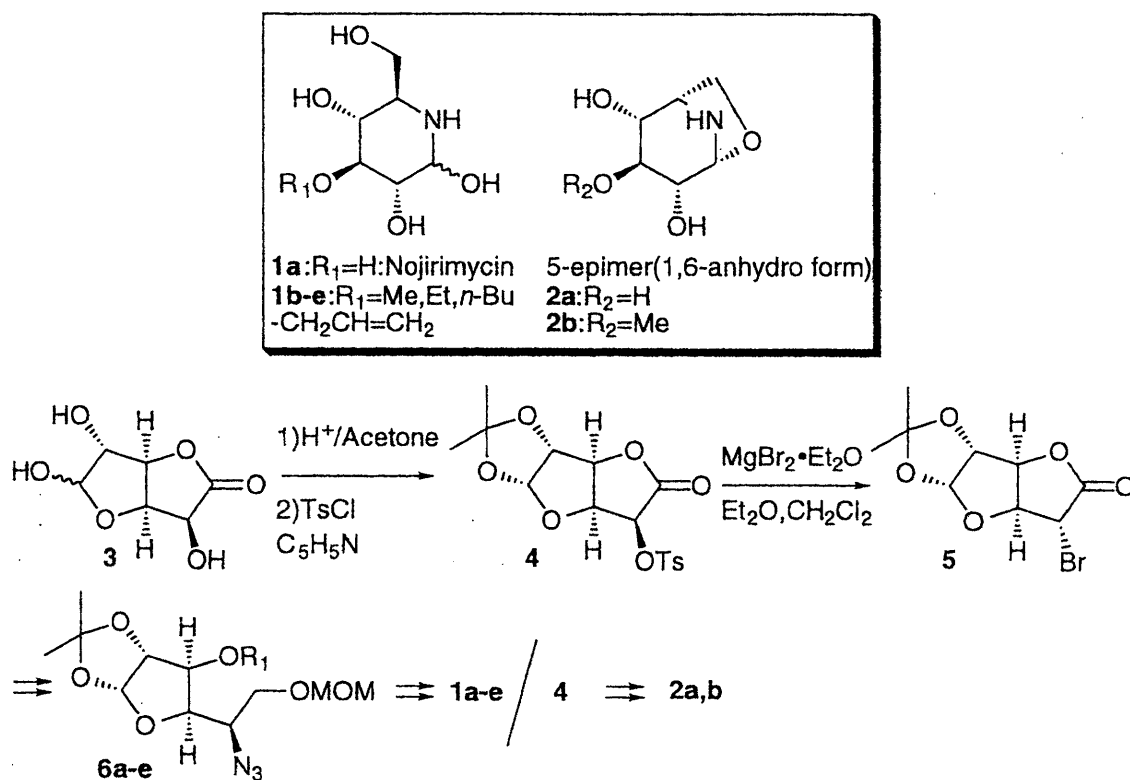


論文審査の結果の要旨

申請者氏名 小 越 直 人

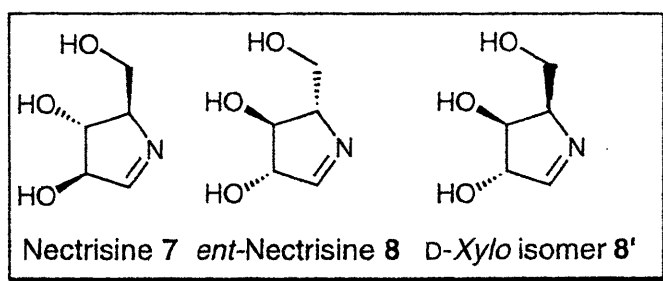
本論文はグルコシダーゼ阻害剤に関する有機化学的研究に関するもので三章よりなる。著者は有機合成化学の手法を用いて、より高い酵素阻害活性をもつ阻害剤の開発を目的とし各種阻害剤及びその構造類縁体の合成研究を行った。

