

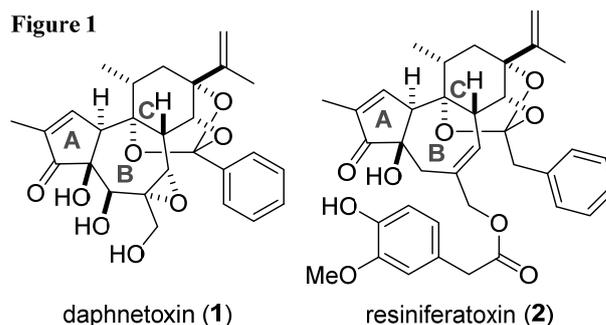
[別紙 2]

審査の結果の要旨

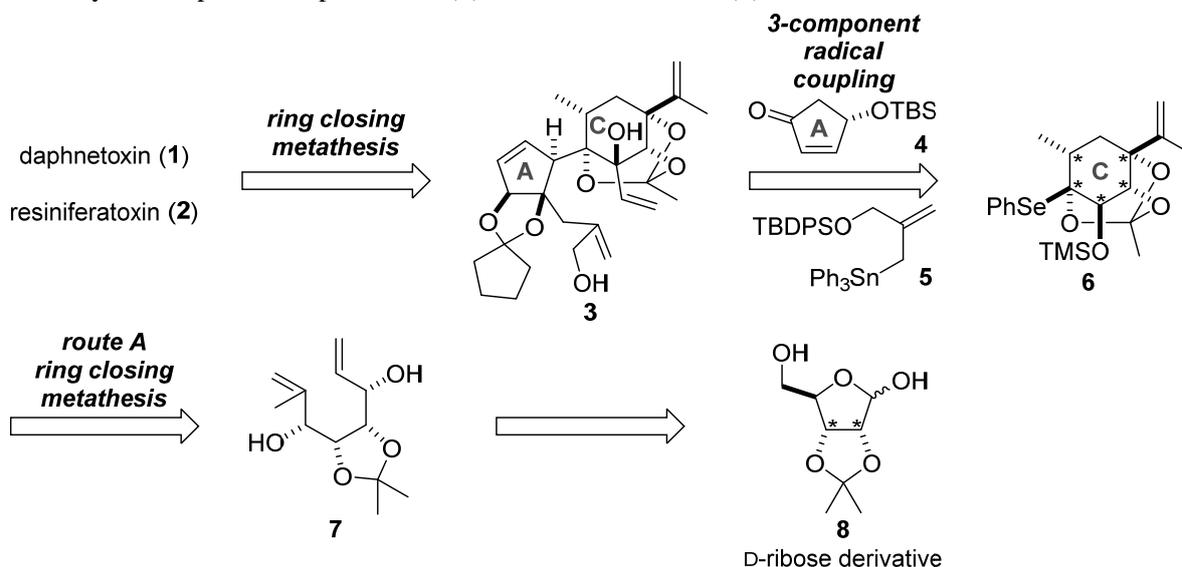
氏名 加藤 駿 一 郎

加藤駿一郎は、「Synthetic Study of Daphnane Diterpenoids(ダフナンジテルペン類の全合成研究)」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

ダフナンジテルペン類は、ジンチョウゲ科とトウダイグサ科の植物から 120 種類以上単離されている天然物群である。これらの天然物群は、共通して 5/7/6 員環が互いにトランス縮環した炭素骨格を有するが、炭素骨格上の酸素置換基群の配置によって様々な生物活性を示す。エポキシド、オルトベンゾエートを持つダフネトキシシ(1)は、抗 HIV 活性を持つ。また、ホモバニロイル基とオルトフェニル酢酸エステルを持つレジニフェラトキシシ(2)は、痛覚に関わる受容体 TRPV1 の強力なアゴニストであり、鎮痛活性を示す(Figure 1)。これらの化合物群は、同一の炭素骨格を持ちながら多様かつ有用な生物活性を有する。このため、ダフナンジテルペン類の統一的合成法の開発は、ダフナンジテルペンを基盤とした医薬品シード化合物を創出する上で重要事項である。しかしその一方で、ダフナンジテルペン類は、その複雑な骨格と高度に酸化された構造ゆえに合成が極めて困難である。そのため、これらを網羅的に合成する画期的な手法の確立は、合成化学の進歩に大きく貢献する。加藤は、ダフナンジテルペン類の網羅的合成にとどまらず、ダフナンジテルペンの有用な人工類縁体創出を視野に入れ、下記に示す合成計画に基づき研究に着手した。



