

ふりがな のざまさと
氏名 野沢雅人
学位 博士(工学)
学位記番号 新大院博(工)第261号
学位授与の日付 平成20年3月24日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名

Synthetic Study of Furolactone-Type Clerodane Diterpenoids
(フロラクトン型クレロダンジテルペノイドの合成研究)

論文審査委員
主査 教授 萩原 久大
副査 教授 鈴木 敏夫
副査 教授 青木 俊樹
副査 教授 長谷川英悦
副査 教授 坪川 紀夫

博士論文の要旨

本論文は「Synthetic Study of Furolactone-Type Clerodane Diterpenoids」と題され、全部で4章から成っている。Wieland-Miescher ケトンを出発原料とし、3種のテルペノイド系天然有機化合物の不斉全合成に成功している。そのうち2つは、最初の全合成である。

第1章ではアミノ酸を不斉有機分子触媒とし、イオン液体中での光学活性 Wieland-Miescher ケトンのリサイクル型合成法を開発している。

第2章では、Wieland-Miescher ケトンを出発原料とし、抗菌作用を持つシクロファルン型セスキテルペノイドのエナンチオマーの全合成に成功している。

第3章では、Wieland-Miescher ケトンを出発原料とし、フロラクトン型クレロダンジテルペノイド、Methyl barbascoate の最初の不斉全合成に成功している。

第4章では、Wieland-Miescher ケトンを出発原料とし、現存する有機化合物の中で最強の幻覚作用を持つフロラクトン型クレロダンジテルペノイド、Salvinorin A の全合成に成功している。

審査結果の要旨

本論文の第1章は、天然有機化合物の重要な合成原料である光学活性 Wieland-Miescher ケトンの新しい合成手法について述べられている。従来法では、光学活性触媒として当量のアミノ酸が必要であった。しかし、高価な非天然型のアミノ酸を用いる場合コスト的な問題が残る。

また、1日に10°の割合で70°まで昇温しなければならない事も問題点の一つであった。この問題に対し、イオン液体を反応媒体として用い、アミノ酸およびイオン液体のリサイクル使用を行う事により解決を与えた。あわせて、反応の温度コントロールの短縮化にも成功した。この新しい合成方法の開発は、今後の天然物合成に寄与するものと認められる。

本論文の第2章では、光学活性 Wieland-Miescher ケトンを出発物質として、エチオピア産のクマツヅラ科植物より単離され、抗菌活性を持つ単環性セスキテルペノイドの全合成について述べている。単環性化合物合成における立体制御は難しく、従来法では不必要な異性体も副生している。本方法では、立体的に堅固な双環性化合物を固相 Baeyer-Villiger 反応により開裂し単環性化合物に導くという手法を用い、標的化合物の全合成に成功している。この手法は、単環性化合物合成の立体制御という点で興味深い。

本論文の第3章では、光学活性 Wieland-Miescher ケトンを出発物質として、モハベ砂漠に植生するクロトン属の植物より単離されたフロラクトン型クレロダンジテルペノイド、Methyl Barbascoate の最初の全合成に成功している。5つの不斉中心の制御、フラン、ラクトンおよび α, β -不飽和エステル構造の導入法とそのタイミングなどが合成上の主たる問題点であったが、これらを見事に克服し、標的化合物の全合成に成功している。過去に合成例のないフロラクトン系化合物の最初の全合成として高く評価出来る。

本論文の第4章では、メキシコ産サルビアより単離構造決定されたフロラクトン型クレロダンジテルペノイド、Salvinorin A の全合成に成功している。この化合物は極めて強い幻覚活性を持ち、 κ -オピオイド受容体とのみ特異的に結合するため、アルツハイマー病などの中枢神経系の疾病のリード化合物として強い関心が持たれている。それにも拘らず、7つの不斉中心、酸あるいは塩基により容易に異性化する8位の立体化学などのため、合成研究例は世界的に極めて限られていた。第3章で得られた知見をもとに、光学活性 Wieland-Miescher ケトンを出発物質として、各種官能基を順序立てて導入する事に成功している。異性化し易い8位の立体化学に関しては、実験条件をたくみに工夫する事により解決している。最初の合成はハーバード大のグループに半年ほど先を越されてしまったものの、独自の全合成であり工程数も7割以上短い特徴を持っている。世界的に注目を集めている生理活性天然有機化合物の全合成であり、高く評価される。

本論文は英文で書かれており、また国際学会でのプレゼンテーション能力も充分である。研究者として今後その成果を世界に向けて発信する申請者の英語能力は充分と認められる。

以上のように、生理活性天然有機化合物の新しい全合成に成功した本論文は、博士(工学)の博士論文として満足すべきものであると認定した。