

## 論文内容の要旨

博士論文題目 テロメラゼ阻害剤 UCS1025A の合成研究

氏名 山内 千明

【背景】 UCS1025A は協和発酵工業のグループにより菌類 *Acremonium* sp. KY4917 から単離されたテロメラゼ阻害活性を有する抗菌・抗腫瘍化合物である。本研究では UCS1025A の生理活性と特異な構造に注目し全合成に着手した。

【結果】 UCS1025A をフロピロリジジン骨格の左フラグメントと、デカリン骨格の右フラグメントに分けて合成し、終盤で連結する収束的な合成を計画した。

右フラグメントのオクタヒドロナフタレン骨格の構築は、Evans 法を用いた分子内不斉 Diels-Alder 反応を適用することで効率的に合成することに成功した。

一方、左のフラグメントの重要中間体である 3 つの不斉中心が連続した 2、4-ジアルキル-3-ヒドロキシブチロラクトンの合成のために、ラクタムをあらかじめ高度に修飾してから環変換する効率的な手法を開発した。本環変換反応を用いることにより、UCS1025A の左フラグメント合成の重要中間体となる三置換  $\gamma$ -ブチロラクトンを、短工程かつ高効率で合成することに成功した。さらに、活性エステルの Boc 基をジエチルアルミニウムクロリドで脱保護し同時に系中で環化させることにより、高収率で目的の左フラグメントである八員環ラクタムの合成することに成功した。

UCS1025A の不斉合成への展開として、ラクタムとキラルアルデヒドとのアルドール反応によって光学活性なラクタムアルコールの合成を行い、開発した環変換反応を活用することで、光学活性な  $\gamma$ -ブチロラクトンを得ることに成功した。さらに誘導化を行い、八員環ラクタムの光学活性体の供給が形式的に可能となった。

【結論】 本研究は UCS1025A の既存の合成法とは全く異なる合成方法論を示したと言え、更なる改良を加えることにより UCS1025A の合成およびその類縁体合成への展開も可能になると考えられ、活性発現機構の解明や創薬基礎研究に貢献するものと期待される。

氏名	山内 千明
----	-------

(論文審査結果の要旨)

UCS1025A は協和発酵工業のグループにより菌類 *Acremonium* sp. KY4917 から単離されたテロメラーゼ阻害活性を有する抗菌・抗腫瘍化合物である。

本論文では UCS1025A の新規合成経路確立を目的とし、以下に示す結果を得ている。

1. UCS1025A をフロピロリジジン骨格の左フラグメントと、デカリン骨格の右フラグメントに分けて合成し、終盤で連結する収束的な合成を計画した。
2. 右フラグメントのオクタヒドロナフタレン骨格の構築は、Evans 法を用いた分子内不斉 Diels-Alder 反応を適用することで効率的に合成することに成功した。
3. ラクタムをあらかじめ高度に修飾してから環変換することで、3つの不斉中心が連続した 2、4-ジアキル-3-ヒドロキシブチロラク톤の効率的合成を開発した。
4. 開発した環変換反応を利用して UCS1025A の左フラグメントの合成を指向した三置換 $\gamma$ -ブチロラクトン合成を行い、短工程かつ高効率で重要中間体となる三置換 $\gamma$ -ブチロラクトン合成することに成功した。
5. 左フラグメントの八員環ラクタム形成は、活性エステルの Boc 基をジエチルアルミニウムクロリドで脱保護し反応を行うことで、高収率で目的の八員環ラクタムを得ることに成功した。
6. UCS1025A の不斉合成への展開として、ラクタムとキラルアルデヒドとのアルドール反応によって光学活性なラクタムアルコールの合成を行い、開発した環変換反応を行うことで、光学活性な $\gamma$ -ブチロラクトンを得ることに成功した。さらに誘導化を行い、八員環ラクタムまでの光学活性体の供給が形式的に可能となった。

以上のように、本論文では環変換反応を利用した $\gamma$ -ブチロラクトン合成法を開発して UCS1025A の合成に適用したことは、学術的に意義深い。よって審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めた。