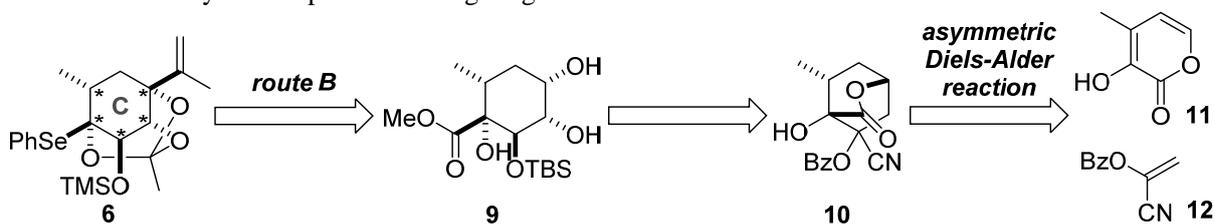
Scheme 1. Synthetic plan of daphnetoxin (1) and resiniferatoxin (2)



加藤が立案した 1 の逆合成解析を示した(Scheme 1)。1, 2 の B 環は、テトラエン 3 に対して閉環メタセシスを行うことで構築できると予想した。AC 環を有する 3 は、3 成分ラジカルカップリングによって導くこととした。すなわち、6 のセレノ基から発生させた橋頭位ラジカルを 4, 5 へと順次連結させることで構築する計画を立てた。5 つの不斉中心と特異なかご状オルトエステルを有する 6 を合成するために、2 つの計画が立案された。Route A では、閉環メタセシスの基質としてジエン 7 を設定し、D-リボース誘導体 8 から合成する計画を立てた。Route B では、6 の合成経路の

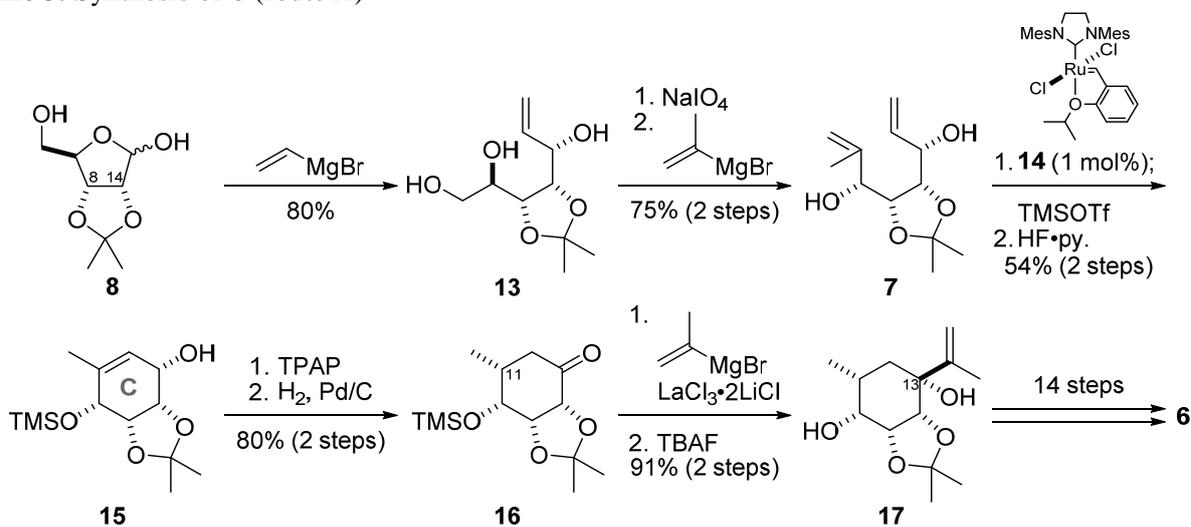
短縮を目指し、全く異なる経路を立案した (Scheme 2)。すなわち、**6** のセレノ基を導入するために、メチルエステルを有する **9** を設定し、これを **10** から合成することとした。**10** は、ピロン **11** とジェノフィル **12** の不斉 Diels-Alder 反応により構築することとした。

