



Title	Synthetic Studies on Taxane Diterpenoids [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	花田, 良輔
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第11473号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/55718
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Ryosuke_Hanada_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 花田 良輔

審査担当者
主査 教授 及川 英秋
副査 教授 谷野 圭持
副査 教授 鈴木 孝紀
副査 教授 伊藤 肇

学位論文題名

Synthetic Studies on Taxane Diterpenoids
(タキサンジテルペノイドの合成研究)

自然界には、興味深い生物活性を示す天然有機化合物が広く存在しており、様々な生物資源が探索の対象とされている。発見される生物活性天然物の多くは複雑な分子構造を有し、それらの全合成研究が新反応開発を中心とする有機合成化学の発展を促してきた。こうした学術的背景のもと著者は、イチイ科植物に含まれ、多様な生物活性を示す天然物群であるタキサン類を合成標的とし、[6+2]型付加環化反応による8員環構築法を基盤とする独自の骨格構築法を開発した。さらに、ピシクロ炭素骨格核間位への特異な水素原子導入法を開発し、これを鍵工程とするタキサン類縁体の合成に成功している。本論文は、これらの成果を以下の3章にわたって述べたものである。

まず序章では、歪んだ橋頭位二重結合を含むA環と高度に官能基化されたB環部8員環を有するタキサン骨格の特徴を解説している。さらに、抗がん剤として著名なタキソールと、その類縁体タクシンについて従来の全合成研究について概観している。

第1章では、独自の[6+2]型付加環化反応による8員環構築法を鍵とするタキサン骨格構築法を開発を述べている。まず、新たに合成した四級炭素を含むアセチレンジコバルト錯体と6員環エノールシリルエーテルの付加環化反応により、タキサン骨格のBC環部に相当する化合物を立体選択的に得ている。次いで、コバルト錯体のオレフィンへの変換とアルカンニトリル側鎖の立体選択的導入を経てエポキシニトリルに導いた後、塩基性条件下での分子内環化反応に付してA環部6員環を構築した。さらに、Chugaev法により橋頭位に二重結合を導入後、シアノエポキシドに導いてLDBBを作用させることにより、シアノ基の還元的除去とエポキシドの開環を一挙に行い、歪んだ橋頭位二重結合を有するタキサンABC環モデル化合物の合成に成功している。

第2章では、第1章の知見に基づいて、心筋のCa²⁺受容体阻害活性を示すタキサンジテルペノイドTaxine Bの全合成研究を展開している。そのC環部には核間位メチル基とアリルアルコール部位が含まれることから、置換基を導入した6員環エノールシリルエーテルの[6+2]型付加環化反応を検討し、1,4-ジエン部を有する基質から目的の環化体が良好な収率で得られることを見出した。さらに、位置選択的プロモアミノ化とN-アミノ化およびジアゼンの転位反応を経由する新しい水素原子導入法を開発し、トランス縮環したBC環セグメントを立体選択的に得ている。続いて、第1章で開

発した手法を踏襲して A 環部を構築し、Taxine B の基本骨格を有するタキサン誘導体を立体選択的合成に成功している。

これを要するに著者は、タキサン類に共通して含まれる歪んだ二重結合を含む三環性骨格を効率的に構築する新手法を開発した。すなわち、アセチレンジコバルト錯体の [6+2] 型付加環化反応による B 環部構築と、エポキシニトリルの分子内環化反応による A 環構築を経て、タキサン誘導体の合成に成功している。これらの成果は、タキサン類に留まらず、多環性骨格を有する天然物の全合成に新たな方法論を提供するものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (理学) の学位を授与される資格あるものと認める。