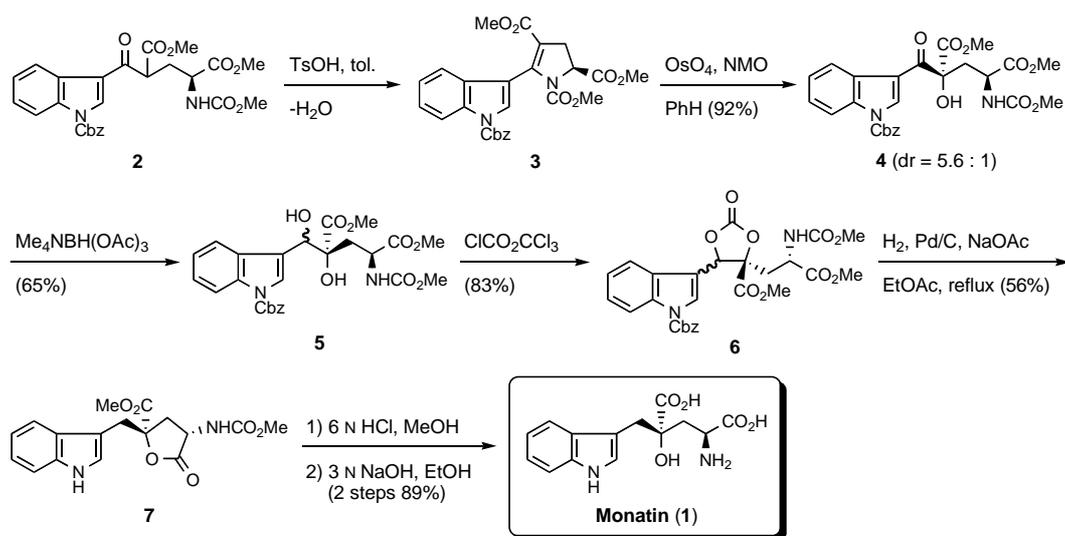


論文審査の結果の要旨

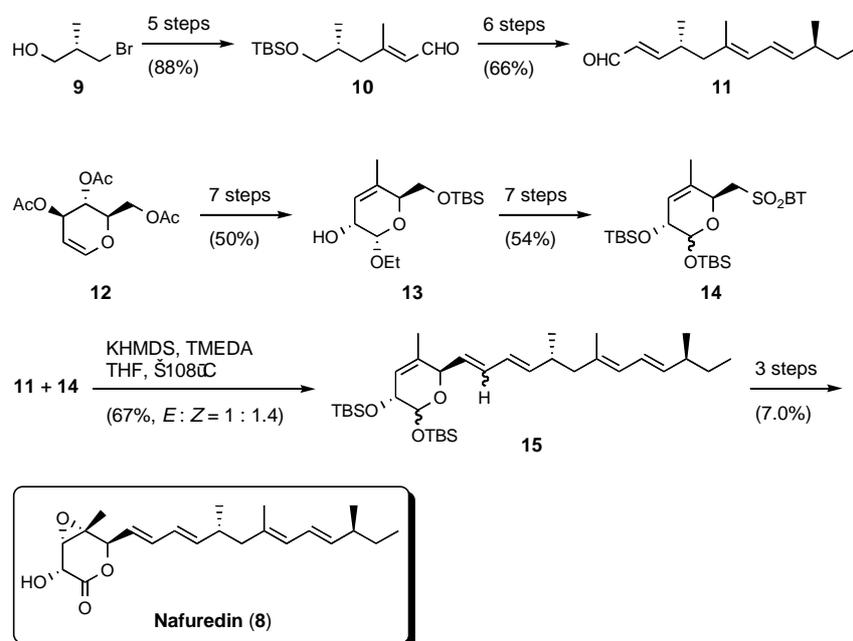
申請者氏名 石橋 尚樹

天然には有用な生物活性を有する天然有機化合物が数多く存在し、有機合成化学者にとって魅力的な標的化合物となっている。本研究ではその中でも複素環を有するものに着目し、「有用な生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究」を行っている。本論文では第一章でインドール環を有する甘味物質 Monatin の合成研究について、第二章でエポキシラクトン環を有する NFRD 阻害物質 Nafuredin の合成研究について論じている。

第一章では、甘味物質 Monatin (1) の合成を行っている。南アフリカに自生する低木より単離された本化合物は、ショ糖の 800 倍～1400 倍もの甘味を有すると報告されており、甘味料としての実用化が期待されている。本化合物が有する強力な甘味作用に着目し、これまでの合成法に比べ、簡便で効率的な合成法を開発することを目的に 1 の合成を行った。L-グルタミン酸保護体のジアニオンとインドール-3-カルボン酸塩化物のカップリングにより得られるβ-ケトエステル 2 を酸触媒により脱水環化し、ジヒドロピロール 3 へと導いた。この化合物に対し、四酸化オスmiumを用いて酸化を行うことにより高収率、高立体選択的にヒドロキシケトン 4 を得ることができた。ケトン部位のメチレンへの還元条件を種々検討した結果、ケトンを一歩アルコールへと還元しジオール 5 とした後、環状カルボナート 6 に変換し、還流条件下、加水素分解を行うことによりラクトン 7 へと導くことができた。最後に脱保護とイオン交換樹脂による精製を経て Monatin (1) をアンモニウム塩として得ることができた。総収率は L-グルタミン酸から 10 工程で 12%であった。



第二章ではNFRD阻害物質Nafuredin (8) の合成を行っている。黒麹カビの培養液より単離された本化合物は寄生線虫*Ascaris suum*の電子伝達系NFRDに対しIC₅₀ 12 nMという強力な阻害活性を有している。羊に対する経口投与により副作用を伴わずに寄生虫を駆除できると報告されており選択的な抗寄生虫剤として期待されている。また本化合物が有する単環性のβ,γ-エポキシ-δ-ラクトン構造は他に例がないことから、構造、活性の両面から興味を持ち、効率的な合成法を確立することを目的として合成を行った。右側鎖部分と左側6員環部分とをJuliaカップリングにより結合させる収束的な合成法を考案した。市販の光学活性アルコール9を出発原料に用いて、右側鎖部分に相当する不飽和アルデヒド11を合成した。また市販のトリアセチル-D-グルカールを左側6員環部分に相当するスルホン14へと導いた。得られたアルデヒド11およびスルホン14のJuliaカップリングにより、カップリング体15を幾何異性体混合物として得た。15から3行程を経てNafuredin (8)の全合成に成功した。総収率は12から18行程で1.0%であった。



以上、本論文は「有用な生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究」について論じており、実用化の期待される化合物の効率的な合成法を確立するとともに、その過程で他の天然有機化合物の合成にも応用可能な新規合成手法の開発にも成功していることから、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。