上、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。