第一章においては *Streptomyces* 属放線菌が産生する Nojirimycin **1** 及びその誘導体類の合成研究について述べている。

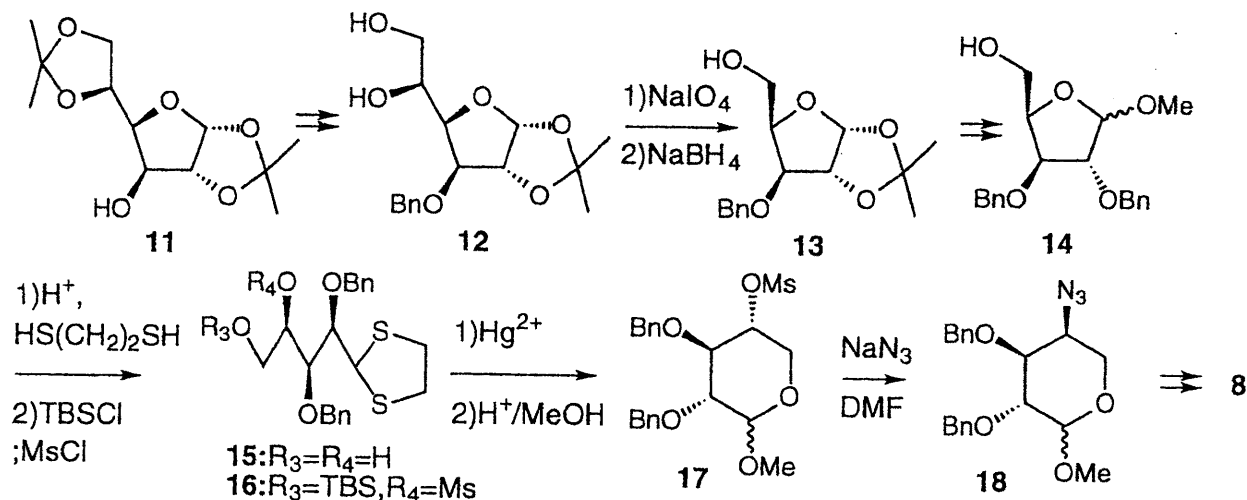


D-グルクロノ-6,3-ラクトン **3** を原料とし、イソプロピリデン保護、5位水酸基をトシル化して **4** とし、臭化マグネシウムエーテラートを用いた置換反応により立体の反転したブロマイド **5** を定量的に得た。ラクトンを還元してジオールとした後、1級水酸基を選択的にメトキシメチル保護、ブロマイドをアジドで置換して **6a**、さらに残る水酸基をアルキルエーテル化して **6b-e** を得、**6a-e** のアジドの還元、酸触媒による水酸基の脱保護を経て **1a-e** を合成した。また **4** のラクトン部分をそのまま還元して同様の過程を経ることにより **1a,b** の5位エピマーすなわち *L-ido*-異性体を1,6-アンヒドロ体 **2a,b** として得た。これら合成した化合物を生物活性試験に供してその阻害活性を明らかにした。

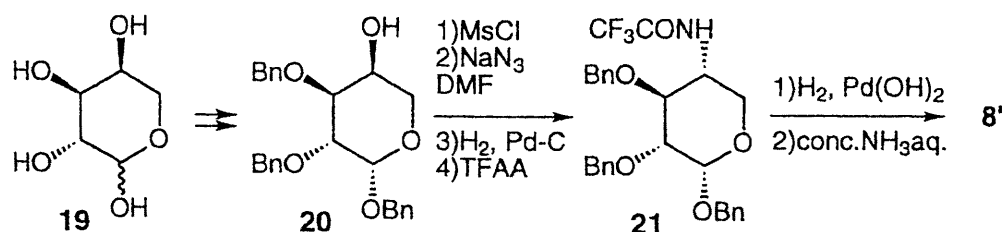
第二章においては *Nectria lucida* F-4490 の産生する Nectrisine 7 の非天然型立体異性体 8, 8' の合成研究について述べている。



