

〔別紙2〕

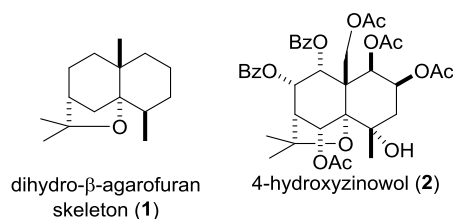
審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 轟 木 秀 憲

轟木秀憲は、「4-ヒドロキシジノウォールの全合成とタラチサミンの合成研究」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

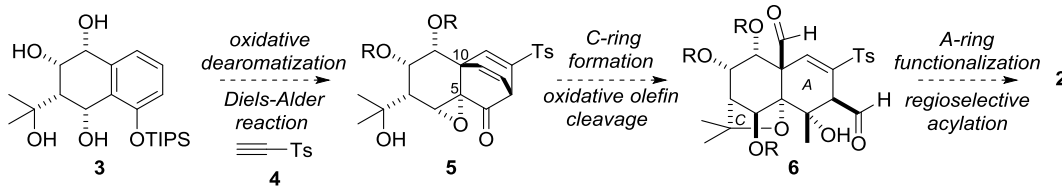
1. 4-ヒドロキシジノウォールの全合成

1 に示す三環性骨格を有するセスキテルペン¹はジヒドロ-β-アガロフラン類と呼ばれる。アガロフラン類はしばしばその骨格が高度に酸素官能基化されており、酸化段階や酸素官能基のパターン、立体化学などが異なる天然物がこれまでに 500 種あまり同定されている。2005 年に単離・構造決定された 4-ヒドロキシジノウォール²は *in vitro* でがん細胞に対し強力な P-gp 阻害活性を有することが報告されている。P-gp は薬剤をはじめとする小分子を細胞外に排出する膜タンパクであり、がん細胞が薬剤耐性を獲得する原因の一つと考えられている。そのため、P-gp 阻害剤はがん化学療法の有望な医薬品候補と言える。このような重要な生物活性に加えて **2** は、3 連続四置換炭素を含む 9 つの連続する不斉点、8 つの酸素官能基、および 6 つのアシル基を有しており、合成化学的にも非常に挑戦的な分子である。



