

氏名(本籍)	てい 鄭	こく 国	まい 塚	(中 国)
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	博	甲	第	650 号
学位授与年月日	平成	元年	3 月	25 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
審査研究科	化学研究科			
学位論文題目	Total Syntheses and Structural Elucidation of Some Bioactive Natural Terpenoids (生理活性テルペノイドの全合成および構造決定)			
主査	筑波大学教授	理学博士	柿	澤 寛
副査	筑波大学教授	理学博士	安	藤 亘
副査	筑波大学教授	理学博士	原	田 馨
副査	筑波大学教授	工学博士	古	川 尚 道

## 論 文 の 要 旨

本論文は生理活性を有し新奇な構造をもつテルペノイド・サルビレノンおよびヘルナンダリンの合成と、沖縄産イソギンチャクに含まれ細胞毒性を示すセスキテルペンの単離、構造決定を目的に研究した結果に関するもので三章から成っている。

シソ科の植物 *Salvia miltiorrhiza* の根は漢方薬丹参として広く用いられ、多数の有効成分が単離、構造決定されている。最近この植物から単離されたサルビレノンは天然有機化合物としては希なフェナレン骨格を有しており、またこの物質が極めて微量にしか含まれていないため著者は全合成について研究を行った(第一章)。サルビレノンの構造決定の過程でこの物質は接触還元によりナフトール骨格をもつ二種類のテトラヒドロフェナレノンを与え、両者とも空气中で自動酸化され定量的にもとのサルビレノンに戻ることが見いだされていた。著者はこのようなナフトールを中間体として標的物質を構築する計画のもとに全合成をおこなっている。すなわち、レゾルシノールジメチルエーテルを出発原料として12段階の反応によってジヒドロフェナレノンとしさらにナトリウムアセチリドを作用させることによりアセチレンカルビノールに導いた。この物質は温和な Rupe 反応の条件下でフェナレノン誘導体に変化した。ジヒドロフェナレノンにイソプロベニールリチウム反応させて相当するカルビノールとし、ついでこの中間体に臭化水素酸を作用させることにより目的のサルビレノンとヒドロキシジケトンを得た。また後者はカルビノール中間体を沃化水素酸で処理すると選択的に生成することが明らかになった。

第二章にはセスキテルペンケトール・ヘルナンダルシンの立体選択的合成について研究した結果が述べられている。このヘルナンダルシンは古代メキシコ人が使用していた薬用植物から最近 Kinghorn によって単離・構造決定された物質である。2 個の不斉炭素原子を有しているためそれらの立体配置を確実に決定し、また簡単な合成法を見いだす目的で立体選択合成法について検討している。2 Z, 6 E-ファルネソールを出発物質にえらび、活性二酸化マンガンによる酸化で生成するアルデヒドをオキシムに変換し、ついで次亜塩素酸ナトリウムを作用させることによりニトリルオキシドに誘導した。この官能基は分子内のトランスオレフィンに1,3-双極付加して立体選択的にイソオキサゾリジンを与えた。酸素-窒素結合を還元的に切断したのち、カルボニル基に共役する二重結合を導入することによって生成する物質は天然物に一致し、この合成により立体配置が確立した。

第三章は生理活性海洋天然物の単離と構造決定に関する研究結果である。沖縄産のイソギンチャクのアセトン抽出物は比較的強い魚毒性を示している。この抽出物を各種のクロマトグラフィーで精製することにより四種の新物質を得た。これらの化合物のスペクトルからそれらの化学構造を決定したところ、海洋生物からは見いだされていなかったビシクロゲルマ克蘭骨格を有する物質であることが明らかになったため、2D-NMR および NOE 差スペクトルを詳細に検討することにより立体配置を決定している。単離された物質のうち一種は天然有機化合物としては非常に希なヒドロパーオキシル基を有していたが、これは還元反応によって既知物質に誘導することにより確認された。またこの物質は B-16 Melanoma 癌細胞に対して顕著な増殖抑制作用を示していた。

## 審 査 の 要 旨

生理活性天然有機化合物は既知の物質とは異なる特異な化学構造を有しているものが多いため、合成化学の重要な標的となっている。サルビレノン<sup>1</sup>は漢方薬丹参の成分であるが含有量が極めて低いため生理作用などの研究が十分になされていなかった。またこの物質は天然物としては希なフェナレノン骨格を有しているため合成法も確立していなかった。著者は簡単な物質からフェナレノン骨格をもつ物質の合成法を開発するとともに天然物の全合成を行っている。ヘルナンダルシンは顕著な生理作用をもつセスキテルペノイドであるが、立体配置が明確になっていなかった。著者はニトリルオキシドの立体特異的分子内付加反応を巧みに用いることにより、この物質の簡単な合成法を見いだすと同時に立体配置を決定している。著者はまた沖縄産イソギンチャクの生理活性物質について研究し、海洋生物から初めてビシクロゲルマン骨格を有する物質を見いだしている。これらの結果はこの分野で研究を行っているものに有用な知見を与えるものと評価される。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。