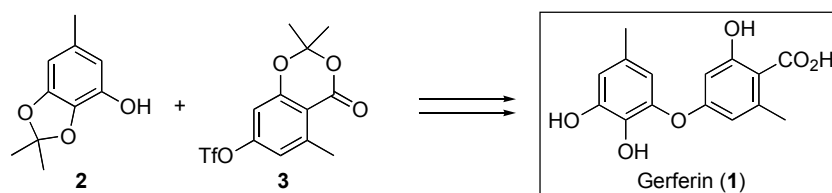


論文審査の結果の要旨

申請者氏名 MD. Sadequul Islam

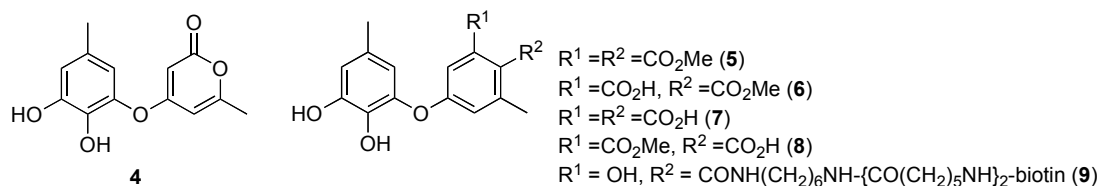
多様な構造を有するポリケチド類は天然に広く存在し、様々な生物活性を示すものが多い。本研究では生物活性を有する天然のフェノール性ポリケチドに着目し、これらの効率的な合成と類縁体合成を行っている。本論文では、第一章で **gerfelin** およびその類縁体の合成研究と構造活性相関研究について、第二章では **mellein** と **ramulosin** およびこれらの類縁体の合成研究について論じている。

第一章では、ヒトのゲラニルゲラニルニリン酸 (GGPP) の生合成阻害剤である **gerfelin** (1) の合成研究と類縁体合成による構造活性相関研究を行っている。**Gerfelin** は、2003年に GGPP シンターゼを阻害する物質としてカビの二次代謝産物として単離、構造決定されたフェノール性ポリケチドである。本化合物の合成はパラジウムを触媒とした Ullmann 型のジアリールエーテル形成を鍵反応として行っている。まず **gerfelin** の左側部分に相当するフェノール **2** を、安価な 3,4,5-トリメトキシトルエンを原料として効率的に合成した。一方右側部分に相当するトリフラート **3** は、オルシノールを原料として Vilsmeier 反応などを用いて高収率で合成した。両者のカップリングによるジアリールエーテルの形成であるが、種々のパラジウム触媒を用いて検討を行った結果、2-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl をリガンドとして用いた場合に高収率でカップリング体が得られることを見いだした。これにより 6 工程 44% で **gerfelin** の全合成に成功している。

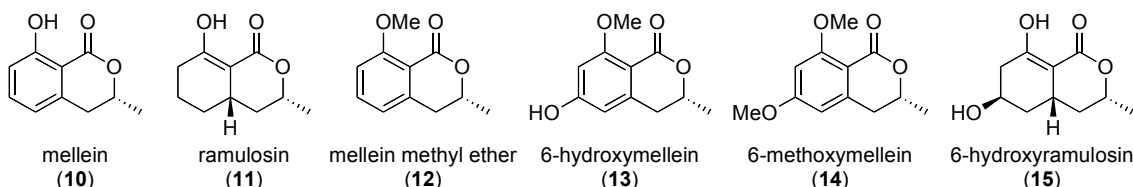


また同様の手法を用いて 5 種類の類縁体 **4-8** を効率的に合成し、このうち 4 種類を用いて構造活性相関を検討した。その結果、類縁体 **4** は全く活性を示さなかったが、類縁体 **5-7** は天然物よりやや弱いながらも GGPP シンターゼ阻害活性を示した。以上のことからヒドロキシ安息香酸部分が活性に重要な役割を持つことが示唆された。

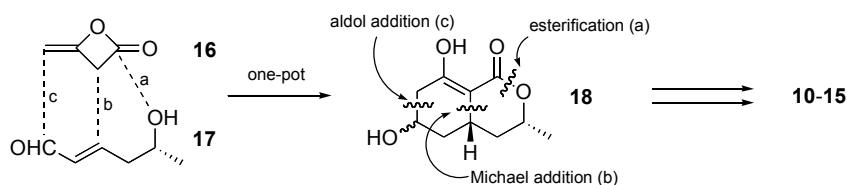
さらに **gerfelin** 結合タンパクの同定を目的として、**gerfelin** のカルボン酸部分にビオチンを導入した誘導体 **9** も合成している。



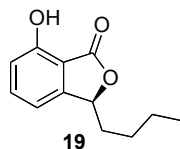
第二章では、天然に広く存在する光学活性なイソクマリン型化合物の効率的合成研究を行っている。Mellein、ramulosin およびその類縁体は、種々のカビの培養液などから単離され、抗菌活性フェロモン様活性、細胞毒性、ファイトアレキシン活性など様々な活性を有する。合成標的として mellein (10)、ramulosin (11)、mellein methyl ether (12)、6-hydroxymellein (13)、6-methoxymellein (14)、6-hydroxyramulosin (15) を選択し、これらの化合物を one-pot 反応を鍵反応として合成した。



短工程で調製できる光学活性な不飽和ヒドロキシアルデヒド **17** とジケテン **16** の one-pot 反応により、エステル化-マイケル付加-アルドール反応が連続して進行し、イソクマリン型骨格を有する二環性化合物 **18** を簡便に高収率で合成した。中間体 **18** は分離可能なジアステレオマー混合物として得られるが、主生成物は 6-hydroxyramulosin (**15**) であった。この中間体 **18** を用い、他の 5 種類の化合物も合成している。中間体 **18** を脱水後に還元することにより ramulosin (**11**) を、脱水後芳香化することにより mellein (**10**) や mellein methyl ether (**12**) を短工程で得た。この脱水と芳香化の過程において Martin のスルフランを過剰に用いると、脱水に引き続き芳香化が進行するという興味深い反応も発見した。また中間体 **18** を酸化的に芳香化させることにより 6-hydroxymellein (**13**)、6-methoxymellein (**14**) への誘導にも成功している。総収率はそれぞれ mellein (6 工程 35%)、ramulosin (7 工程 29%)、mellein methyl ether (7 工程 35%)、6-hydroxymellein (6 工程 4%)、6-methoxymellein (7 工程 4%)、6-hydroxyramulosin (5 工程 38%) であった。



さらにこの one-pot 反応を応用し、カビから単離されたフタリド骨格を有する抗腫瘍物質 **19** の合成にも成功した。



以上本論文は、フェノール性ポリケチドの合成研究の成果をまとめたものであるが、類似の様々な化合物の効率的合成やより高活性な化合物の創製を可能にしており、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。