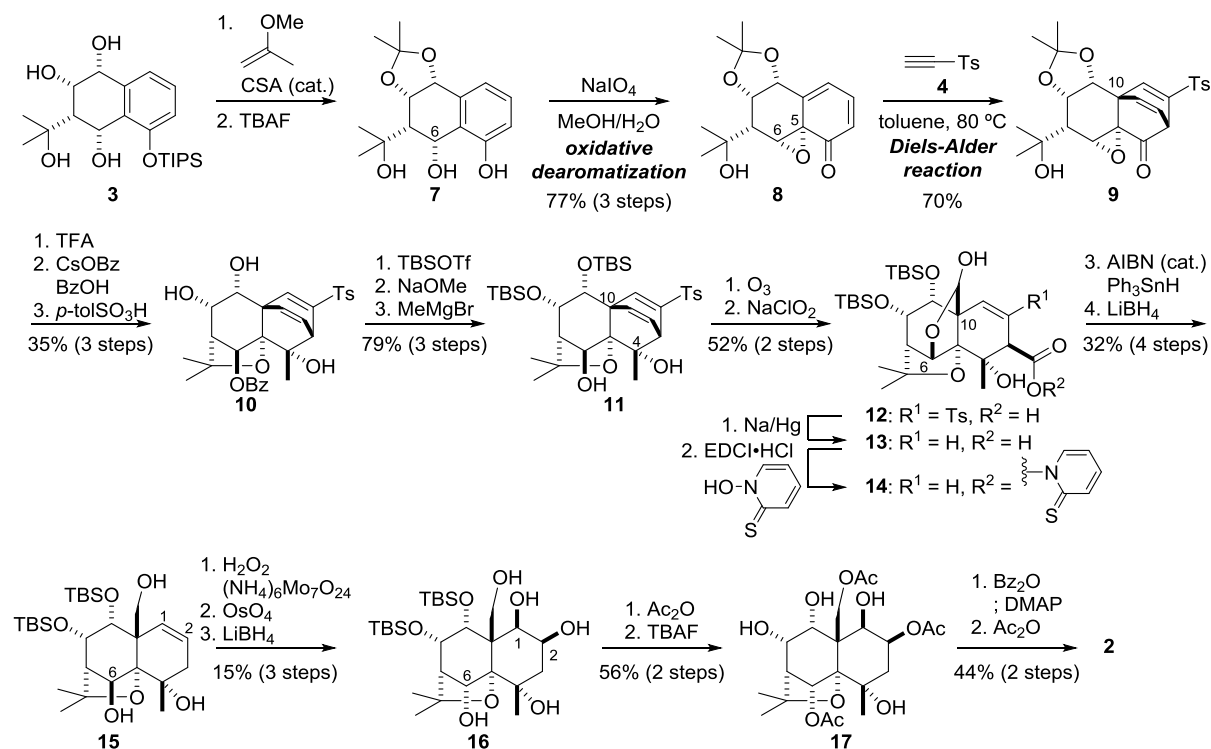
轟木の **2** の合成計画を Scheme 1 に示した。当研究室では既にテトラオール **3** の不斉合成を報告しており、これを出発物とした。まず、隔環の 5 位および 10 位の連続四置換炭素は、フェノールの酸化的脱芳香環化と続くアルキン **4** との Diels-Alder 反応によって構築できるものと考えた。5 員環エーテルである C 環を構築した後、2 つのオレフィンの電子密度の差を利用した化学選択的なオレフィンの酸化開裂を経て、3 環性骨格を有する **6** へと導くこととした。最後に A 環の官能基化を行い、続いて位置選択的にアシル基を導入することで、**2** を合成する計画である。

Scheme 1. Synthetic Plan of 4-hydroxyzinowol (**2**)



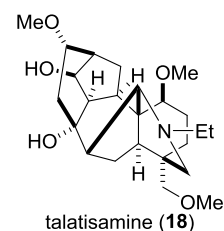
まず轟木は、**3** から 2 工程を経てフェノール **7** を合成した(Scheme 2)。7 の酸化的脱芳香環化は NaIO₄ を用いることで円滑に進行し、ジエン **8** を高収率で与えた。続く **4** との Diels-Alder 反応は熱的条件化で進行し、完全な位置および立体選択性にて成績体 **9** が得られた。**9** から 3 工程にて 5 員環エーテルを有する **10** とした後、保護基の変換と 4 位四置換炭素の構築を経て **11** とした。続いて **11** をオゾン分解に付すと、トシル基の電子吸引性を反映し、より電子豊富なオレフィンの酸化が完全な化学選択性で進行した。またこの際、隔環に生じたアルデヒドは速やかに分子内のヒドロキシ基とヘミアセタールを形成した。アルデヒドとヘミアセタールの反応性の違いを利用して、オゾン分解の生成物を NaOCl₂ によって酸化することで、カルボン酸 **12** を得た。**12** から、トシル基の還元的除去、Barton 脱炭酸反応、ヘミアセタールの還元を順次行い、ジヒドロ-β-アガロフラン類に対応する 3 環性骨格を持つ **15** を得た。6 位の立体反転、および C1-C2 オレフィンのジヒドロキシ化によって残る 3 つの不斉点を導入し、標的天然物に対応するすべての酸素官能基を有するペンタオール **16** とした。最後に 4 つのアセチル基と 2 つのベンゾイル基を 4 工程にて位置選択的に導入し、4-ヒドロキシジノウォール(**2**)の全合成を達成した。

Scheme 2. Total synthesis of 4-hydroxyzinowol (**2**).



