

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 山 田 諒 介

論 文 題 目 カリシフィリンA型ダフニフ
イラムアルカロイドの合成研
究

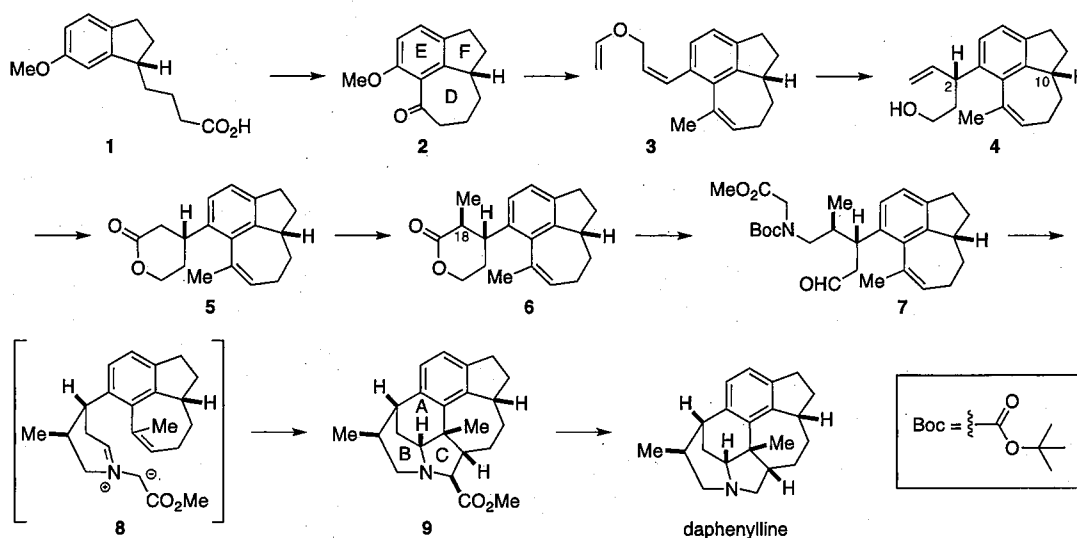
論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	横 島	聡
委 員	名古屋大学教授	北 村	雅 人
委 員	名古屋大学講師	澁 谷	正 俊
委 員	名古屋大学助教	藤 間	達 哉

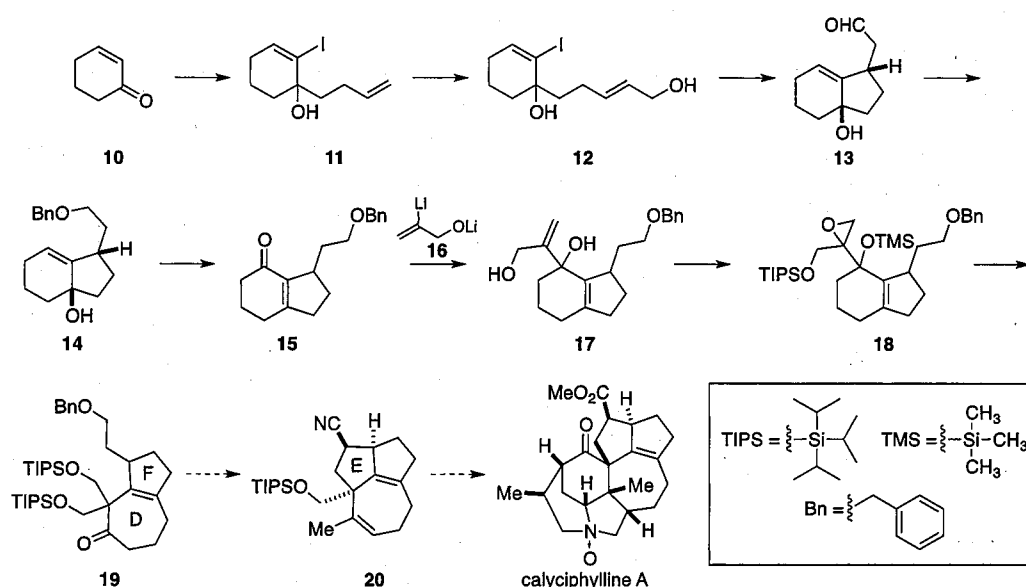
論文審査の結果の要旨

山田諒介君は、本学大学院博士課程において、カリシフィリン A 型ダフニフィラムアルカロイドの合成研究を行った。カリシフィリン A 型ダフニフィラムアルカロイドは、ユズリハ属植物より単離されるアルカロイドである。本アルカロイド群は、様々な生物活性を有することが知られており、カリシフィリン A のマウス腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性をはじめとして、抗 HIV 活性などの生物活性を有する化合物が単離されている。また、構造的特徴として多数の不斉中心を含む複雑な六環性縮環骨格を有していることがあげられる。山田君はカリシフィリン A 型ダフニフィラムアルカロイドのうち、ダフェニリンおよびカリシフィリン A を合成標的として設定し合成研究を行った。

ダフェニリンの合成：Fuらにより報告されている不斉根岸カップリングを用いることで、光学活性なカルボン酸 **1** を得た後、分子内 Friedel-Crafts 反応を行うことで、ダフェニリンの DEF 環に相当する三環性化合物を得た。メチル基およびベンゼン環状の炭素鎖の導入を経て得られる化合物 **3** をトリイソブチルアルミニウムを用いる Claisen 転位反応の条件に付したところ、立体選択的に反応が進行し、化合物 **4** を得た。生成物の末端オレフィン部位を足がかりにラクトン **5** を合成し、メチル化を行うことで、C-18 位の不斉中心を構築した。ラクトン環を足がかりとしてグリシン部位を導入し、アルデヒド **7** を合成した。**7** を加熱したところ、Boc 基の除去に続いてアゾメチンイリドが生成し、三置換二重結合部位との分子内 1,3-双極環化付加反応が進行することで、6 環性化合物 **9** が得られた。本反応にて、ダフェニリンの ABC 環を一挙に構築することができた。最後にエステル部位をニトリルへと変換し、還元的に除去することで、ダフェニリンへと導いた。



カリシフィリン A の合成研究：シクロヘキセノン (10) を原料として用いて、エノン α 位のヨウ素化、Grignard 反応剤の付加を経て 11 を得た。クロスメタセシス反応により増炭を行い、得られたアリルアルコール 12 を Heck 反応の条件に付し、アルデヒド 13 を得た。アルデヒド部位の還元およびベンジル基による保護により化合物 14 へと導き、酸化的転位反応の条件に付すことで、エノン 15 を得た。15 のカルボニル基に対してアルケニルリチウム反応剤 16 を付加させた。二置換二重結合部位選択的なエポキシ化およびヒドロキシ基の保護を経て 18 を得た。18 を Lewis 酸で処理したところ、エポキシ部位が活性化されオレフィン部位の 1,2-転位反応が進行し、化合物 19 を得た。化合物 19 は、カリシフィリン A の DF 環に相当し、四置換二重結合および第四級炭素を含む化合物である。更に E 環構築に必要な足がかりも有しており、カリシフィリン A の合成に対して、重要な中間体となるものである。



以上のように山田君は、活性・構造の両面から興味深いカリシフィリン A 型ダフニフィラムアルカロイドの合成研究を行い、類縁体を含めた化合物供給に重要な知見を得た。これら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。