

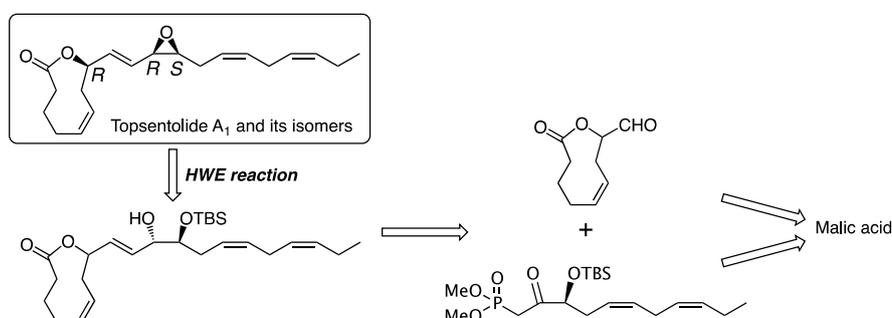
審査の結果の要旨

氏名 小林 宗隆

天然には多種多様な生理活性を有する天然有機化合物が存在し、人類は古くから顕著な生理活性を有するものを医薬として利用してきた。がんは現代において重要な克服課題であり、その治療の一翼を担うのが抗がん剤を利用した化学療法である。現在用いられている抗がん剤の約半数は天然に由来する化合物であるが、がん細胞に対して細胞毒性を有するものの作用機序や立体化学が不明の化合物も多い。本論文は、海綿より単離された **Topsentolide A₁** および植物より単離された **Dichrocephone** 類に着目し、立体化学の決定や効率的な合成経路の確立を目的に合成研究を行ったものであり、4章より構成されている。

第1章で研究背景などの序論を述べた後、続く第2章では **Topsentolide A₁** の合成研究と立体化学の決定、活性評価について論じている。**Topsentolide A₁** は *Topsentia* 属の海綿より単離され、様々ながん細胞に対して細胞毒性を有するオキシリピンである。エポキシドの相対立体配置が *cis* である以外の立体化学が不明であったため、考え得る4種の立体異性体を効率的に合成している。つまり、共に光学活性なリンゴ酸より調製可能な9員環ラクトン部分と側鎖部分とを **Horner-Wadsworth-Emmons** 反応で結合させ、これを共通中間体として α -エポキシドおよび β -エポキシドを効率的に作り分けている。

合成した4種の立体異性体の比旋光度と **NMR** スペクトルを天然物と比較することにより、不明であった天然物の絶対立体配置を **8*R*,11*R*,12*S*** と決定した。また、合成した4種の立体異性体間での細胞毒性を比較したところ、ヒトリンパ芽球様細胞に対し弱い毒性を示し、異性体間による毒性の差異はほとんど無いという知見が得られた。



第3章では、**Dichrocephone** 類の合成研究について論じている。**Dichrocephone** 類はキク科の一年草 *Dichrocephala benthamii* より単離され、がん細胞に対する細胞毒性を有するセスキ

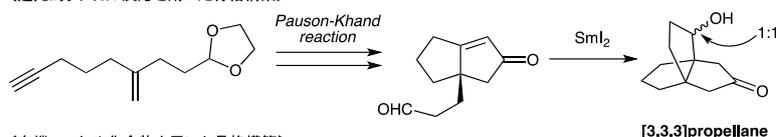
テルペンである。絶対立体配置は計算化学により推定されているが、効率的な合成法の開発と立体化学の確認を目標として、本化合物が有する特徴的な[3.3.3]propellane 骨格の構築を3種類の環化手法で検討している。

まず還元的ラジカル反応を用いた骨格構築では、Pauson-Khand 反応により調製したジケトンに対し SmI_2 を作用させることにより、還元的な分子内環化反応を検討している。種々の基質を用いて、立体障害による環化の反応性や立体選択性を検討した結果、目的の[3.3.3]propellane 骨格の構築には成功したが、収率や後の置換基導入に課題が残る結果であった。

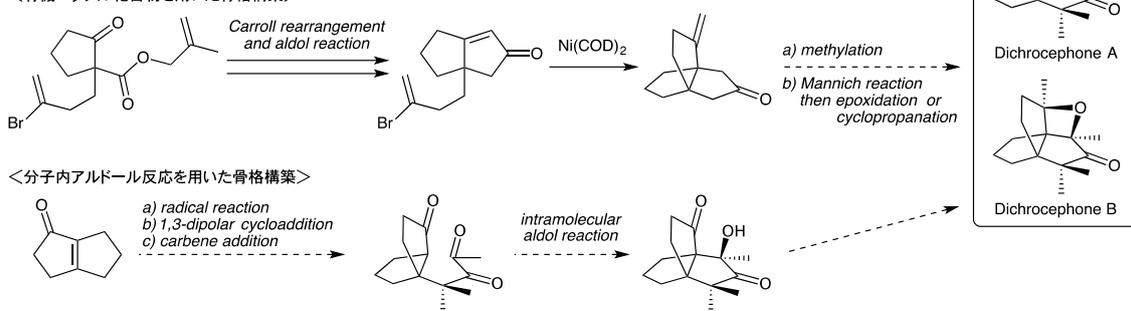
次に有機ニッケル化合物を用いた骨格構築では、Carroll 転位と分子内アルドール反応で調製した臭化ビニルに対し、化学量論量の $\text{Ni}(\text{COD})_2$ を作用させ、目的の[3.3.3]propellane 骨格の構築に成功している。しかし、得られた骨格に対する3つのメチル基や酸素官能基の導入を検討したが、望む位置選択性を発現させることは困難であることが判明した。

最後に分子内アルドール反応を用いた骨格構築では、ラジカル反応、1,3-双極子付加環化反応、カルベン付加などにより連続四級炭素を有する環化前駆体の合成を検討している。環化前における官能基導入を行い、困難であった骨格構築後のメチル化などを避けられる可能性について述べている。

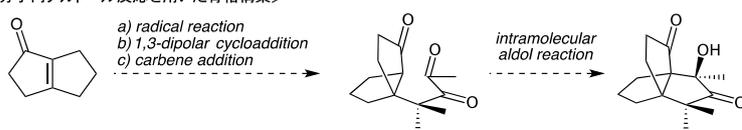
<還元的ラジカル反応を用いた骨格構築>



<有機ニッケル化合物を用いた骨格構築>



<分子内アルドール反応を用いた骨格構築>



第4章では、総括として本研究をまとめると共に天然物合成の意義について述べている。

以上本論文は、立体化学の決定を目的とした Topsentolide A₁ および Dichrocephone 類の合成研究に関するもので、立体化学の解明や骨格構築法の開発を達成していることから、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。