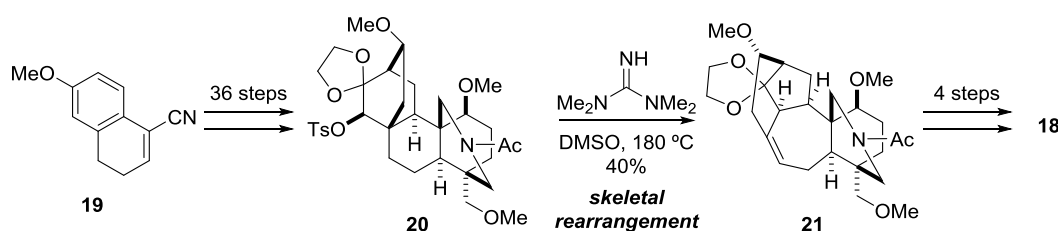
2. タラチサミンの合成研究

C₁₉-ジテルペンアルカロイドであるタラチサミン(**18**)は強力かつ選択的なカリウムチャネル阻害作用を有し、抗不整脈作用を示す。複雑に縮環した**18**の6環性骨格上には3つの四置換炭素を含む12個の連続する不斉点が存在する。そのためその全合成は非常に困難であり、現在までに Wiesner らによる1例のみにとどまっている。轟木は、**18**の合成研究を遂行した。



Wiesner らは、**18**の生合成仮説において提唱されている骨格転移反応を鍵反応として用い、41工程で**18**を全合成した(Scheme 3)。轟木は、酸化的脱芳香環化と続く Diels-Alder 反応、および橋頭位ラジカルを用いた環化反応を用いることで、Wiesner らの鍵中間体**20**またはその類縁体の合成を飛躍的に短縮することを計画した。

Scheme 3. Wiesner's total synthesis of talatisamine (**18**)

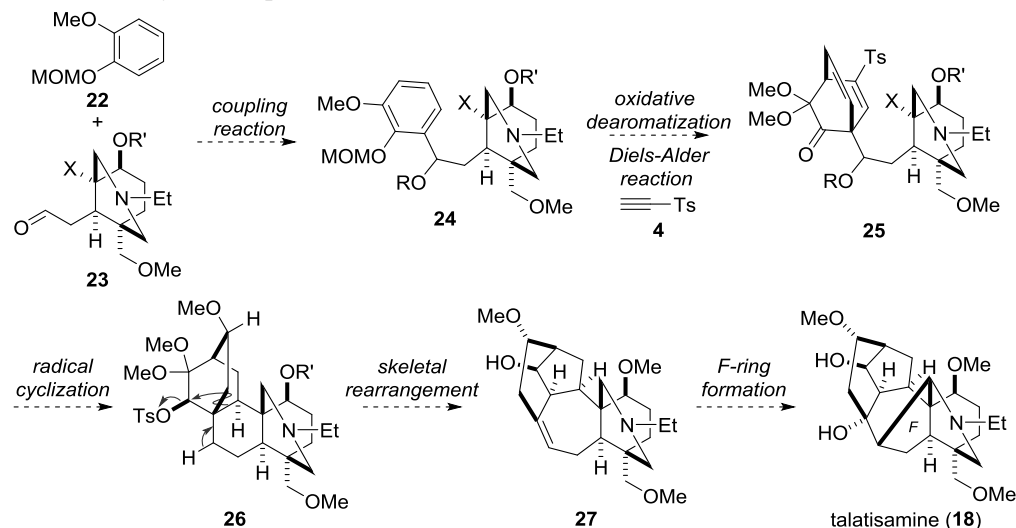


轟木の**18**の合成計画を Scheme 4 に示した。まず芳香環**22**とアルデヒド**23**を連結してアルコール**24**を得る。続いて**24**のフェノールの酸化的脱芳香環化と続く**4**との Diels-Alder 反応によって、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する**25**が得られるものと考えた。ビシクロ[2.2.2]オクタン部位とアザビシクロ[3.3.1]ノナン部位を橋頭位ラジカル環化反応によって連結することで、設定した鍵中間体**26**へと導けるものと予想した。**26**からは、鍵となる骨格転移反応と環化反応によってタラチサミン(**18**)を得る計画である。

