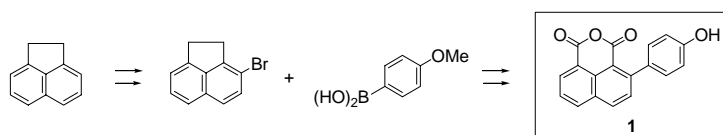


論文審査の結果の要旨

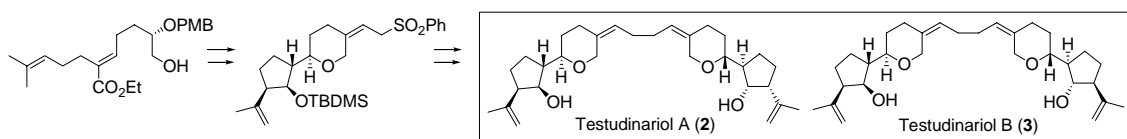
申請者氏名 吉田 昌生

生物活性物質の合成研究における意義は多々あるが、1) 新規合成法の開発、2) 天然物の立体化学を含めた構造決定ならびに確定、3) 微量な生物活性天然物の供給による生物学・生理学研究への推進、4) 類縁体合成による構造 活性相関研究、5) 有用生理活性物質の創製と実用化等が挙げられる。本研究では、有機合成化学的興味だけではなく、新規骨格を有する医薬品開発を見据え、“特異な構造”に注目し「生物活性を指向した特異な構造を有する有機化合物の合成研究」を行なっている。本論文では、まず第一部(第一章～第三章)で動植物の防御・種の保存に関わる3種の生物活性天然物の合成について、また第二部(第四章～第五章)では疾病治療薬を指向しておこなった1種の天然物の合成と効率的類縁体合成による抗腫瘍剤の探索研究について論じている。

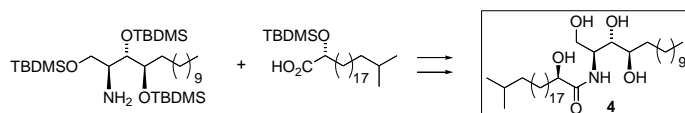
第一章では、バナナのアリシニンである **1** の合成を行っている。バナナの成熟果実がかかる代表的な病気に炭疽病があるが、未熟果ではアリシニン **1** を生産しているため発症しない。炭疽病菌とバナナ果実との間の生物学的現象の解明、ナフトレン環酸無水物を有するその特異な構造の確定を目的とし、**1** の合成を行なった。鈴木反応をアリールクロスカップリングの鍵反応として用いることにより短工程かつ高収率で **1** の最初の合成を達成し、提示された構造が正しいことを確認した。



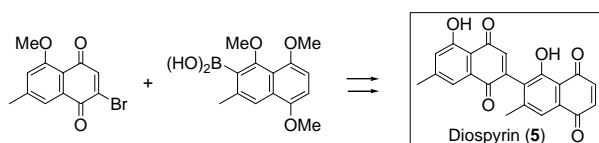
第二章では、海産異常トリテルペン Testudinariol A (**2**) 及び B (**3**) の合成を行っている。これらはウミウシの皮膚および分泌粘液より単離・構造決定された、生合成的に特異な C_2 対称トリテルペンアルコールで、防御物質である可能性が示唆されている。ウミウシの生体機能分子としての生物学的研究への発展を見据え、提示された構造の確認を目的とし、**2** 及び **3** の合成を行なった。分子内マイケル付加型環化反応によるテトラヒドロピラン環の構築、カルボニルエン反応を用いたシクロペンタン環の立体選択的合成、不斉オレフィン化試薬による二重結合の導入、スルホンカップリング反応を用いた C_2 対称構造の構築、という様々な有機合成的手法を駆使し、**2** 及び **3** の最初の合成を達成した。これにより双方とも提示構造が正しいことが証明された。



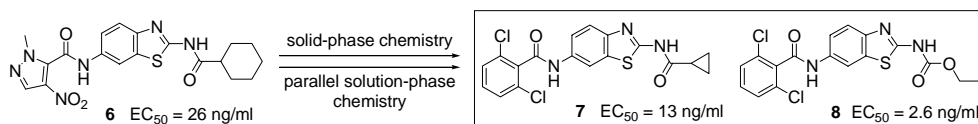
第三章では、毛ガニの雌が放出するセラミド性フェロモンの合成を行っている。セラミド 4 は、北海道釧路で採取された毛ガニの雌より、交尾時に雄が雌を抱え込む行動を誘発する性フェロモンとして単離・構造決定された。甲殻類のフェロモン、及び新規スフィンゴ脂質という両面からの興味を持ち、4 の合成を行なった。Garner アルデヒドを用いたスフィンゴシン部位の合成、リパーゼを用いた酵素分割法を鍵反応としてカルボン酸部位の合成を行ない、双方の縮合によりセラミドを形成させ効率的に 4 の合成を達成した。



第四章では、抗寄生虫感染症治療薬候補物質 Diospyrin (5) を合成している。インドの薬用植物から単離された本化合物は、重要熱帯病である伝染性疾患リーシュマニアを引き起こす寄生原生虫に対して抗寄生活性を示す。提示された構造の確認と構造 活性相関研究への発展を見据えた収束的合成法を確立することを目的とし、5 の合成を行なった。Diels-Alder 反応によるナフトキノン骨格合成と鈴木反応によるビスナフトキノン骨格構築という収束的合成経路により 5 の最初の合成を達成し、天然物の推定構造を確認した。



第五章では、新規低分子抗腫瘍剤の開発を目的として、ベンゾチアゾール骨格を有する 6 の誘導体化による創薬研究を行っている。固相合成法・液相パラレル合成法というコンビナトリアルケミストリーの手法を駆使した効率的な誘導体合成により化合物の構造 活性相関を明らかにし、活性の向上、代謝安定性の大幅な改善を達成した新規なベンゾチアゾール誘導体 7 を見出すことに成功した。この化合物は優れた血中滞留性を有し、*in vivo* 試験において強い腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ウレタン型誘導体 8 が *in vitro* 試験において 6 の約 10 倍の細胞毒性を示すことを見出した。



以上本論文は、「生物活性を指向した特異な構造を有する有機化合物の合成研究」を基盤とした効率的な合成法の確立、天然物の推定構造の確認、合成試料の供給、構造 活性相関の解明等、関連他分野とも連携した有機合成化学の成果をまとめたものであり、学術上ならびに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。