HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	免疫抑制物質ブラシリカルジンAおよびCの全合成研究［全文の要約］
Author(s)	羽成, 泰貴
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第11849号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59265
Type	doctoral thesis
File Information	Taiki_Hanari_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏　名　　羽 成　　泰 貴

学 位 論 文 題 名

免疫抑制物質ブラシリカルジン A および C の全合成研究

ブラシリカルジン類は小林らによって病原性放線菌 *Nocardia brasiliensis* IFM-0406 株から単離された化合物群であり、強力な免疫抑制作用および抗腫瘍活性を示す。特に免疫抑制作用においては中性アミノ酸トランスポーターである System L の阻害という新規作用機序による活性発現であることが明らかになっている。本化合物群の構造上の特徴として、ラブダン型の環状ジテルペンとしては非常に珍しい B 環部が舟形配座をとるアンチ–シン–アンチ–ペルヒドロフェナントレン骨格に、アミノ酸側鎖と二糖または単糖が結合した前例のないハイブリッド型の構造であることがあげられる。ブラシリカルジン類の全合成は未だに達成されていないが、2003 年に Danishefsky らは ABC 環部の合成研究を、2011 年には Jung らが二糖ユニットの合成研究を報告している。今回著者は、α-シアノエノンとシリルオキシジエンとの Diels–Alder 反応と続く還元的メチル化によるアンチ–シン–アンチ–ペルヒドロフェナントレン骨格の構築を鍵工程とするブラシリカルジン類の合成研究を目指し、検討を行った。

文献既知の光学活性な Wieland–Miesher ケトン類縁体から調製したα-シアノエノンとシリルオキシジエンとの Diels-Alder 反応により単一の異性体として付加環化体を得た後、リチウムナフタレニドとヨウ化メチルを用いる還元的メチル化を行うことで望みとするアンチ–シン–アンチ–ペルヒドロフェナントレン骨格を持つ三環性ケトンを得た。C 環部の官能基変換を行いアリルアルコールとした後に Johnson–Claisen 転位により C14 位に側鎖を導入し、続いてキラルなイミノグリシンを用いたアルドール反応によりアンチ-β-ヒドロキシ-α-アミノエステルを単一の異性体として得た。続くアミノ基の保護と C16 位水酸基のメチル化を経てブラシリカルジン類のアグリコン部を合成した。

続いて Jung らにより報告されている二糖のトリクロロアセトイミダートを糖供与体とするグリコシル化を行ったところ、完璧な立体選択性で反応が進行し望みとするグリコシドを得ることができた。得られたグリコシドの保護基の除去を行うことでブラシリカルジン A の初の全合成を達成した。また、同様の方法によるブラシリカルジン C の全合成も同時に達成している。