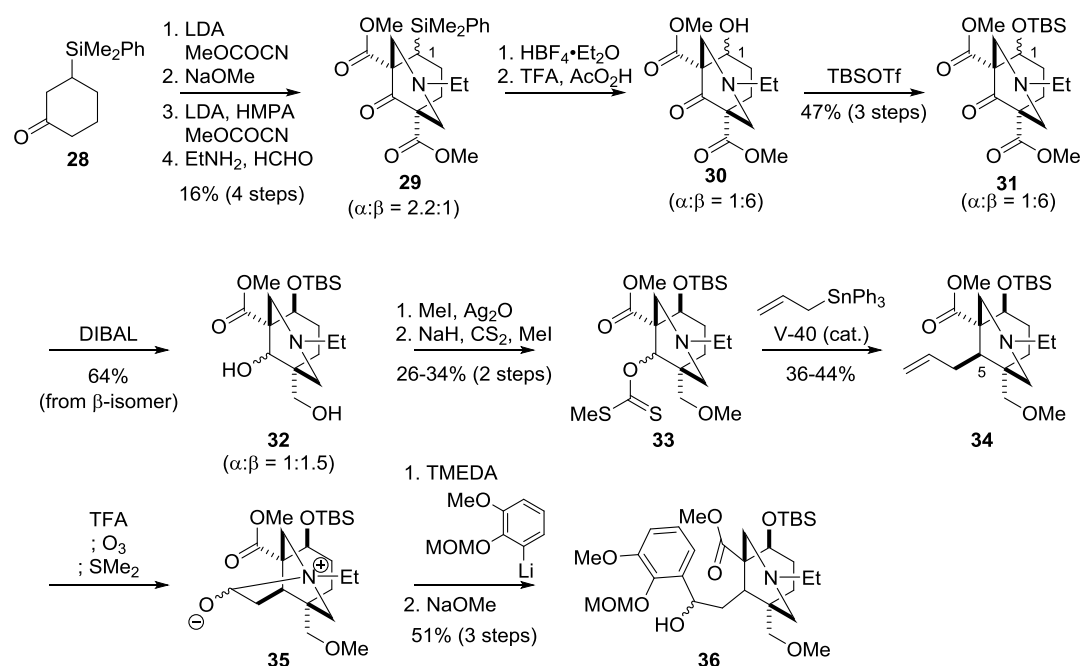
轟木は、既知のケトン**28**を出発物とし、2つのメトキシカルボニル基を導入した後、Mannich 反応を行うことでアザビシクロ[3.3.1]ノナン骨格**29**を得た(Scheme 5)。**29**に対して酸性条件化 Fleming-Tamao 酸化を行うと、ヒドロキシ基の導入とともに1位のエピ化が同時に起き、望むβ体

のアルコール **30** が主生成物として得られた。**30** のヒドロキシ基を TBS 基で保護した後、DIBAL を用いて **31** のケトンと一方のエステルを還元し、ジオール **32** とした。**32** の一級ヒドロキシ基をメチルエーテル化し、二級ヒドロキシ基をキサントゲン酸エステルへと変換して **33** へと導いた。続いて **33** を Keck アリル化の条件に付すと、高立体選択的にアリル化が進行し、**34** が得られた。**34** のオゾン分解は円滑に進行したが、期せずして双性イオン **35** が生じた。**35** へのアリールリチウム種の付加は、TMEDA 存在下にて円滑に進行し、アルコール **36** が得られた。

Scheme 4. Synthetic plan of talatisamine (**18**)



Scheme 5. Synthesis of AE-ring fragment and its coupling reaction



以上のように轟木は、すべてのアガロフラン類に共通する構造である隔環の連続四置換炭素を、酸化的脱芳香環化と続く Diels-Alder 反応によって効率的に構築し、4 ヒドロキシジノウオール(**2**)の全合成を達成した。高度に酸素官能基化され、さらにアシル基によって修飾されたジヒドロ- β -アガロフラン類の全合成はこれが初の例である。また、タラチサミン全合成を飛躍的に効率化しうる中間体 **36** の合成に成功した。これらの成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬科学)の学位を授与するに値するものと認めた。