

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 北 林 祐 介

論 文 題 目 Lepistine および Yuzurimine 類 の
合 成 研 究

論文審査担当者

主 査	名古屋大学准教授	横 島	聡
委 員	名古屋大学特任教授	福 山	透
委 員	名古屋大学教授	北 村	雅 人
委 員	名古屋大学教授	山 本	芳 彦
委 員	名古屋大学准教授	兒 玉	哲 也

論文審査の結果の要旨

北林祐介君は、本学大学院博士課程において、特異な構造を有する天然有機化合物として *lepistine* および *yuzurimine* 類を選択し、その合成研究を行った。

Lepistine は 1975 年に、ニュージーランドに生息するキノコ *Clitocybe fasciculata* から単離・構造決定されたアルカロイドである。高度に縮環した三環性骨格の中に三つのヘテロ原子が含まれており、そのうち二つの窒素原子はアミナル構造を形成している。類縁の天然物は知られておらず、これまで合成研究すら報告されていなかった本天然物に着目し、北林君はその全合成を行った。以下にその概略を示す (図 1)。

(S)-グリシドール (1) を原料として用いて、三段階の変換にて 2 へと誘導した。続いて、別途調製したアリルアルコール 3 と光延反応により連結し、鎖状化合物 4 とした。そして、二つ目の窒素原子の導入を再び光延反応を用いて行った後に、Alloc 基を除去することで、エポキシドを有するノシルアミド (Ns アミド) 5 を合成した。得られた 5 を、塩基存在下、含水アセトニトリル中で加熱したところ、分子内でエポキシドの開環反応が進行し、含窒素 10 員環化合物 6 を得ることに成功した。続いて、二重結合の酸化的開裂を行い、ヘミアセタール 7 とした後に、位置選択的な脱水反応を行うことで、8 を高収率にて合成した。そして、ノシル基 (Ns 基) を除去することで天然物に特徴的なアミナル構造を構築し、最後にアセチル化を行うことで *lepistine* (9) へと導いた。

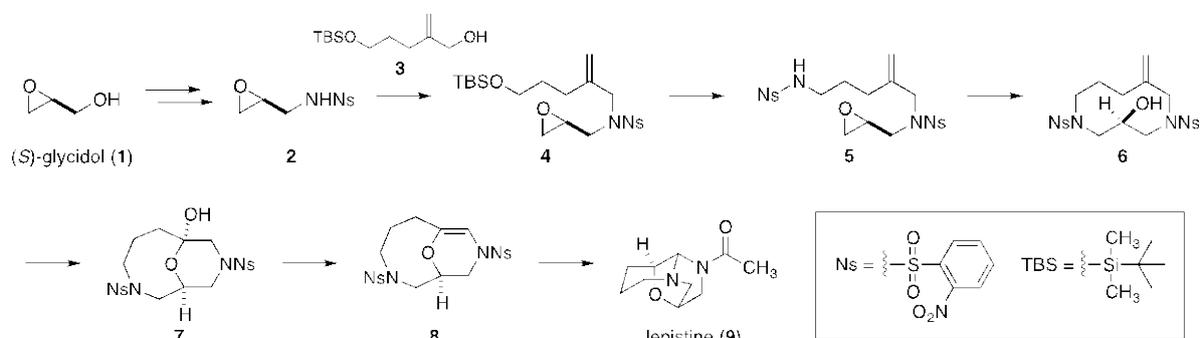


図 1 *lepistine* の全合成

Yuzurimine (10) は 1966 年に、ユズリハ (*Daphniphyllum macropodum*) から単離・構造決定がなされた天然物である。これまで複数の *yuzurimine* 類の合成研究が報告されているが、その全合成は達成されておらず、部分構造の構築に止まっている。今回北林君は、*yuzurimine* の合成研究を行い、天然物が有する DEF 環の構築を達成した。以下に概略を示す (図 2)。

数工程にて調製したエステル 11 に対して Ireland-Claisen 転位反応を行うことでカルボン酸 12 を高立体選択的に合成した。閉環メタセシス反応による E 環の構築の後、酸化段階の調整を経て得たアルデヒド 13 に対してルイス酸を作用させることでカルボニル-エン反応を行い、立体選択的に F 環を構築した (13→14)。続いて、側鎖の導

