

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 中島 長安

論文題目 Ecteinascidin 743 の合成研究

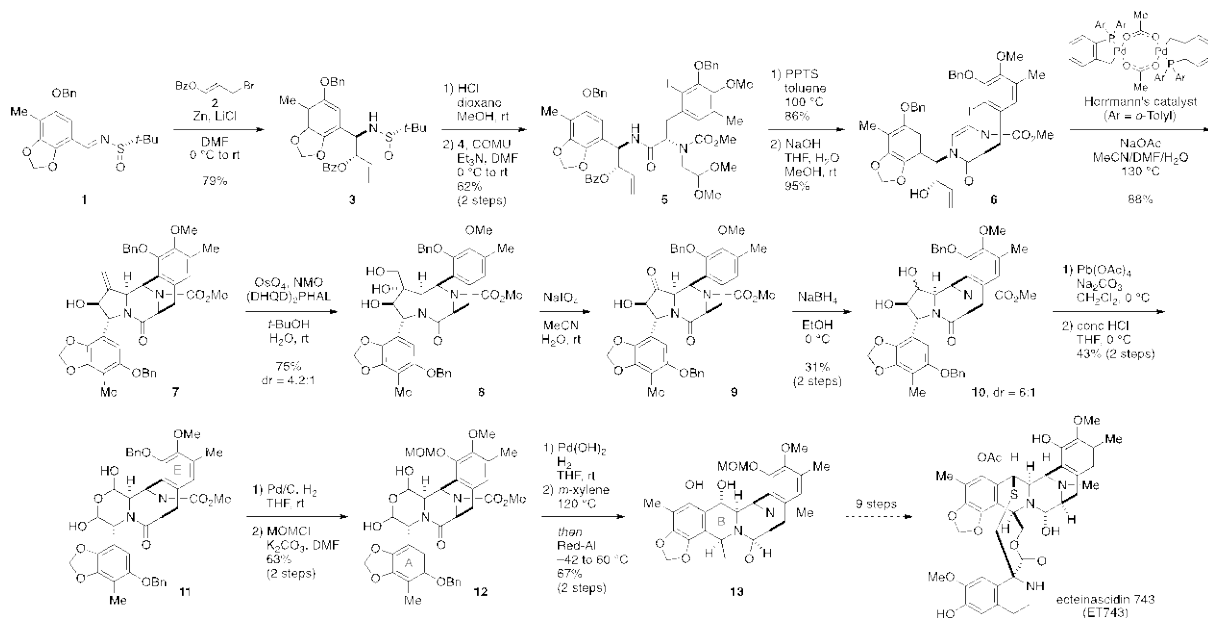
論文審査担当者

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	兒玉 哲也
委員	名古屋大学助教	榎窪 成祥

論文審査の結果の要旨

エクテナサイジン 743(ET743)はカリブ海原産のホヤより単離された天然物であり、がん細胞をアポトーシスへ導く作用を有するため抗ガン剤として利用されている。ET743 は、2つの芳香環と6つの不斉中心を含む3つの含窒素ヘテロ環が連なった5環性骨格および、スピロ結合したテトラヒドロイソキノリン骨格と硫黄原子を含む10員環ラク톤を含む構造を有しており、ET743 の合成研究を通して、これまでも様々な反応の有用性の拡大や、その特異な構造から生まれる未知の反応性の発見などをもたらしてきた。中島長安君は、ET743 の新規合成経路の開発を目的としてその合成研究を行い、以下に記す知見を得た。

イミン **1** とベンゾイル臭化アリル **2** を用いた Barbier 反応によりジアステレオ選択的に化合物 **3** を合成し、カルボン酸ユニットとの縮合、エナミドの形成を経て化合物 **6** へと導いた。Hermann 触媒を用いた分子内カスケード Heck 反応は良好な収率で進行し、化合物 **7** を与えた。二重結合部位をジアステレオ選択的にジヒドロキシ化した後、過ヨウ素酸ナトリウムで1,2-ジオール部位を酸化的に開裂しヒドロキシケトン **9** を得た。水素化ホウ素ナトリウムによるケトン部位の還元の後、1,2-ジオール部位の酸化的開裂と水和を経て化合物 **11** へと変換した。保護基の変換により化合物 **12** へと導き、A 環上のフェノールの脱保護の後、*m*-キシレン中で加熱することで B 環を構築した。さらに Red-Al による還元で化合物 **13** を得た。化合物 **13** は過去の合成経路の中間体であり、9 工程で ET743 へと変換可能である。



本合成の特徴は、分子内カスケード Heck 反応を用いることで、連続した不斉炭素を一挙に構築したことにある。一方その結果として、5員環が新たに形成されたため、その開裂が必要となったが、5員環上にヒドロキシ基を予め立体選択的に導入 (**1**→**3** の変換で導入) し、そのヒドロキシ基を足がかりとすることでその開裂を実現した。

また 5 員環の開裂の過程で炭素-炭素二重結合の酸化的開裂 (7→9) を行っているが、中間体として生成する化合物 8 の 1, 2-ジオール部位の立体化学の制御が重要であることを明らかとし、最終的に 5 員環の開裂を行う条件を確立した。

以上のように中島長安君は、ET743 の合成に関して研究を行い、既知経路の中間体の、カスケード Heck 反応を鍵工程とした別途合成法を確立した。合成の工程数や収率の面では既存の方法に及んでいないが、官能基の立体選択的導入やそれらの変換を含め、複数の官能基が密集した分子の精密合成を進める上での有用な知見を得ている。医薬品候補化合物の構造の複雑さは増しており、中島長安君の研究成果は、新規化合物の創出を目指す創薬科学研究に資するものである。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。