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 吉永 浩平

論 文 題 目 プレミルシナンジテルペンの合成研究

論文審查担当者

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 棋窪 成祥

別紙1-2 論文審査の結果の要旨

プレミルシナンジテルペンはトウダイグサ科の植物から単離される代表的な天然有機化合物である。抗ウイルス活性、神経保護作用、カリウムチャネルの阻害活性などの生物活性を示すプレミルシナンジテルペンが単離されており、医薬品開発の資源として魅力的でありながら、プレミルシナンジテルペンの合成研究の報告は限られている。様々な酸化段階や置換基をもつ化合物群を自在に合成可能な状態には至っていない。吉永浩平君は、プレミルシナンジテルペンの合成経路の確立を目的として研究を行い、以下に記す知見を得た。

プレミルシナンジテルペンの骨格を形成する 5 員環ユニットは、CBS 還元による光学分割 $(1\rightarrow 2)$ 、ヒドロホウ素化による立体化学の制御 $(3\rightarrow 4)$ 、ケトンに対するビニル Grignard 試薬の立体選択的な付加 $(5\rightarrow 6)$ を含む工程を経て合成した。シクロプロパン環の縮環した 6 員環ユニットは、(+) -3-carene を原料として用い 5 工程にて合成した。続いて、有機銅反応剤の 1,4-付加 $(8\rightarrow 9)$ 、生じたエノラートのアルドール反応 $(9+7\rightarrow 10)$ を行い、これら合成したユニットの連結を立体選択的に行った。得られた化合物 10 に含まれる 2 つの炭素 - 炭素二重結合の閉環メタセシスにより 7 員環の構築を試みたが、反応は進行しなかった。

反応点近傍の立体障害が、閉環メタセシスが進行しなかった原因と考え、それを克服することを目的にリレーメタセシスの検討を行うべく、別途化合物 12 を合成し、リレー閉環メタセシスを試みたが、二重結合の異性化、または二量化が観察されるもの

の、目的とする閉環体(化合物11)を得ることはできなかった。

基質の反応性の変化を期待し、化合物 12 の β -ヒドロキシケトン部位を、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、ベンジリデンアセタール 13 へと導いた。化合物 13 のリレー閉環メタセシスは、ルテニウム錯体 14 を用いることで進行し、目的とする化合物 15 を 42%の収率で得た。一方、化合物 12 をトリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウムによる還元に続くベンジリデンアセタールへの変換を行い、得られた化合物 18 (化合物 13 の立体異性体) のリレー閉環メタセシスを試みたところ、同条件にて 93%の収率で目的とする化合物 19 を得た。 1 H-NMR の結合定数および NOE を用いることで化合物 13 と化合物 18 の立体配座を決定し、その反応性の差の原因についても議論した。

以上のように吉永浩平君は、プレミルシナンジテルペンの合成研究を行い、基質の立体化学を制御することでリレー閉環メタセシスを効率的に行い、 [5-7-6-3]四環性骨格の構築に成功した。これらの成果は、様々な生物活性を示すことが報告されているプレミルシナンジテルペンの合成法開発に対し重要な知見を与え、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。