**Scheme 2.** Revised synthetic plan of C-ring fragment **6**



まず加藤は、**1, 2** の C 環に相当する O,Se-アセタール **6** を合成した (Scheme 3)。D-リボース誘導体である **8** に対して、ビニル基を導入し **13** を経た後、ジオール部位の酸化的開裂、イソプロペニル基の導入を行い、ジエン **7** を得た。これらの付加反応は、無保護のヒドロキシ基が共存する状態でも高収率で進行し、合成の簡略化に大きく寄与した。続いて、第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒 (**14**) による閉環メタセシスにより C 環を構築した。系中で二つのヒドロキシ基をビス TMS エーテルとして保護した後、一方の TMS 基を選択的に除去することで **15** を得た。ヒドロキシ基の酸化とオレフィンの水素添加によりケトン **16** を導いた後、イソプロペニル基の付加と TMS 基の除去により、合成中間体 **17** を得た。水素添加反応および求核付加反応はいずれも convex 面から進行させることで、C11, 13 位に所望の不斉中心を導入することができた。**17** から既知の 14 工程を経て、ラジカル供与体 **6** を得た。加藤は修士課程において、D-リボース誘導体 **8** から 26 工程で C 環 **6** を合成する方法を確立している。本合成経路では、保護基の省略により、**8** から **6** への合成を 26 工程から 23 工程に短縮した。その結果、**6** の大量合成に適した合成経路が構築できた。

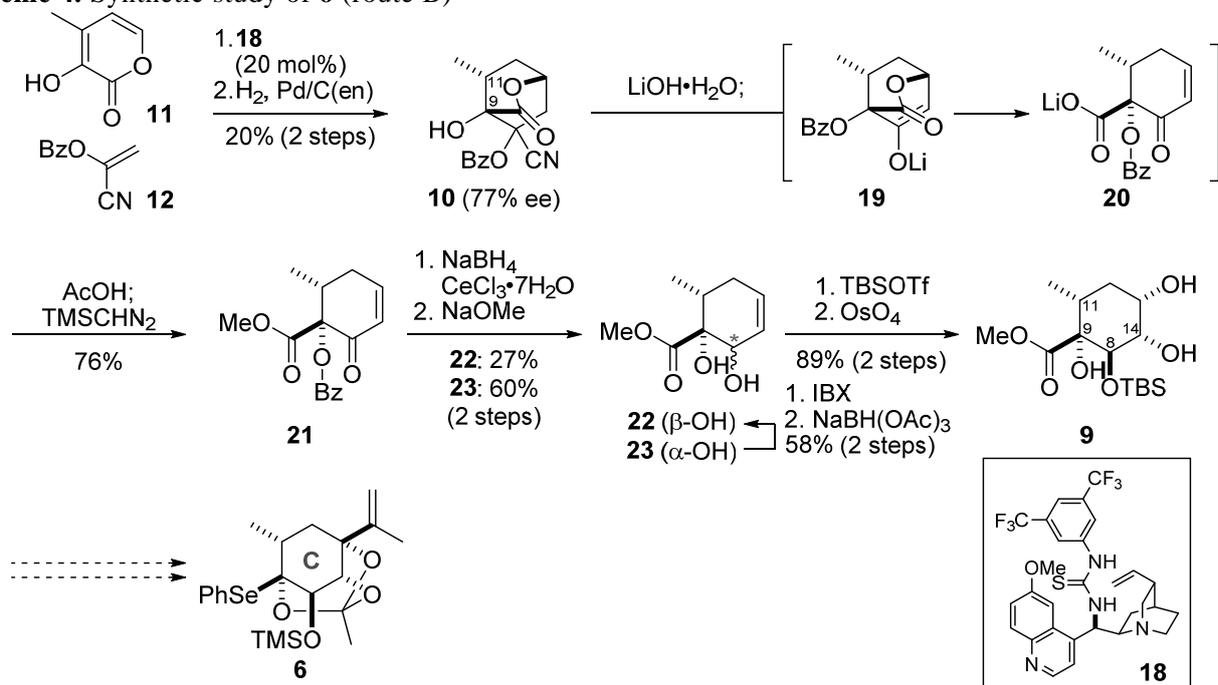
**Scheme 3.** Synthesis of **6** (route A)



