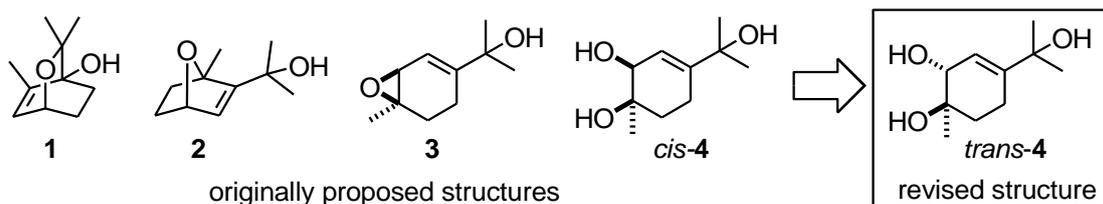


審査の結果の要旨

氏名 小西 俊介

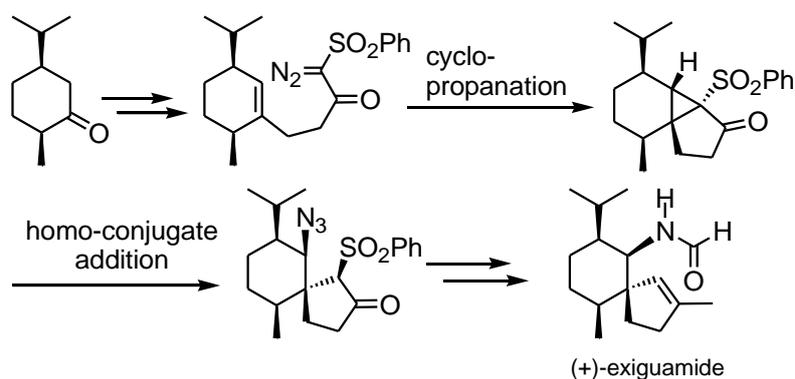
本論文は、*p*-メントン骨格を有する天然テルペン化合物の合成化学的研究に関する成果をまとめたものであり、序論、本論（第一部および第二部）、総括から構成されている。生物活性天然有機化合物を化学合成する意義は、①天然には微量しか存在しない成分の大量供給、②合成過程での有用な化学反応の発見や新規合成法の創出、③対象化合物の構造の同定などであるが、研究対象となる生物活性天然物の多くは不斉中心を持つ光学活性化合物であるため、合成標的分子の立体構造を適切に制御することが肝要である。中でも、主として植物や微生物によって生合成される二次代謝産物に含まれるテルペン化合物と総称される一連の化合物群は、生合成に由来する規則的な構造を有しているものの、様々な代謝・変換を経ることによって構造多様性に富んだ天然有機化合物群を形成している。本論文では *p*-メントン骨格を含むモノテルペン及びセスキテルペンに関する合成化学的研究について述べている。

序論では、有機合成的手法による天然物の構造決定の意義、活性・機能の評価への貢献などが概説されている。その後、第一部第一章では、台湾ハッカ(*Mentha haplocalyx*)から単離された *o*-メントン骨格を有するモノテルペンアルコール(**1**)の合成が行われたが、合成した化合物 **1** の NMR データが文献記載のものとは一致しなかったため、提唱構造 **1** の誤りが確認された。次に、天然物の真の構造を明らかにすべく文献データの再解析と詳細な文献調査が行われ、ウスバサイシン(*Asiasarum sieboldii*)、ショウガ科植物(*Curcuma comosa*)及びカンラン科植物(*Protium heptaphyllum*)からそれぞれ単離された天然物の NMR データが台湾ハッカ由来のものとは一致することが突き止められたが、それぞれに対して提唱された構造は **2**、**3** 及び *cis*-**4** であった。これら全ての提唱構造の合成に成功した結果、いずれの構造も間違っており、真の構造は *trans*-**4** であると推定されるに至った。最終的には、*trans*-**4** を合成することによって、4種の植物から単離されたモノテルペンアルコールの真の構造が *trans*-**4** であることが確認された。



第一部第二章では、*trans*-4 の両鏡像体合成が行われた。この際、鍵反応として用いられたシヤープレス不斉ジヒドロキシ化反応において、エナンチオ面選択性の予期せぬ一般則からの逸脱が観測されているが、この予期せぬ事態は合成した光学活性な *trans*-4 を絶対立体配置既知の化合物に変換することによって解決された。*trans*-4 の両鏡像体合成の完了をもって、4 種の植物より単離されたモノテルペンアルコールの合成化学的研究は完結した。

第二部では、奄美大島近海に生息する海綿(*Geodia exigua*)より単離されたセスキテルペン化合物エキシグアミドの合成研究が行われた。エキシグアミドはウニ受精卵の 8 細胞から 16 細胞への不等分裂を阻害する活性を有しており、その作用メカニズム解明のための試料供給が望まれていた。光学活性原料 *cis*-カルボメントンを α -ジアゾ- β -ケトスルホンへと変換した後、カルベン付加によるシクロプロパン化とアジドの立体選択的ホモ共役付加反応によって、エキシグアミドの基本骨格が構築された。得られた合成中間体に対してさらなる官能基変換を施すことによって、(+)-エキシグアミドの世界初の合成が達成された。また、同様の方法により、(-)-エキシグアミドの合成も完了している。合成サンプルを用いた生物活性試験は実施されているが、残念ながら、明確な結果は得られていない。



以上、申請者は本論文において、台湾ハッカから単離されたモノテルペンアルコールの合成研究に端を発した数種の植物由来モノテルペンアルコールにおける構造の混乱を、有機合成化学の力を駆使し最終決着へと導いた。また、海綿より単離されたウニ受精卵不等分裂阻害活性物質であるエキシグアミドを、巧みな合成戦略を採用し、世界に先駆けて合成した。前者は、天然物の構造決定における有機合成化学的手法の重要性を再認識させる成果と言える。後者は、斬新かつ独自性の高い戦略で特異な構造・骨格を構築する有機合成化学の力量を世に示したと言える。これらの研究成果は、学術上応用上寄与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。