

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 上田 喬介

論文題目 エステルを基質としたベン
ゼン環構築法の開発と Densanin A および B の合成
研究

論文審査担当者

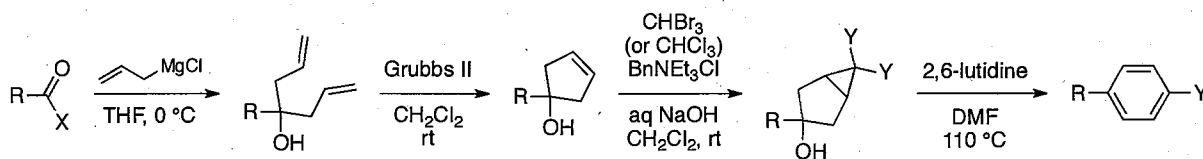
主査	名古屋大学教授	横島	聡
委員	名古屋大学教授	北村	雅人
委員	名古屋大学教授	山本	芳彦
委員	名古屋大学准教授	兒玉	哲也
委員	名古屋大学講師	澁谷	正俊

論文審査の結果の要旨

上田喬介君は、本学大学院博士課程において、低分子化合物の構造多様性拡大を指向し、(1) 微細構造の最適化手法の確立を目的とした「エステルを基質としたベンゼン環構築法の開発」および(2) 多環式骨格構築法の確立を目的とした「Densanin A および B の合成研究」に関して研究を行い、以下に記す知見を得た。

エステルを基質としたベンゼン環構築法の開発：医薬品開発において、ベンゼン環はその置換基の変換が簡便なために構造最適化の良い足がかりとなる。特にハロゲン化ベンゼンは、ハロゲン原子を足がかりとしたカップリング反応を行うことで多様な置換基の導入が可能であるために、利便性の高い部分構造である。一方で sp^3 性の高い骨格の化合物は薬物動態の観点から重要であるが、探索時における骨格の修飾による最適化は必ずしも容易ではない。このような特徴がある sp^3 炭素骨格とベンゼン環を持つ化合物の効率的な合成法を確立できれば、薬物動態的に優れた化合物の創出の一助となる。上田君は、 sp^3 炭素骨格の構築において有用な官能基であるエステルに着目し、エステルをベンゼン環へと変換する新規方法論を開発した。

