

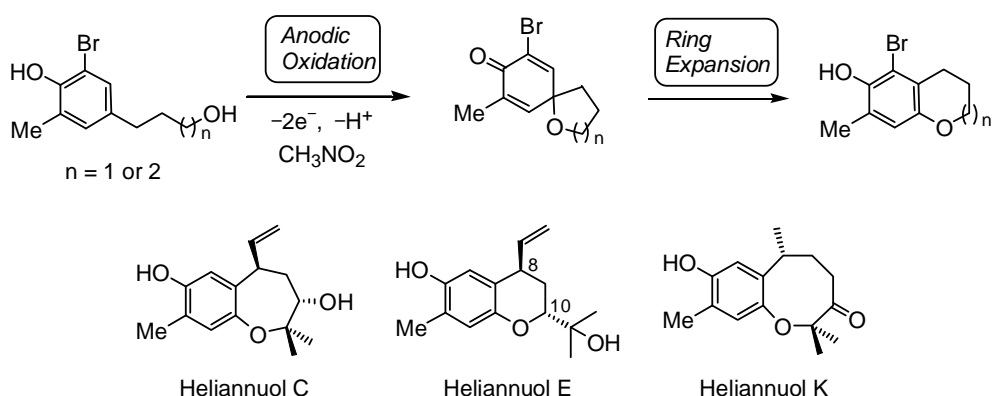
論文審査の結果の要旨

土居 史尚

申請者氏名

21 世紀において最も注目される技術として医療技術や環境技術があげられる。有機合成の手法は多分野で必須の技術となったが、「モノづくり」の視点から医療、環境問題においても重要な役割を担っている。今後の有機合成は豊かな生活に貢献するとともに、手法や効率面などの点で環境への配慮も必要となる。本論文は医療、環境問題を視野に入れた生物活性天然有機化合物の合成研究に関して論じたものであり、二部より構成されている。

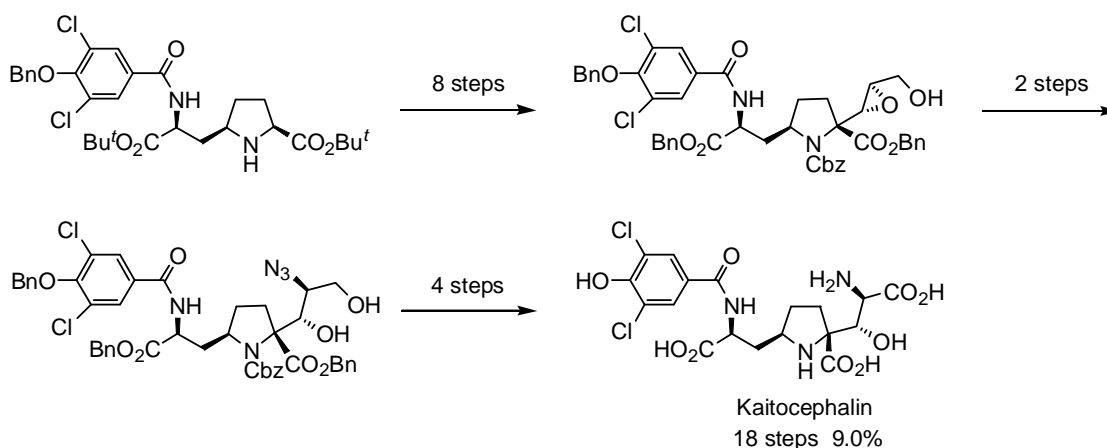
第一部では、環境調和型の電極反応を鍵反応として **Heliannuol** 類の合成研究を行っている。環境問題が深刻化する近年、化学における合成的手法も環境調和型の手法を開発する動きが活発である。そのような中、廃棄物を出さず、重金属試薬と同様の反応を行える長所を持つ電極反応は、グリーンケミストリーの観点から近年注目されつつある。また操作の簡便さや、安全性、さらに経済性の高さなども評価されている。ところがこれらの優れた長所があるにも関わらず、化学選択性の低さやスケールアップが困難であるなどの欠点により、電極反応の実用化の試みはほとんどされていない。そこで本研究では、陽極酸化反応によるスピロジエノン構築および環拡大の転位反応を鍵反応とし、天然物合成へ適用した。検討の結果、陽極酸化にニトロメタンを用いることで、良好な収率でスピロジエノン化のスケールアップに成功した。本条件を用いることで6, 7, 8員環骨格を有する **Heliannuol C, E, K** の全合成を達成することができた。また、これにより **heliannuol E** の立体化学は従来の報告とは異なり、**8*R*,10*R***であると構造訂正を行うに至った。本研究は電極反応が実用可能であり、有機合成の一手法となりうることを示しており、グリーンケミストリーの発展に貢献できる結果となった。



第二部では神経保護活性を有する **Kaitocephalin** の合成研究を行っている。**Kaitocephalin** は 1997 年に糸状菌 *Eupenicillium shearii* PF1191 から単離された化合物であり、グルタミン酸が惹き起こす神経細胞への興奮毒性に対する強力なアンタゴニスト作

用から、神経保護薬のリード化合物として期待される。魅力的な活性を有するものの、現在天然からは得られなくなったため、詳細な生物試験は行われていない。そのため有機合成法による供給が求められ、これまでに 3 例の全合成が報告されている。しかしいずれも効率的な合成法ではなく、大量合成には適していない。これらを背景に本研究ではグラムスケールの合成が可能となる、効率的な合成法の確立を目的とし合成研究を行った。既知の (*S*)-アシルグリシン保護体を出発原料とし、オレフィンメタセシスによるホモカップリング、続く Wacker 酸化により擬似対称ケトンへと導いた。これを接触水素化し、還元的アミノ化を行った後、一級アミンの選択的なアシル化によりピロリジンを得ることができた。わずか 4 工程で Kaitocephalin の中央から左側部分を効率的に構築できている。

続いて右側骨格の構築を行った。ピロリジンに対し、アリル基の導入とエポキシ化を立体選択的に行い、望む立体化学を有するエポキシアルコールへと変換した。これに対しアジド化を行い、天然物 2 位に相当する位置に窒素官能基を導入し、官能基変換および脱保護を経て Kaitocephalin の全合成を達成した。18 工程総収率 9% と他の合成例よりも効率的な合成法を確立することに成功した。



以上本論文は、「新規なアプローチによる複素環化合物の合成研究」を基盤として、電極反応の天然物合成への応用と、神経保護活性を有する Kaitocephalin の効率的な合成に関する研究をまとめたものであり、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。