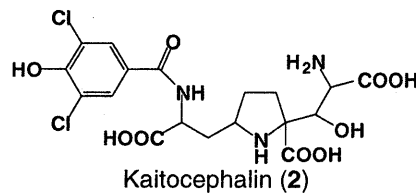
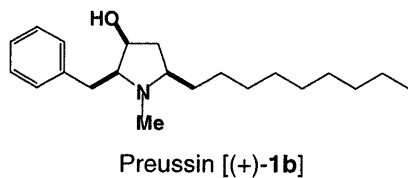


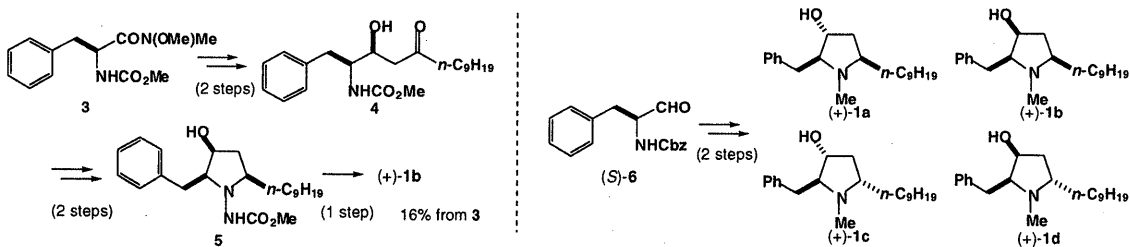
論文審査の結果の要旨

申請者氏名 奥江 雅之

本論文はピロリジン系天然有機化合物の合成化学的研究に関するもので、二章よりなる。細胞周期阻害活性を有する preussin は多くの全合成例が報告されているにもかかわらず、3 個所ある不斉炭素による 8 種の立体異性体と細胞周期阻害活性の相関は知られていない。脳神経細胞死抑制活性を有する kaitocephalin はアミノ酸 3 分子が炭素-炭素結合した異常なアミノ酸で希有な構造であり、優れた生理活性を有するが、絶対立体配置はまだ決定されていなかった。筆者はこれらの点に着目し、生理活性的興味、構造的興味に基づき合成研究を行った。

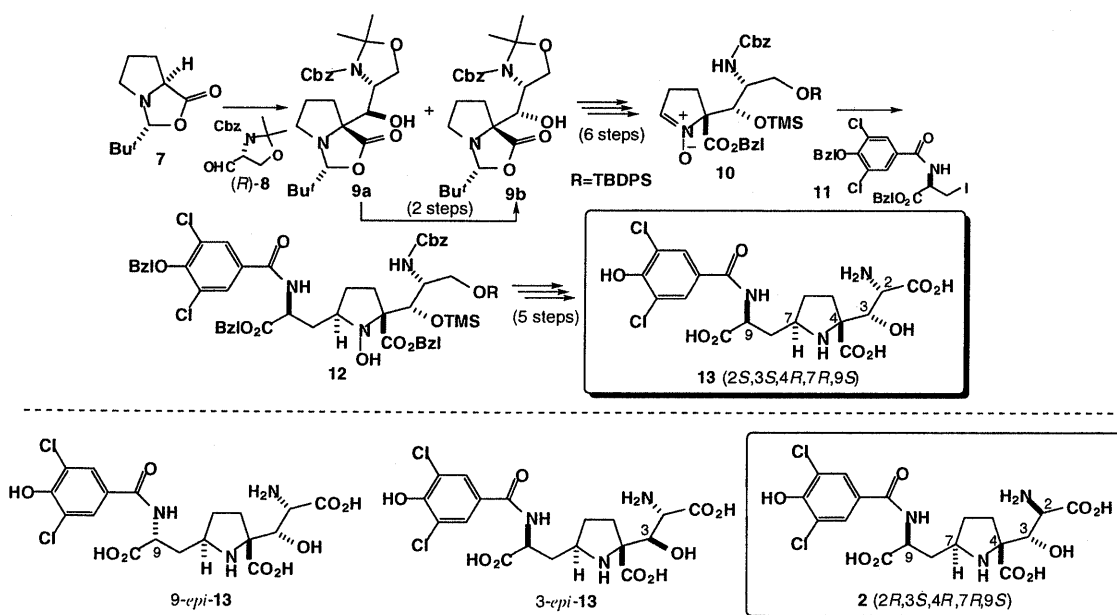


まず序論で研究の背景と意義を述べた後、第一章では preussin の立体選択的全合成、簡便な全 8 種立体異性体の合成、それらの細胞周期阻害活性について述べている。*N*-メトキシカルボニルフェニルアラニンの Weinreb アミド **3** から、亜鉛エノラートを用いた立体選択的なアルドール反応とシラン-ルイス酸による立体選択的な還元的閉環反応を含む 5 工程、通算収率 16% で (+)-preussin [(+)-1b] の全合成に成功した。一方、*N*-Cbz-*L*-フェニルアラニナル (*S*)-**6** から非立体選択的な反応により、2 工程で (+)-preussin を含めた 4 種類の立体異性体の混合物とした。各異性体は分離可能であり、純粋な (+)-**1a~d** を得ることができた。同様に *N*-Cbz-*D*-フェニルアラニナル (*R*)-**6** から、残る 4 種 [(-)-**1a~d**] を得た。これらの全 8 種立体異性体の分裂酵母を用いた細胞周期阻害活性の試験により、いずれもほぼ同程度の活性を示すという興味深い結果を得た。



第二章では kaitocephalin の合成研究について述べている。研究開始当初、立体化学が決定されていなかったため、一つの基本経路で様々な立体異性体の合成が可能な合成戦略を考案した。

まず、研究開始後まもなく報告された推定絶対立体配置を有する **13** の合成を行った。ラクトン **7** と D-セリン由来のアルデヒド(*R*)-**8** でアルドール反応を行い **9a** と **9b** を 3.6 : 1 の生成比で得た。主生成物の **9a** は水酸基を反転させ望む立体の **9b** にすることが可能であった。**9b** をニトロソ **10** に誘導し、L-セリン由来のヨウ化物 **11** とカップリングさせ、高収率で、単一生成物の **12** を得た。なお、本カップリング反応は筆者が新規に開発した反応である。**12** から 5 工程で提唱立体構造を有する **13** とした。しかし、**13** の <sup>1</sup>H NMR 及び HPLC の保持時間は天然物のもとは一致しなかった。中間体が異性化していないかを検証し、合成した **13** の立体化学の正当性が確認されたことから、天然物の推定立体構造に疑問が持たれた。そこで提唱立体構造 **13** の 9 位及び 3 位の立体異性体をそれぞれ合成したが、いずれも天然物と一致しなかった。最終的に天然型 kaitocephalin (**2**)は提唱立体構造 **13** の 2 位の立体異性体であると推測し、その合成を行った。その結果、アルデヒド(*R*)-**8** の鏡像体である L-セリン由来のアルデヒド(*S*)-**8** を用いて、ラクトン **7** から 14 工程、通算収率 1.2%で、天然物と一致する kaitocephalin の最初の全合成が達成された。これにより、天然物の絶対立体配置は *2R,3S,4R,7R,9S* と決定された。また、生物検定により、合成した非天然型立体異性体の脳神経細胞死抑制活性は天然物より弱いことも判明した。



以上、本論文は興味深い生物活性を有する 2 種のピロリジン系化合物について、効率良い合成法の確立、全合成による絶対立体配置の決定、立体構造と活性の相関の解明を行ったもので、学術上、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。