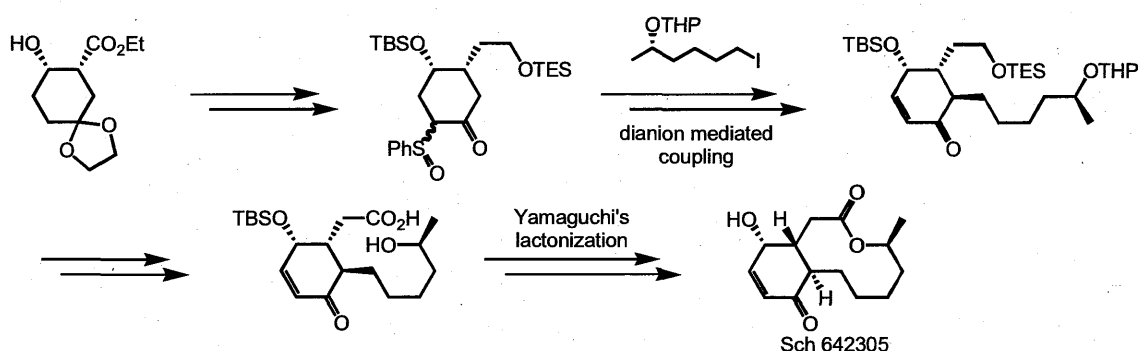


論文審査の結果の要旨

申請者氏名 勝田 亮

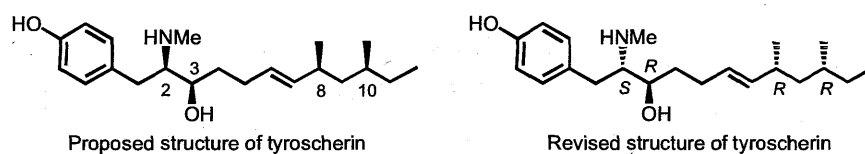
微生物の二次代謝産物には様々な活性を有するものが存在し、有機合成化学者にとって魅力的な標的物質となっている。しかしこれらの多くは天然から微量にしか得られず、その生物活性の研究には有機化学的手法を用いた大量供給が必須である。またこれら化合物の構造の決定や構造活性相関研究は分子標的医薬創製の点から非常に重要であると言える。本論文は、医薬としての応用が期待される生物活性を有する微生物二次代謝産物の合成、構造訂正および生物活性の研究について論じたものである。

第一章の序論に続き第二章では、バクテリアの DNA プライマーゼ阻害活性等を有する Sch 642305 の合成研究を行なっている。本化合物は感染症の治療薬などへの応用が期待されており、立体選択的かつ効率的な合成法の確立は後の研究の実施を容易とする上で意義深い。Sch 642305 は高度に官能基化されたシクロヘキセン環と 10 員環ラクトンとが縮合した特異な構造を有している。微生物を用いた立体選択的還元により得られるキラルビルディングブロックを出発原料として、本化合物の合成を行った。合成に際して、 β -ケトスルホキシドのジアニオンに対する位置および立体選択的アルキル化と二重結合導入、さらに山口法によるマクロラクトン化を鍵反応として用いている。本合成の選択性、総収率はともに高く、きわめて効率的な Sch 642305 の合成経路を確立したと言える。またジアニオンを効果的に用いた反応は有機合成化学的にも評価に値する。



第三章では IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対し選択的な増殖抑制活性を有する tyroscherin の合成、構造訂正および生物活性に関する研究を行っている。Tyroscherin の提唱された構造を有する化合物を合成した結果、天然物とは種々のデータが一致しなかったことから構造決定の誤りを指摘した。さらに数種の立体異性体の合成により tyroscherin の立体化学を訂正するとともに、世界初の全合成を達成している。この際用いた合成経路は

出発原料として安価なチロシンを用い Julia カップリングを鍵反応とするものであるが、立体選択性も高く効率的である上、構造活性相関研究を指向した各種類縁体の合成にも応用可能である。実際に種々の類縁体合成を行い、IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対する選択的増殖抑制活性に関する生物活性試験を行った。その結果、2*S*,3*R* の立体化学が tyroscherin の選択的な活性発現に重要であることを解明している。



以上本論文は、バクテリアの DNA プライマーゼ阻害剤 Sch 642305 の効率的合成と、がん細胞に対して選択的増殖抑制活性を示す tyroscherin の合成、構造訂正および生物活性に関する研究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。