

[別紙 2]

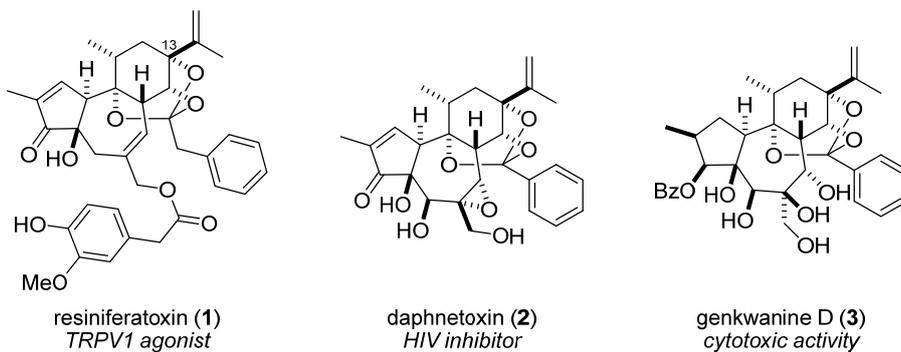
審査の結果の要旨

氏名 橋本 哲

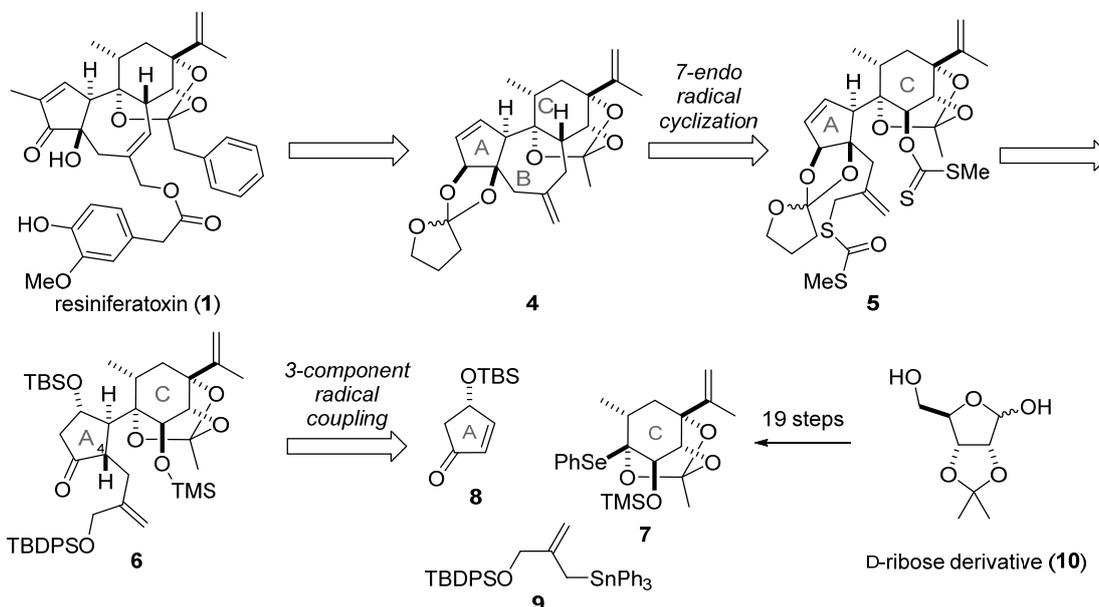
橋本哲は、「Total synthesis of resiniferatoxin (レジニフェラトキシンの全合成)」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

