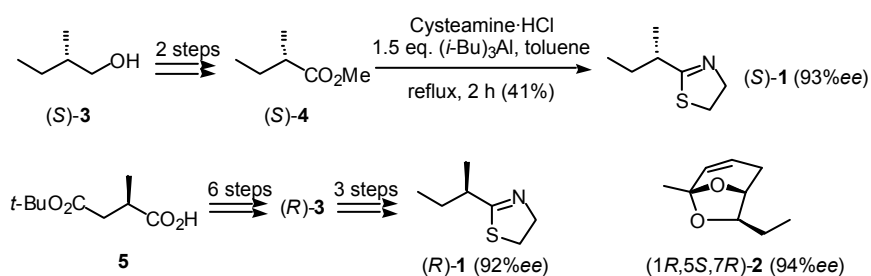


## 論文審査の結果の要旨

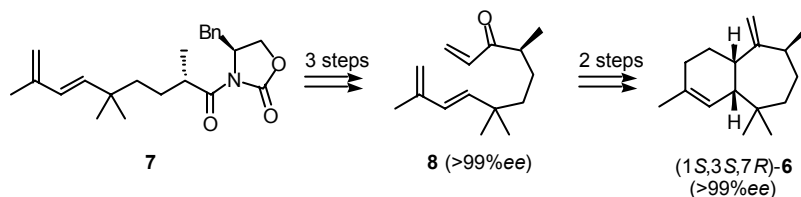
申請者氏名 田代 卓哉

本論文は、合成化学的手法を用いた低分子生物活性天然物の構造決定に関するもので四章よりなる。近年の著しい分析技術の開発や進歩により、0.05 mg の化合物でも構造の推定が可能となった。しかしながら、X 線結晶解析などの直接的な分析が行えない場合、即ち NMR や MS によって構造解析を行う場合は、立体化学などの決定が不十分であることが多い。同時に化学合成は、応用研究へ向けたサンプルの大量供給や、構造活性相関を目的とした類縁体の合成も可能である。そのような背景の下、筆者は、低分子天然物の絶対立体配置の決定を目的として以下のような合成研究を行った。

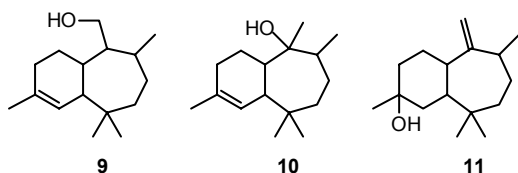
まず序論にて研究の背景、意義について概説した後、第一章ではネズミの尿中に含まれ、他の雄ネズミの攻撃性を誘発するフェロモンである **1** および **2** の合成について述べている。これら二成分は、尿中に非常に高濃度で含まれるタンパク質 (MUP) と結合することによって活性を発現するが、**1** は非常にラセミ化し易いために、これまで天然物の絶対立体配置は不明であった。これを生物活性試験を通して決定することを目的とし、**1** の両鏡像体を (*S*)-**3** 及び **5** より合成した。最終段階のチアゾール環形成反応では、反応条件を詳細に検討することで、ラセミ化を最小限に抑えることに成功した。また Sharpless の不斉ジヒドロキシ化反応 (AD) を用いて **2** を合成した。これらの合成物と MUP との親和性を測定した結果、化合物 **1** の天然物の絶対立体配置は *S* であることが示唆された。



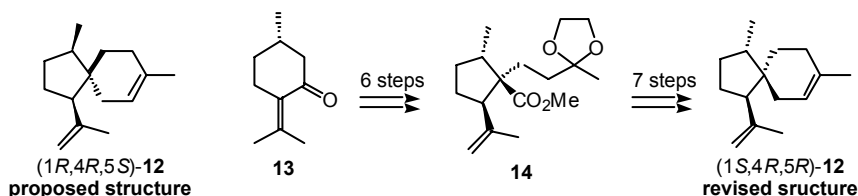
第二章では中南米を中心に深刻な被害をもたらしている風土病の一種、リーシュマニア症を媒介するサシチョウバエ *Lutzomyia* sp. の雄が放出する性フェロモン (**6**) の不斉合成による絶対立体配置決定について述べている。不斉反応で得た **7** から **8** を調製し、分子内 Diels-Alder 反応により二環性の骨格を組み上げた。得られた (1*S*,3*S*,7*R*)-**6** と天然物との比較分析により、天然物の絶対立体配置は合成物と同じ 1*S*,3*S*,7*R* であることを明らかに



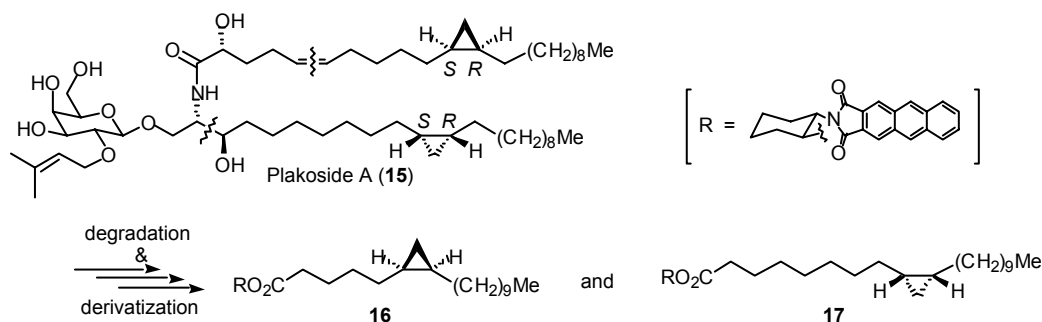
した。さらに、コロンビアに生息するサシチョウバエ *L. lichyi* の雄が放出する性フェロモンの推定構造 **9**、**10**、**11** について、全ジアステレオマー混合物をラセミ体として合成し、そのマススペクトルを報告されているものと比較したが一致しなかったことから、天然物の構造決定に何らかの誤りがあることを示した。



第三章では、貯蔵穀物害虫、オオツノコクヌストモドキの集合フェロモン(**12**)の合成について述べている。(S)-Pulegone (**13**) より出発し、環縮小とアルキル化により **14** を得、スピロ環形成を経て (1*S*, 4*R*, 5*R*)-**12** を合成した。各種スペクトルと旋光度の比較により、天然物の絶対立体配置は報告されている構造のジアステレオマーである、1*S*, 4*R*, 5*R*であることを明らかにした。



第四章では、海綿の一種 *Plakortis simplex* より単離された免疫抑制活性物質、プラコサイド A (**15**) の二つのシクロプロパン環の絶対立体配置決定について述べている。従来極性官能基から遠く離れた部位の立体化学の決定は困難であったが、東北大学 大類らにより開発された分析法で決定することを考え、二つの炭素鎖から酸化的開裂で切り出したカルボン酸から不斉誘導体 **16**、**17** を調製した。これらの HPLC 分析により、天然物の絶対立体配置が 2*S*, 3*R*, 11*S*, 12*R*, 2''*R*, 5''*Z*, 11''*S*, 12''*R* であることを明らかにした。



以上、本論文は、生物活性を有する低分子天然物の化学合成に関する研究を行い、それにより不明であった天然物の絶対立体配置を明らかにしたもので、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。