

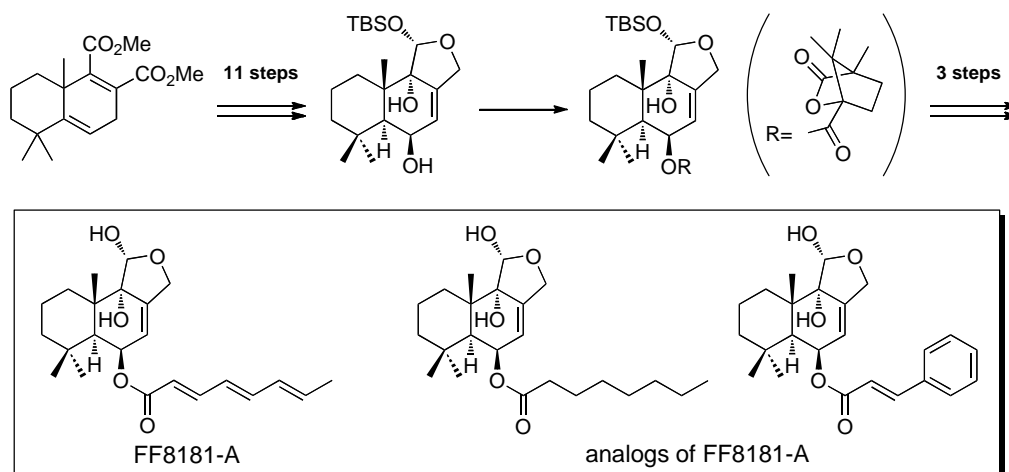
論文審査の結果の要旨

申請者氏名 小林 宣章

天然には数多くの生物活性物質が存在し、今日に至るまでそれらの作用機序や構造活性相関研究などがなされ、医薬や農薬に応用されている。しかしながら、このような生物活性物質は天然からは非常に微量にしか得られない、もしくは非常に構造が複雑なためにその応用研究が進んでいないといったケースが多々ある。本論文では特徴的な生物活性を示すテルペン関連化合物の合成研究を行っており、二部より構成されている。

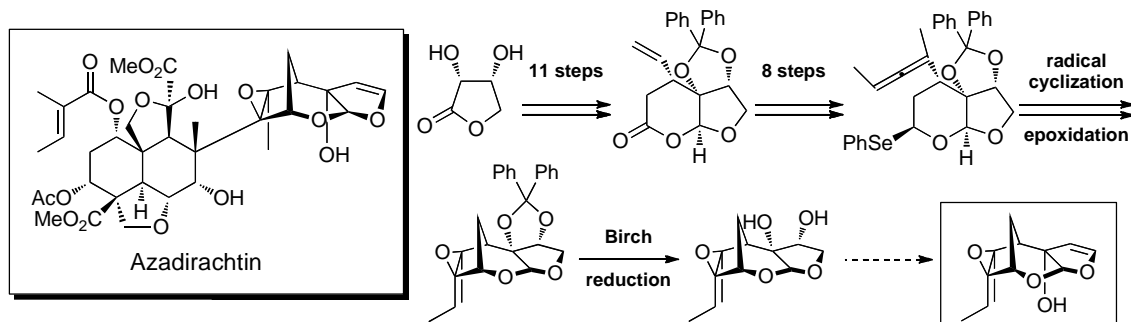
第一部ではプロテアソーム非依存的タンパク質分解促進物質 FF8181-A とその類縁体の合成研究および構造活性相関研究を行っている。FF8181-A はプロテアソーム非依存的に β -カテニンの分解を促進する新規活性物質として再発見されたドリマン骨格を有するセスキテルペンである。筆者はこの新規な活性に興味を持ち、その構造活性相関や作用機序解析などを目的として合成研究を行っている。

既知の Diels-Alder 反応により得られる二環性化合物を出発原料として各種官能基変換を行い、ラセミ体の三環性アリルアルコールへと導いた。これをカンファン酸エステルへと誘導後、光学分割を行い、最後にエステル側鎖を縮合させて FF8181-A の両鏡像体の合成に成功している。また側鎖が異なる二種類の類縁体の合成も行い、それらを用いて活性試験を行った結果、 β -カテニンの分解促進作用には FF8181-A のオクタトリエン酸エステル部ならびに立体化学が重要であることを見出した。



第二部では昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究を行っている。アザジラクチンは 1968 年に Morgan らによってインドセンダン (*Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae)) の種子から単離された C-*seco*-リモノイドである。アザジラクチンの摂食阻害活性は天然物の中で

は最強に近く、しかも広範な種に対して活性を持つ。アザジラクチンは高度に官能基化された複雑な構造とその興味深い生物活性のため、世界中で活発に合成研究が行われている。筆者はこれまでの合成研究の知見をもとにアザジラクチンのジヒドロフランアセタール部に関する合成研究を行った。既知のジオールより出発し、ジフェニルメチレンアセタール基を保護基として用い、分子内環状アセタール中間体へと変換した。その後 Wacker 酸化、アセチレンの付加、セレノアセタール化などを経てアレンへと導き、続くラジカル環化反応による架橋環部分の構築とエポキシ化により、目的の骨格の合成に成功した。これまで困難であったジオール部分の脱保護にも Birch 還元により成功し、現在は二重結合の導入を検討中である。



以上本論文は、プロテアソーム非依存的タンパク質分解促進物質 FF8181-A の合成および構造活性相関研究と昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成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。