

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 塩貝 亮博

論 文 題 目 Bilobalide 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

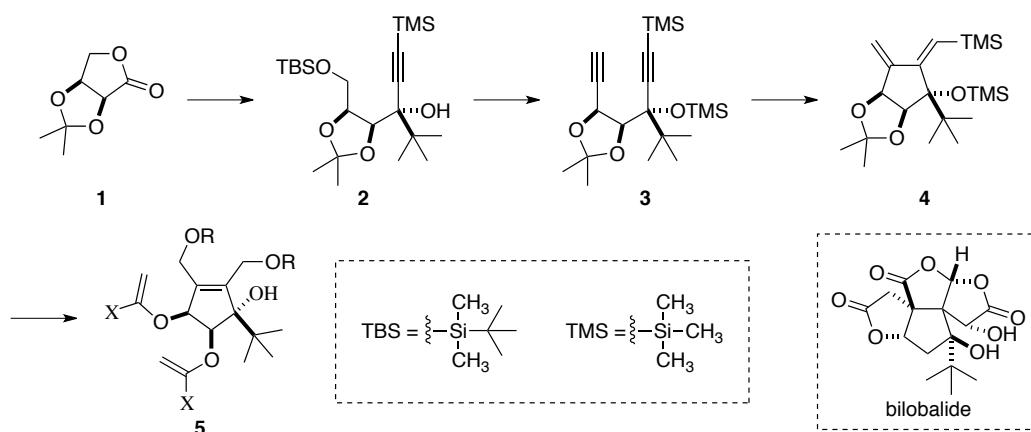
委 員 名古屋大学講師 澁谷 正俊

委 員 名古屋大学助教 西山 義剛

論文審査の結果の要旨

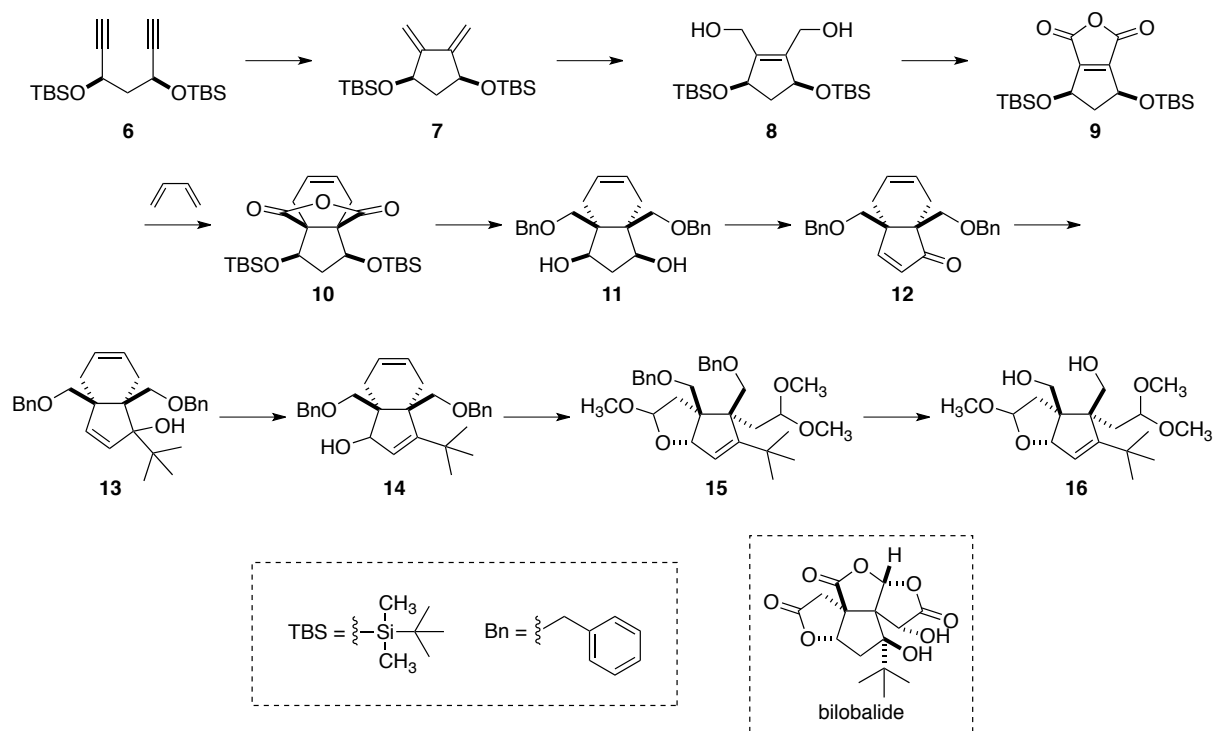
塩貝亮博君は、本学大学院博士課程において、イチョウ (*Ginkgo biloba*) の葉から単離されたセスキテルペノイドである Bilobalide の合成研究を行い、以下に記す知見を得た。

Claisen 転位反応を用いた合成戦略に関する検討：Bilobalide の構造的特徴の一つである *tert*-ブチル基に隣接した第三級アルコール部位の構築について、以下の検討を行った。ラクトン **1** に対して *tert*-ブチル基およびエチニル基を順次導入することで、立体選択的に望みの化合物 **2** を得ることに成功した。得られた化合物はジエン **3** へと変換した後、パラジウム触媒による還元的環化反応を行うことで、化合物 **4** へと導き、さらにジエン部位に対し一重項酸素を作用させることで酸素官能基の導入を行った。得られた化合物の二つのヒドロキシ基および炭素-炭素二重結合部位を足がかりとして、種々の Claisen 転位反応を用いることで、連続する第四級炭素の構築を試みたものの、シクロペンテン環上の *tert*-ブチル基の立体障害のために、所望の化合物を得るに至らなかった。



Diels-Alder 反応を用いた連続第四級炭素の構築を基盤とする合成戦略に関する検討：ジエン **6** の還元的環化反応により得られるジエン **7** に対し、一重項酸素を作用させることで、ジオール **8** を得た。カルボン酸へと酸化した後、無水酢酸で処理することで環状酸無水物 **9** へと導いた。本化合物とブタジエンとの Diels-Alder 反応は室温下円滑に進行し、連続第四級炭素を含むプロペラン型化合物 **10** を与えた。酸無水物部位の還元、およびヒドロキシ基の保護・脱保護を経て、ジオール **11** へと導いた。一方のアルコール部位の酸化、残ったもう一方のヒドロキシ基の脱離を経てエノン **12** へと変換した後、*tert*-ブチル基の導入を行った。第三級アルコール部位の立体化学は、天然物とは逆であったが、ヒドロキシ基の転位の後、六員環上の炭素-炭素二重結合の酸化的開裂により生じるアルデヒドを、メタノール中硫酸で処理することで、アリルカチオンの生成を経由した環化反応が進行し、所望の立体化学をもつ **15** を得た。本

化合物のベンジル基を除去した化合物 **16** は、Corey らによる bilobalide 合成の中間体である。



以上のように塩貝君は、bilobalide の合成に関して研究を行い、複雑に組み合わせられた環構造に、複数の官能基が配置された分子の合成および物性に関して有用な知見を得た。特に *tert*-ブチル基を合成の終盤にて導入可能であることは、これまで報告されている Bilobalide 合成とは一線を画す。Bilobalide は神経保護作用や GABA 受容体に対するモジュレーターとしての生物活性が確認されており、bilobalide を基盤とした医薬化学研究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た。