入および二重結合部位の酸化的開裂を経て **15** へと変換したのち、適切な方法にて塩基で処理することで脱離反応を行い、9,10 位四置換二重結合を有する **16** を合成した。Meyer-Schuster 転位反応による炭素鎖の導入を経て **17** としたのち、メチルリチウムを作用させることで 2,3-Wittig 転位反応を行い、8 位第四級炭素を高立体選択的に構築することに成功した (**17**→**18**)。水酸基の保護・脱保護、Wittig 反応を経る増炭を行いジエン **19** を合成し、閉環メタセシス反応に付すことで D 環の構築に成功した (**19**→**20**)。さらに D 環上の二置換二重結合に対する 1,3-双極子環化付加反応を用いて、その立体選択性には改善の余地があるものの、5 位アミノメチル基の導入にも成功した。本合成研究において、yuzurimine 類に特徴的な 14 位 15 位連続不斉中心、9 位 10 位四置換二重結合、さらには 8 位第四級炭素を構築しつつ、yuzurimine の DEF 環を有する化合物 **21** の合成に成功した。

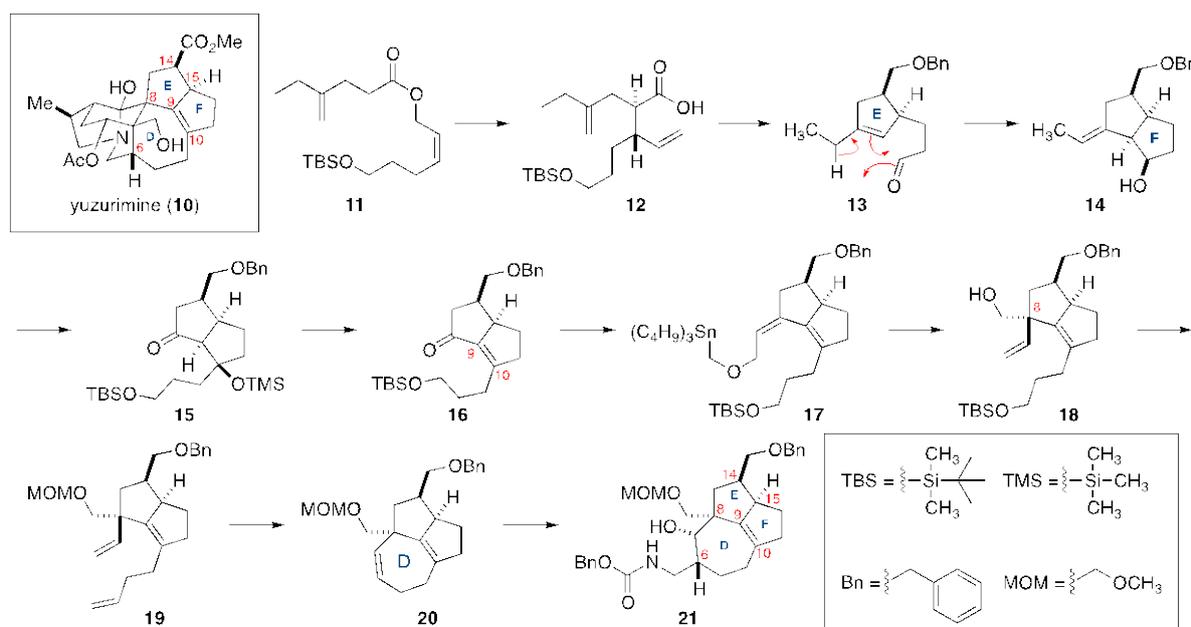


図2 yuzurimine の合成研究

昨今の医薬品開発において、 sp^3 炭素の豊富な三次元的に広がりをもつ化合物の有用性が議論されているが、その物質基盤は必ずしも盤石ではなく、十分な医薬化学的展開を可能とする合成技術の確立が求められている。北林君は、三次元的に広がりをもつ天然物である lepidine の全合成および yuzurimine の部分炭素骨格の合成研究を通して、医薬品開発に資する有機合成化学の知見を得た。この成果は創薬科学研究に寄与するところ大であると考えられる。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。