トウダイグサ科は 7500 種以上の植物により構成され、それらの多くが民間薬等として用いられてきた。より近代になり、トウダイグサ科の植物は様々な生物活性ジテルペンを含有することが判明している。レジニフェラトキシンの(1)は *Euphorbia resinifera* の樹液より単離・構造決定されたダフナンジテルペンであり、痛覚に関する受容体 TRPV1 に作用して強力な鎮痛活性を示す(Figure 1)。1 やダフネトキシンの(2)、ゲンクワニン D (3)に代表されるダフナンジテルペン類は創薬科学的に重要な生物活性を多岐にわたり発現することが知られている。一方で、ダフナンジテルペン類は共通するトランス縮環した 5/7/6 員環上に多数の酸素官能基と、C13 位イソプロペニル基、および特異的なオルトエステルを有した複雑な構造を持つ。この構造的特徴のため、ダフナンジテルペン類の全合成は有機合成化学的に極めて挑戦的な課題であり、現在までに数多くの合成研究がなされてきたが、全合成報告は Wender らによる 1 の合成一例のみであった。橋本は、天然に数多く存在するダフナンジテルペン類の統一的合成を視野に入れ、3 成分ラジカルカップリングおよび 7-endo ラジカル環化を鍵とする 1 の全合成を達成した。

Figure 1. Daphnane diterpenoids

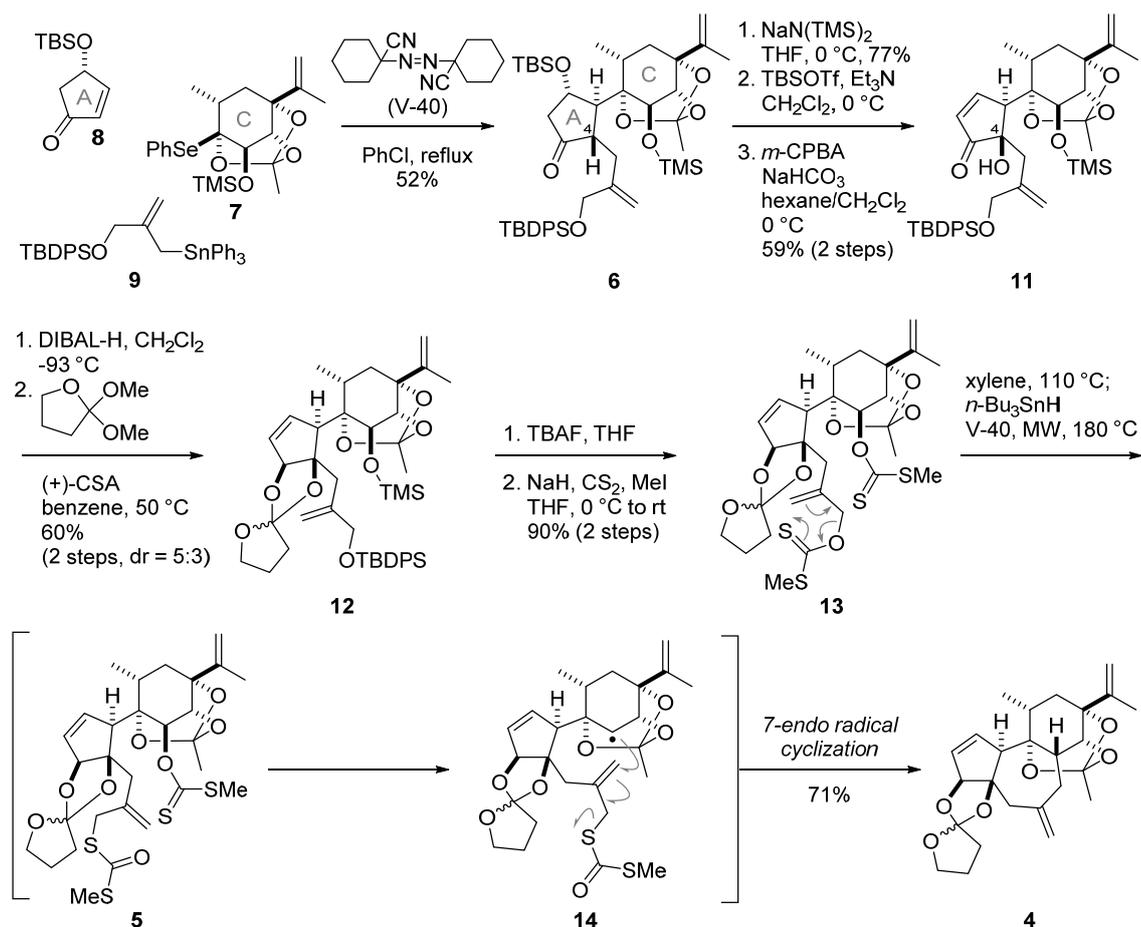


Scheme 1. Synthetic plan of resiniferatoxin (1)