次に加藤は、**6** の合成経路を更に簡略化するべく、route B の検討を行った (Scheme 4)。**11, 12** を不斉 Diels-Alder 反応により連結し、生じたオレフィンに対して水素添加を行い、**10** を得た。この際、キノジン誘導体 (**18**) を触媒とした不斉 Diels-Alder 反応と面選択的水素添加により、C9, 11 位の不斉中心を導入した (77% ee)。なお、絶対立体配置と光学純度は、後述する **21** の 1,2-ヒドリド還元によって得たアルコールを、(R)および(S)-MTPA エステル化し、新 Mosher 法によって決定した。**10** のシアノヒドリン部位の加水分解とメチルエステルの導入は、ワンポットで連続的に行った。すなわち、**10** を水酸化リチウムで処理し、ベンゾエートを転位させて **19** とした。**19** は、E1cB 脱離によりラク톤を開環し、エノン **20** へと変換された。これを単離することなくトリメチルシリルジアゾメタンで処理することでメチルエステル **21** とした。次に、**21** のエノン部位を 1,2-ヒドリド還元した後、ベンゾエートを除去して **22** と **23** の混合物を得た。**23** は、酸化と還元を経て所望の **22** へと収束させた。**22** の二級ヒドロキシ基を TBS エーテルとして保護した後、かさ高い TBS オキシ基と反対側の面から選択的にオレフィンをジヒドロキシ化し、所望の立体化学でヒドロキシ基を有

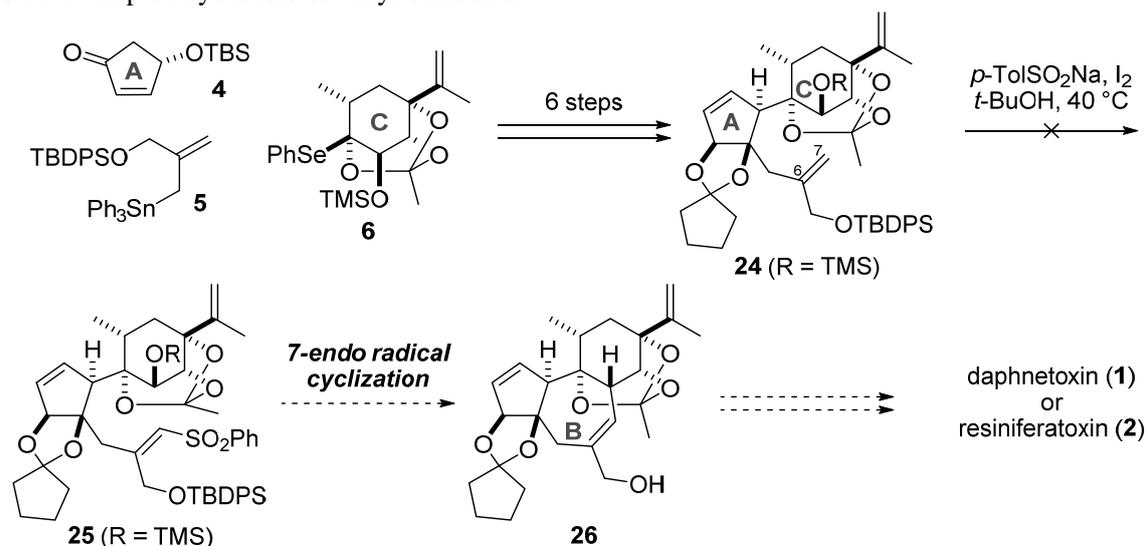
するトリオール **9** を合成した。この合成経路では、Diels-Alder 反応により一挙に C 環を構築することで、増炭反応を最小限にできた。その結果、わずか 9 工程で、C 環構築と 4 つの不斉中心の導入を達成した。