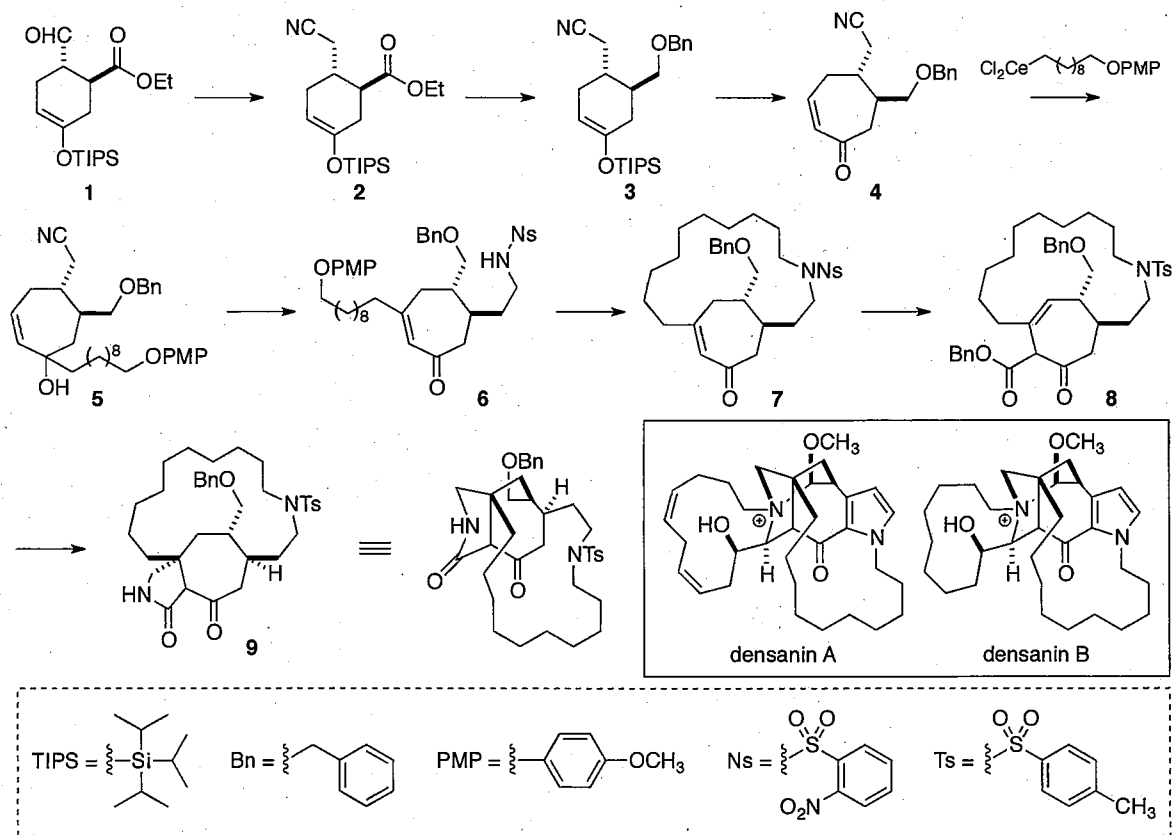
エステルおよびその類縁体に対して、アリル Grignard 試薬を作用させたのち閉環メタセシス反応を行うことで 3-シクロペンテノールを合成する。生じたオレフィン部位に対してジハロカルベンを作用させることでシクロプロパンを調製し、加熱することで電子環状反応によるシクロプロパン環の開裂と連続的な脱離反応を経る芳香環化により、*p*-ハロベンゼンが得られる。本手法は種々のエステルに対し適用が可能であり、 sp^3 炭素骨格をもつ化合物にベンゼン環を導入すること成功した。また Weinreb アミドを基質として用い、二種類の異なる Grignard 試薬を作用させることで、非対称ベンゼンの合成にも成功した。



Densanin A および B の合成研究：Densanin A および B は、韓国近海に生息する海綿より単離・構造決定されたアルカロイドである。窒素原子を二つ含む四環性骨格に二つの大員環が縮環した構造をもつ。また活性化ミクログリア細胞における一酸化窒素の産生抑制活性をもつことが報告されている。上田君は本化合物の複雑な縮環構造の構築に関して検討を行い、第四級炭素を含む複数の不斉点をもつ三環性化合物の取得に成功した。

Diels-Alder 反応を用いて連続する二つの不斉点をもつシクロヘキセン環 **1** を構築し、さらに光延反応によりシアノ基を導入した。エステル部位の選択的な還元と生じ

た水酸基の保護ののち、ジブロモシクロプロパン化を経る環拡大を行いシクロヘプテノン **4** へと導いた。得られた **4** に対して有機セリウム試薬を作用させ、大員環架橋鎖に相当する長鎖アルキル基を導入した。ニトリル部位をアミンまで還元したのち、2-ニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基の導入と第三級アリルアルコール部位の酸化的転位を行い **6** を得た。アルキル鎖末端のアルコール保護基 (PMP 基) を除去し、分子内光延反応を行うことで含窒素 17 員環を構築した。得られた **7** の Ns 基をより化学的に安定な *p*-トルエンシルホニル (Ts) 基へと変換した。シロキシジエンを経由してベンジルオキシカルボニル基をケトン α 位に導入した。得られたケトエステル **8** を、ニトロメタン溶媒中塩基を作用させることで、オレフィンの異性化とそれに続くニトロ Michael 付加反応を行い、不斉第四級炭素を含む化合物を得た。最後にニトロ基をアミノ基へと還元したところ、エステル部位に対する付加反応が進行し、 γ -ラクタム **9** を得た。本化合物は、Densanin 類の合成に向けて必要な官能基を備えた中間体である。



以上のように上田君は「エステルを基質としたベンゼン環構築法の開発」および「Densanin A および B の合成研究」に関して研究を行い、有用な知見を得た。低分子化合物の構造多様性拡大に資するこれらの成果は、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られた。