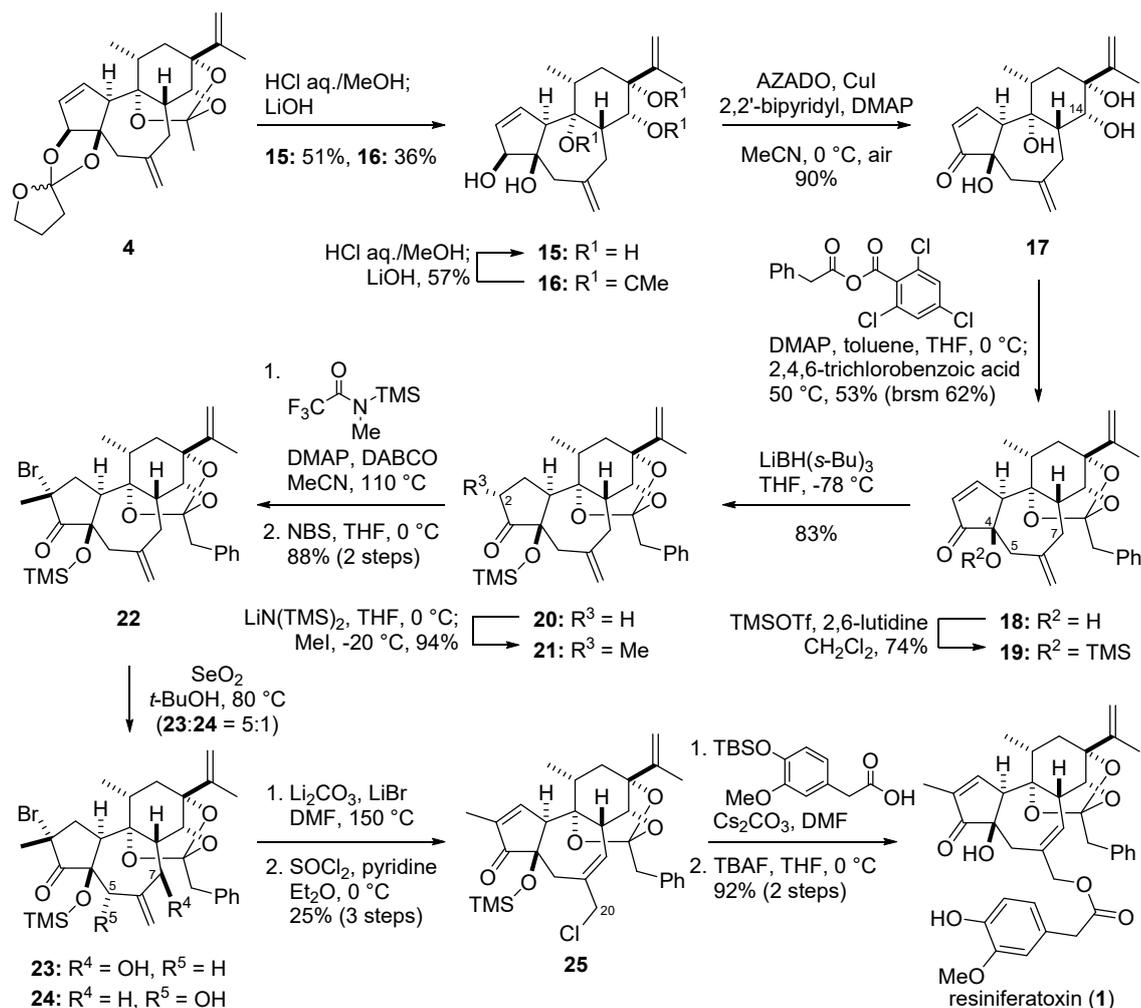
レジニフェラトキシシ(1)の合成計画を Scheme 1 に示した。1 は、AB 環の官能基化を経て 4 から合成することとした。4 の B 環は、5 の立体選択的なラジカル環化によって構築できると考えた。5 は、6 から C4 位ヒドロキシ化に続く、キサントゲン酸エステル化を経て導くこととした。1 の官能基化された 3 環性骨格合成に必要な全炭素原子を有する 6 は、 α -アルコキシセレニド 7 から発生させた橋頭位ラジカルを用いた 3 成分ラジカルカップリングにより、収率的に合成する計画を立てた。7 は、共同研究者により確立された合成経路により、市販の D-リボース誘導体(10)から 19 工程で合成できる。