**Scheme 4.** Synthetic study of **6** (route B)



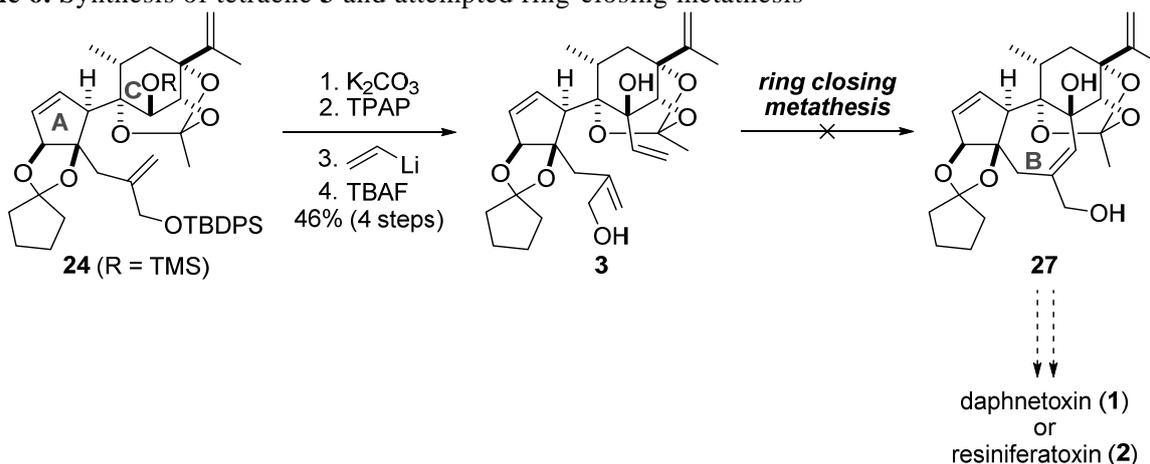
加藤は B 環構築を検討するために、**6**, **4**, **5** による三成分ラジカルカップリングを含む既知の 6 工程を経て、AC 環化合物 **24** を得た。続いて、7-*endo* ラジカル環化による ABC 環化合物 **26** 合成に向け、ビニルスルホン **25** の合成を試みた。しかし、C6-C7 位間二重結合へのスルホンの導入は困難であった (Scheme 5)。

**Scheme 5.** Attempted synthesis of vinyl sulfone **25**



そこで、閉環メタセシスによって B 環を構築する計画を立てた (Scheme 6)。はじめに、**24** の TMS 基の除去、生じた二級ヒドロキシ基の酸化によりケトン **24** を導いた後、ビニル基の付加と TBDPS 基の除去を経て、テトラエン **3** を得た。しかし、閉環メタセシスによる B 環構築は全く進行せず、**27** を得ることはできなかった。高度に官能基化されているためにルテニウムカルベノイドが形成されず、閉環メタセシスが進行しなかったと考察された。

**Scheme 6.** Synthesis of tetraene **3** and attempted ring-closing metathesis



以上のように加藤駿一郎は、多様かつ有用な生物活性を有するダフナンジテルペン類の網羅的合成を視野に入れ、**1**、**2**の合成研究を行った。5つの不斉中心を持つC環**6**を**8**から合成する経路を改良し、より短工程で得る事に成功した(route A)。**6**の合成のさらなる短工程化に向けた検討では、**11**、**12**によるDiels-Alder反応により一挙にC環を構築し、4つの不斉中心を導入して**9**を得るに至った (route B)。また、B環構築に向け、ビニルスルホン**25**の合成とテトラエン**3**による閉環メタセシスを検討した。いずれも困難であったが、これらの結果から、高度に官能基化された基質を用いてB環を構築するには、ジチオアセタールをラジカル受容体としたラジカル環化反応を用いる必要があるとの重要な考察を導いた。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。