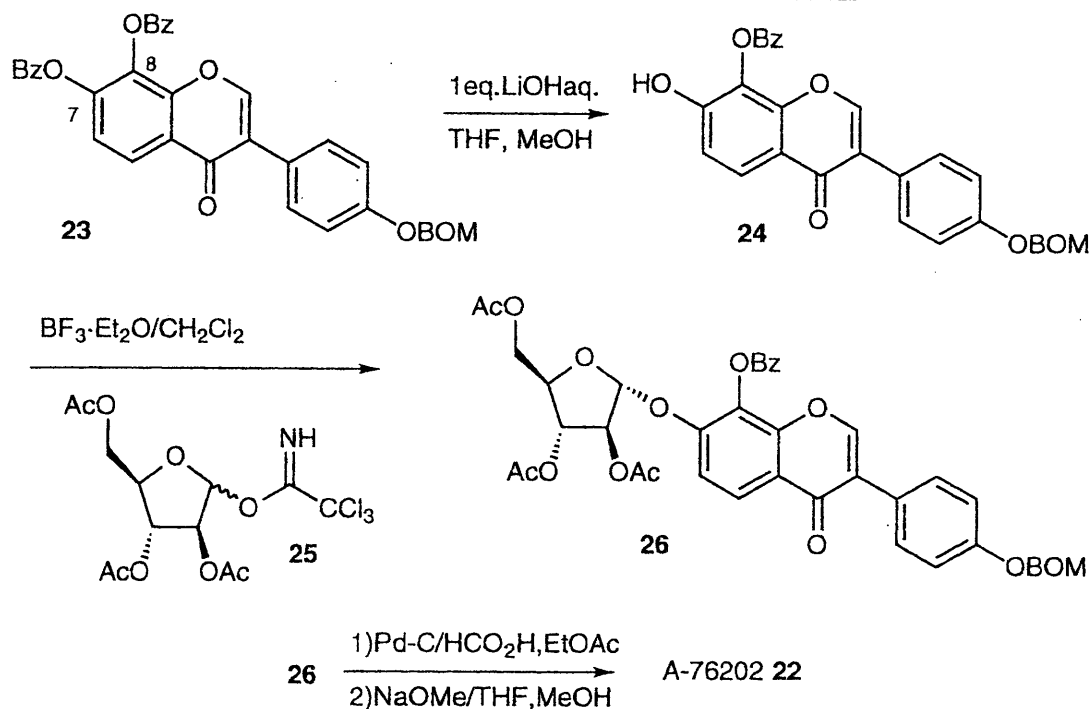
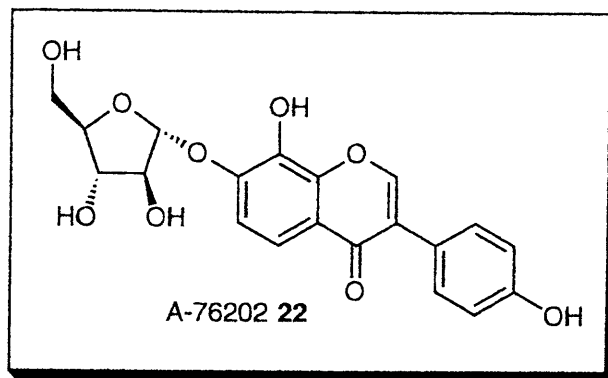
ジアセトン-D-グルコース 11 を原料とし、1炭素減炭した 13 を調製した。さらに数工程でメチルフラノシド 14 とし、14 を酸触媒でジチオアセタールとして開環しジオール 15 を得た。15 の1級水酸基を選択的にシリル保護した後、塩化メシルを加えて 16 とした。16 のシリル基・ジチオアセタールを脱保護してメチルピラノシド 17 とした後置換反応でアジド 18 に変換し、アジドの接触還元、ベンジルエーテルの脱保護、メチルグリコシド結合の開裂を経て 8 を合成した。



一方既知の方法を用いて L-アラビノース 19 からアルコール 20 を調製し、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 置換反応で窒素官能基を導入して 21 とした。21 の脱保護により Nectrisine D-Xylo-異性体 8' を合成した。これら合成した化合物を生物活性試験に供して、その阻害活性を明らかにした。



第三章ではイソフラボン配糖体構造を有するグルコシダーゼ阻害物質 A-76202 22 及び関連化合物の合成について述べている。



イソフラボン誘導体 **23** を 1 当量の水酸化リチウムでケン化し、7 位水酸基のエステルのみが脱保護された **24** を選択的に得た。**24** に対してグリコシルトリクロロアセトイミデートをグリコシル供与体としてルイス酸を触媒に用いたグリコシル化反応を行い、目的とする **26** を収率よく得た。

26 の脱保護により目的とする A-76202 **22** を得た。

同様にして A-76202 の各種構造類縁体 9 種類を合成した。

以上本論文は、グルコシダーゼ阻害物質の合成研究に関するものであり、著者は各種阻害剤及びその構造類縁体を合成し酵素阻害活性試験に供与した。本研究はグルコシダーゼ阻害剤の新規合成法を開発し、構造-活性相関に関する新しい知見をもたらしたものであり学術上貢献するところが少なくない。よって審査員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値のあるものと認めた。