

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲 第 号
------	--------

氏 名 中嶋 大輔

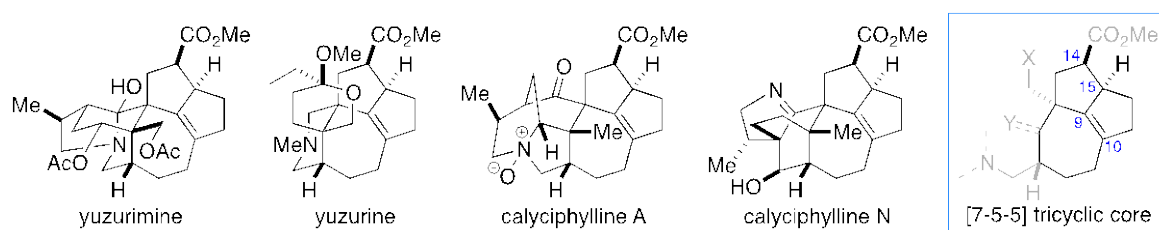
論文題目 ダフニフィラムアルカロイドの合成研究

論文審査担当者

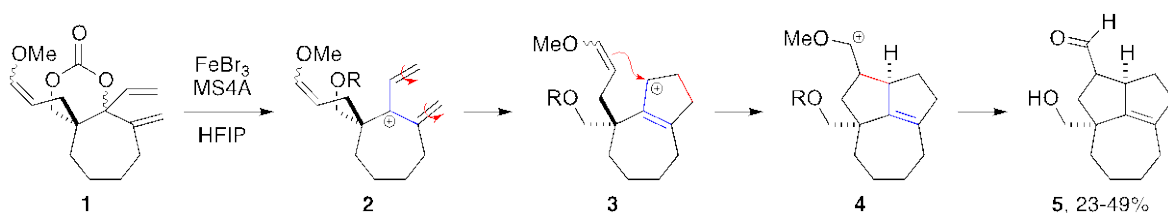
主査	名古屋大学教授	横島 聡
委員	名古屋大学教授	山本 芳彦
委員	名古屋大学教授	布施 新一郎
委員	名古屋大学准教授	澁谷 正俊
委員	名古屋大学助教	榎窪 成祥

論文審査の結果の要旨

ダフニフィラムアルカロイドはユズリハ属 (*Daphniphyllum*) の植物から単離されたアルカロイドの総称である。その中には一つの7員環に対し二つの5員環が縮環した[7-5-5]三環性骨格を有した化合物群が存在し、これらに対する合成研究は盛んに行われてきた。しかしながら、14位炭素に不斉点を有し、9位炭素-10位炭素間に非共役二重結合をもつ[7-5-5]三環性骨格を有した化合物群に着目すると、yuzurimine などの化合物が数多く存在する一方で、現在までに合成された化合物はその一部のみである。中嶋大輔君は、yuzurimine を含む様々な化合物の合成へと展開可能な三環性骨格の実用的な構築法を確立すべく研究を行い、以下に記す知見を得た。

