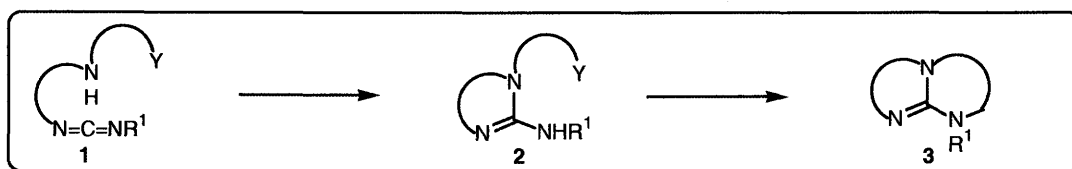


論文審査の結果の要旨

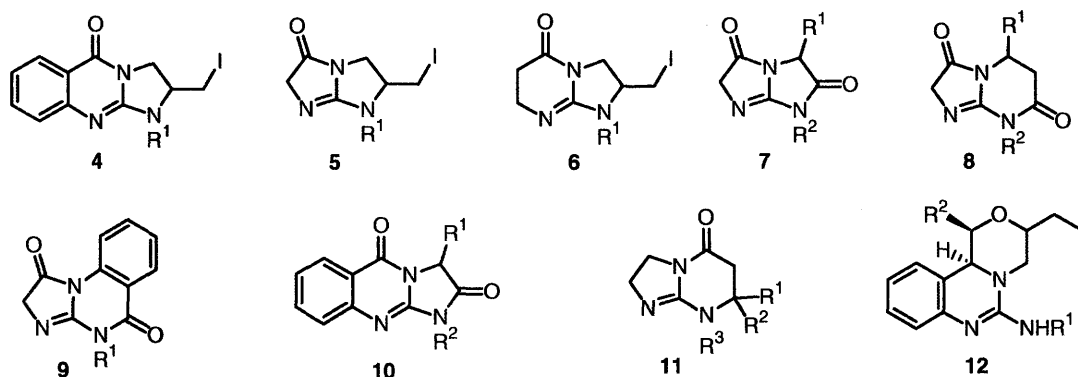
申請者氏名 高橋 太一

本論文は生理活性を有する環状グアニジン化合物の新規合成法の開発および含酸素複素環化化合物であるオキシリピン類の合成に関する研究で二章よりなる。

まず序論で背景と意義を論じた後、第一章では様々な生理作用を有する環状グアニジン化合物の新規合成法の開発を目的とし、ヘテロクムレンの一種であるカルボジイミドの求電子性を利用した連続的な環化反応を検討している。まず、分子内に求核剤 NH と求電子性の官能基 Y を併せ持つ **1** を合成する。**1** のクムレン炭素は反応性が高く、容易に分子内 NH の求核付加を受け **2** が生じ、さらに **2** の NH と分子内の求核剤 Y との反応により、**3** へ誘導する方法である。

