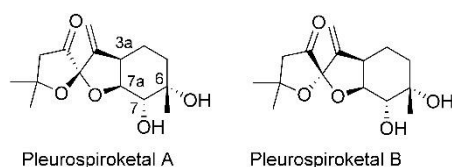


審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 帯津 陽一

本論文は、ヒラタケ属の食用キノコであるシロノタモギタケモドキ(*Pleurotus cornucopiae*)から単離された特異な構造を有するセスキテルペンスピロアセタールである **pleurospiroketal** 類の化学合成に関するものであり、序論、本論(3章よりなる)、結論から構成されている。**Pleurospiroketal** 類はリポ多糖により活性化されたマクロファージの NO 産生阻害活性および HeLa 細胞に対する細胞毒性を有しており、新規抗がん剤リード化合物として可能性が期待されているが、天然由来の **pleurospiroketal** 類が微量であるために、有機合成化学的手法による試料供給が望まれていた。筆者は、本研究において、独自の合成戦略に基づく **pleurospiroketal** 類の合成研究に取り組んだ。



序論において、筆者はがん化学療法と天然由来の抗がん剤リード化合物に関する一般論などを概説した後、自身の研究の意味・意義を論述している。また、本論の第一章において、**pleurospiroketal** 類の単離・構造決定、活性評価、推定生合成経路、NO 産生阻害活性、そして既報の **pleurospiroketal** 類合成研究を順次紹介した後、**pleurospiroketal** 類を化学合成する意義とその課題を改めて語っている。

第二章において、筆者は、**pleurospiroketal** 類のなかで最強の NO 産生阻害活性を有する **pleurospiroketal A** とそのスピロ不斉中心に関するエピマーである **pleurospiroketal B** のラセミ体合成研究を開始した。**Pleurospiroketal** 類の合成における最重要課題は「高度に酸素化された 4 連続不斉中心 (C6, C7, C7a, C3a 位) の立体制御」であるが、筆者は C7, C7a 位エポキシドを S_N2 反応によって開環する合成戦略を立案している。当初の計画に基づいた合成研究においては、分子左側に相当するジヒドロフラン環を有するスズ化合物の合成には成功したものの、右側に相当するシクロヘキサン環上にエポキシ基を有するエノールトリフラートの合成が困難であった。鍵中間体となるエノールトリフラートの構造を再考しながらその合成法を多面的に検討した筆者は、鍵中間体エノールトリフラートの構造を大胆に変更し、C7a 位に存在する水酸基を足掛か

りとしてスピロアセタール構造を構築する新たな戦略を立案するに至った。

新たな戦略による pleurospiroketal A および B の合成研究は以下に要約される。1) 鍵中間体エノールトリフラートを合成した後、調製済みのスズ化合物との Stille クロスカップリングを行い、必要な炭素骨格の構築に成功した。2) 保護基を除去して得られた 2 級アルコールを *m*CPBA で処理することにより、ジヒドロフラン環上の二重結合の選択的エポキシ化とそれに引き続くスピロアセタール化を実現し、標的分子の基本骨格構築を達成した。3) このスピロアセタール化による生成物は可能な全立体異性体ではなく 2 種の立体異性体のみであったため、その理由を考察し、2 級水酸基を配向基とする反応機構を用いてその立体特異性を説明した。4) 更なる数段階の官能基変換を経て、pleurospiroketal A および B のラセミ体合成に成功した。

既報の合成法においては、最終工程で生じる pleurospiroketal A と B の混合物を HPLC を用いて分取しているのに対し、筆者が開発した新規合成法ではスピロアセタール化の際に生じる 2 種の立体異性体混合物を分離した後にそれぞれを pleurospiroketal A および B に誘導している。この点は、既知合成法と比較して明確に優れた点であると評価できる。また、確立したラセミ体合成法を基盤として、キラルプール法に着目した光学活性体合成にも取り組み、ペリルアルデヒドを出発原料として用いる光学活性体合成にも成功している。

第 3 章において、筆者は pleurospiroketal C~E の合成を目指した検討も行った。5 員環上の環外メチレンを環内メチレンに異性化させることが鍵となるが、現時点で、解決策は見出せていない。結論においては、本研究において開発された pleurospiroketal A および B の新規効率的合成法が総括された後、その意義と今後の展望が語られている。

以上、筆者は、本論文において、抗がん剤リードとしての可能性を期待されるセスキテルペン pleurospiroketal A および B の新規効率的ラセミ体合成法を確立し、それを基盤とした光学活性体合成を達成している。これらの研究成果は、学術上応用上寄与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。