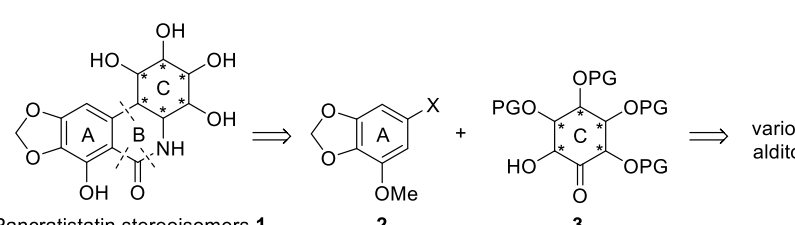
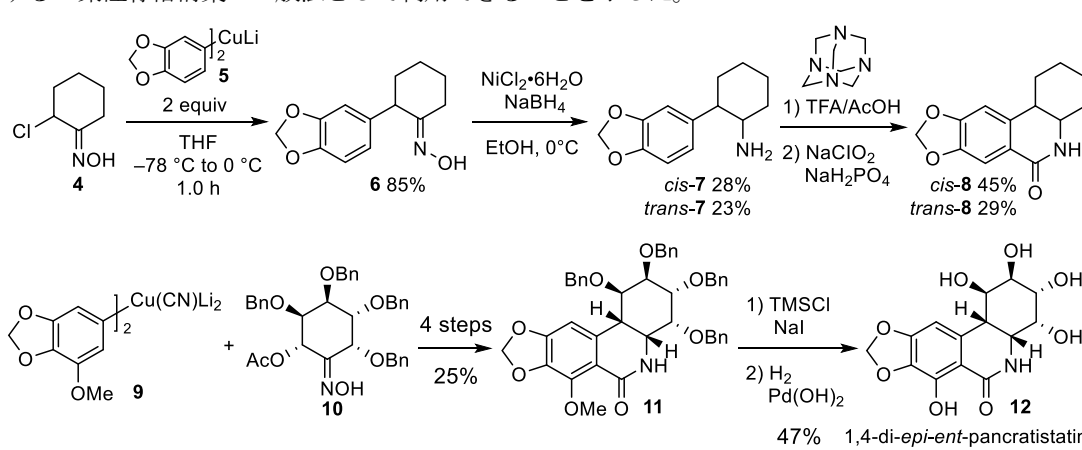


報告 番号	甲 創 第 85 号	氏 名	孫 春 朝
学位論文題目	立体網羅的誘導体供給を志向した 1,4a-di- <i>epi-ent</i> -pancratistatin の全合成		
<p>【研究目的】 ヒガンバナアルカロイド(+)-pancratistatin は強力な抗腫瘍活性と抗ウイルス活性を有する。その立体異性体も有用な生物活性を持つと期待し、立体異性体の網羅的合成を計画した。当研究室で既に開発した分子内ベンゾイン反応を用いると市販の糖類から様々な立体化学を有するイノソース 3 が得られる。3 を適切な A 環部位 2 と結合して B 環を構築すれば pancratistatin 立体異性体 1 を網羅的に合成できると期待した。</p> <div style="text-align: center;">  <p>Pancratistatin stereoisomers 1 2 3 various alditols</p> </div> <p>【方法・結果】 まず C 環を簡易化した基質を用い、B 環構築の検討を行った。α-クロロオキシム 4 の THF 溶液に対して -78°C で 2 当量のアリール銅 5 を加え、0°C で 1 時間反応させると 6 が 85% 収率で得られた。6 を水素化ホウ素ニッケルで還元して得られた <i>cis</i>-7 と <i>trans</i>-7 に対し、それぞれテトラアザアダマンタンを用いるホルミル化を行い、生じたイミンを亜塩素酸ナトリウムで酸化したところ <i>cis</i>-8 と <i>trans</i>-8 をそれぞれ 45%、29% 収率で得ることができた。本骨格構築法を pancratistatin の立体異性体合成に適用した。α-アセトキシオキシム 10 とアリール銅 9 を用いて上記骨格構築を行うと 11 が単一異性体として 4 工程 25% 収率で得られた。最後に脱保護を行い 1,4a-di-<i>epi-ent</i>-pancratistatin (12) の全合成を達成した。合成した 12 およびその中間体の活性評価を行ったところ、強力なフェロトシス抑制活性を持つ新規化合物を見出した。</p> <p>【結論】 出発物質 D-mannitol から、NHC 触媒を用いる分子内不斉ベンゾイン環化反応と有機銅試薬の 1,4-付加反応を含む 14 工程で 1,4a-di-<i>epi-ent</i>-pancratistatin (12) の全合成に成功するとともに、強力なフェロトシス抑制活性を持つ新規化合物を見出した。本骨格構築法が、多くの天然物に共通する三環性骨格構築の一般法として利用できることを示した。</p> <div style="text-align: center;">  <p>4 5 6 85% <i>cis</i>-7 28% <i>trans</i>-7 23% <i>cis</i>-8 45% <i>trans</i>-8 29% 9 10 11 12 47% 1,4-di-<i>epi-ent</i>-pancratistatin</p> </div>			