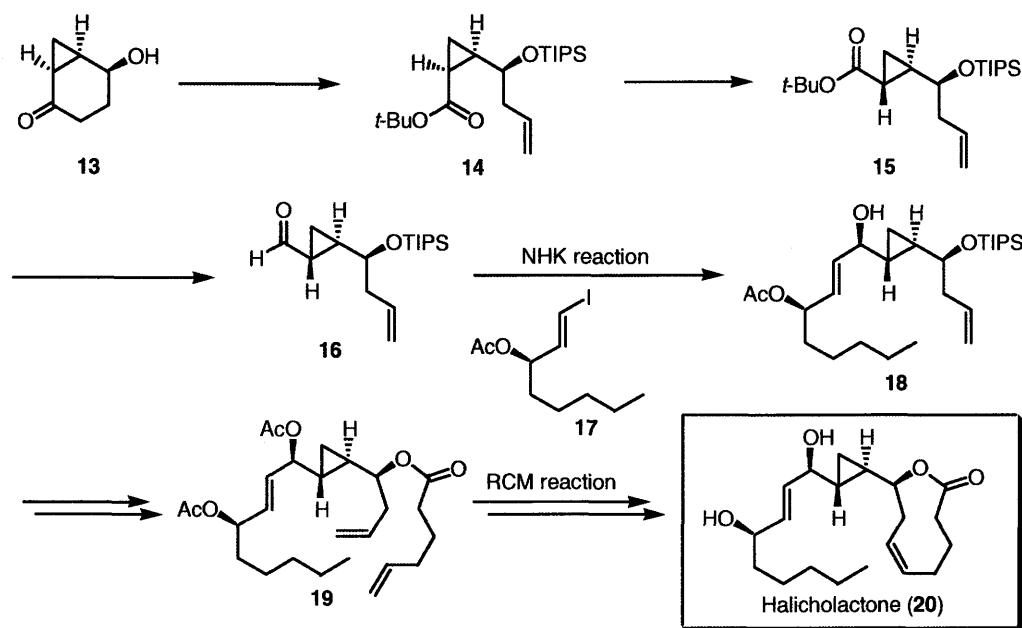


この合成法をもとに求電子性の官能基 Y としてオレフィンを含むカルボジイミドから分子内求核付加、続くヨード環化反応を経て **4, 5, 6** を合成した。また求電子基 Y としてエステルを有するカルボジイミドの分子内求核付加反応、続く求核置換反応により、**7, 8, 9, 10** の合成を行った。さらに閉環反応として分子内マイケル付加反応を利用し、**11** を合成し、エポキシドへの求核置換反応を利用し **12** を合成した。以上のような連続的な環化反応を組み合わせることで様々な環状グアニジン骨格を簡便に構築できる新規合成法を確立した。

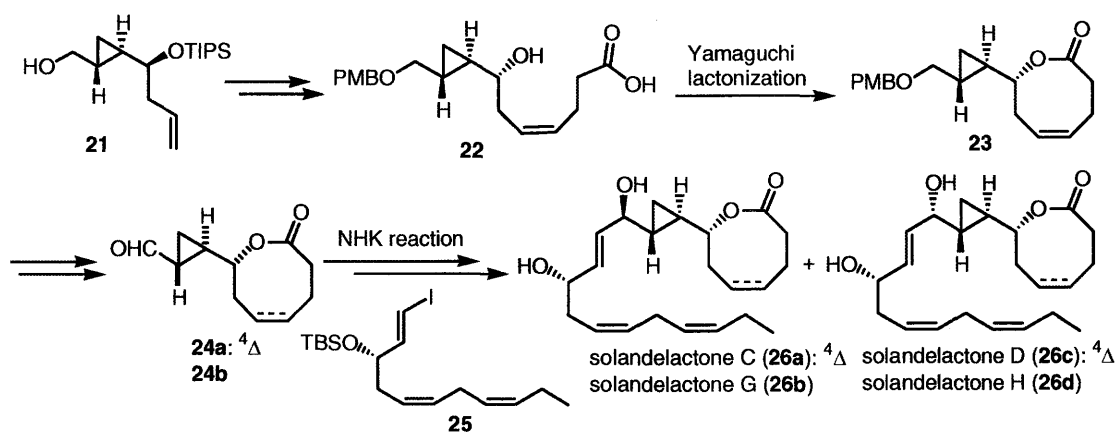


第二章ではオキシリピンの一種でありモルモット多型核白血球由来の 5-リポキシゲナーゼに対して阻害活性を示す halicholactone の合成研究を行っている。光学活性な **13** からオゾン酸化、Wittig 反応によるメチレン化を経て、**14** へと変換し、塩基条件下トランス体への平衡について検討した。18-クラウン-6、モレキュラーシーブス 4A 存在下、カリウム t-ブトキシドを用いることにより収率良くトランス体 **15** へ変換した。エステルを還元、酸化することにより **16** を合成し、**17** とのカップリング反応(NHK 反応)により **18** を優先的に得た後、保護基の変換、5-へ

キセン酸との脱水縮合により **19** を合成した。閉環メタセシス(RCM)反応により 8員環を構築後、アセチル基の除去により halicholactone (**20**)の全合成を達成した。



さらにファルネシル蛋白トランスフェラーゼ阻害活性を有する solandelactone 類 (**26**)の全合成を halicholactone の合成中間体である **21** を出発原料とし、RCM 反応による 8員環ラク톤の構築および NHK 反応による側鎖の導入を利用して行っている。**21** をオゾン酸化によりアルデヒドへ変換後、Wittig 反応、光延反応、加水分解によって **22** へ誘導した。山口法による環化反応では 0.01M の希釈条件下で二量体の生成を抑えることができ、高収率で **23** を得ることに成功した。さらに **23** から PMB 基の脱保護、酸化により **24a** を調製した。また、Pearlman 触媒による水素添加を経て **24b** を合成した。最後に **24a, b** と L-リンド酸から調製した **25** との NHK 反応、続く脱保護により solandelactone C, D, G, H の最初の全合成を達成した。



以上のように本論文は官能基化されたカルボジイミドの連続的な環化反応を利用し、環状グアニジン誘導体の簡便な新規合成法を確立すると共に、光学活性な **13** をキラルビルディングブロックとして利用し halicholactone および solandelactone 類の立体選択的な全合成経路を達成したもので、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)の学位として価値あるものと認めた。