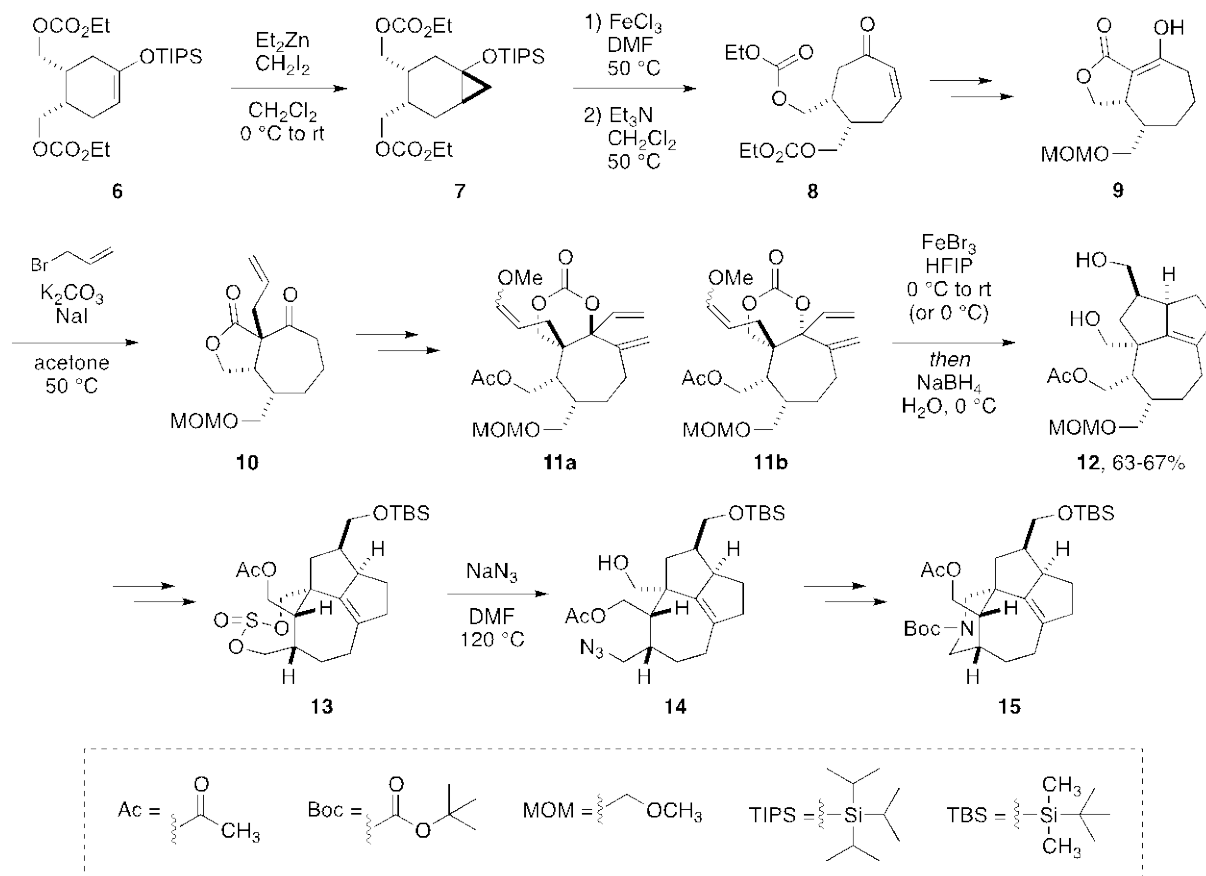


ペンタジエニルカチオンの電子環状反応と、その結果得られるシクロペンテニルカチオンに対する分子内付加反応を連続的に用いることで、9位炭素-10位炭素間に非共役二重結合をもつ[7-5-5]三環性骨格を構築することを計画し、まず置換基をもたない単純化した化合物を用いた検討をおこなった。その結果、ペンタジエニルカチオンの前駆体として環状炭酸エステル **1** を用い、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) 中、臭化鉄(III)を作用させることで、所望の[7-5-5]三環性骨格を有する化合物 **5** を得ることに成功した。また環状炭酸エステルの4種類の立体異性体間の反応性の違いについても明らかとした。



続いて、ダフニフィラムアルカロイドの合成へと向けて、必要な置換基を有する基質の合成を行った。Diels-Alder 反応により構築したシクロヘキセン環の7員環への環拡大反応 (**6**→**8**)、ケトエステルに対する立体選択的なアルキル化による第四級炭素の構築 (**9**→**10**) を含む工程を経て、環状炭酸エステル **11a** および **11b** を合成した。それぞれの化合物を HFIP 中、臭化鉄(III)で処理したところ所望の鍵反応が進行し、水素化ホウ素ナトリウムによる系中でのアルデヒドの還元の後、アルコール **12** を良好な収率で得た。置換基を有さない環状炭酸エステル **1** を用いた際と比較して、特に異性体 **11b** の反応性が大きく向上していたが、骨格の詳細な配座解析を行うことで、環状炭酸エステルの縮環様式 (*cis* または *trans*) および骨格上の置換基に起因する配

座の違いが、反応性の差を生じているとの結論を得た。さらに得られた化合物 **12** から、環状亜硫酸エステル **13** に対するアジ化ナトリウムの置換反応による窒素原子の導入 (**13**→**14**) を経て、ピペリジン環の構築に成功した。



以上のように中嶋大輔君は、ダフニフィラムアルカロイドの合成研究を行い、これまでに限られた例しか報告されていなかった 9 位炭素-10 位炭素間に非共役二重結合をもつ [7-5-5] 三環性骨格の構築法を確立し、さらなる環構築 (ピペリジン環) にも成功した。複数の環構造が密集する多環式化合物は医薬品開発において求められる分子であり、本成果はダフニフィラムアルカロイドの合成法確立を含め、創薬科学研究に大きく寄与するものである。従って、博士 (創薬科学) の学位を授与するに値するものと認めた。