Scheme 2. Synthesis of the tricyclic framework employing by the two radical reactions



橋本は修士課程において、1 の AC 環を備えた 2 環性化合物 11 の合成に成功している (Scheme 2)。すなわち、鍵となる 3 成分ラジカルカップリングにより C 環フラグメント 7、A 環 8 およびアリルスズ 9 を連結することで、多数の酸素官能基を損なうことなく 6 を立体選択的に構築した。続いて、NaN(TMS)₂ を用いて TBS オキシ基を脱離させ、Rubottom 酸化により C4 位に所望の立体化学を有するヒドロキシ基を導入することで 11 とした。得られた 6 のケトンに DIBAL により面選択的に還元し、*syn*-1,2-ジオールとした後、温和な酸性条件下で容易に除去可能な 2-オキサシクロペンチリデンとして保護することで 12 とした。続いて、TBAF により TMS 基と TBDPS 基を同時に除去し、生じたヒドロキシ基をそれぞれキサントゲン酸エステル化することで、ラジカル環化前駆体 13 へと導いた。次に、13 を用いたラジカル環化により 3 環性化合物 4 を合成した。13 をキシレン中で加熱することで、アリルキサントゲン酸エステルの [3,3]シグマトロピー転位を進行させ、ジチオカルボナート 5 へと誘導した。5 に対し、系中でラジカル開始剤および水素化トリブチルスズを作用させ、ラジカル 14 を発生させたところ、7-endo ラジカル環化とジチオカルボナートの脱離が速やかに進行し、1 の全ての不斉中心を含む 3 環性化合物 4 が良好な収率で得られた。

Scheme 3. Total synthesis of resinerferatoxin (1)



合成した **4** から A 環と B 環の官能基化を経て **1** を全合成した(Scheme 3)。まず、**4** の 2-オキサシクロペンチリデンおよびオルトエステルを同時に除去し、ペンタオール **15** およびジオール **16** を得た。**16** は再度同様の条件に付すことにより **15** へと変換した。次に、**15** の 5 つのヒドロキシ基の内、アリルアルコールのみを選択的に酸化することでケトン **17** とした。続いて 4 つのヒドロキシ基の中で、C14 位の第二級ヒドロキシ基をフェニル酢酸エステル化し、酸性条件下加熱したところ、脱水を伴うオルトエステル形成が進行し、**18** が得られた。残る C4 位ヒドロキシ基を TMS エーテルとして保護することで **19** を導いた。得られた **19** を用い、C7 位アリル位酸化を検討した。しかし、**19** に対するセレン酸化は望まない C5 位酸化体を与えるのみで、所望の C7 位酸化体が得られないことが判明した。そこで、基質構造を変換することによりこれを解決した。すなわち、**19** のエノン部位を 1,4-還元し、得られたケトンの C2 位をメチル化することで **21** とした。ケトン **21** を TMS エノールエーテル化し、NBS を作用させることで **22** を合成した。**22** に対し、二酸化セレンを作用させたところ、望む C7 位選択的なアリル位酸化が進行し、**23** を少量の C5 位酸化体 **24** との混合物として得た。プロモ基を脱離させた後、塩化チオニルにより、アリルアルコールを塩素化することで **25** とした。最後にカルボキシラートをを用いた求核置換反応により C20 位にホモバニロイルエステルを導入し、TBAF で 2 か所のシリル基を除去することで **1** の全合成を達成した。

以上のように橋本哲は、高度に官能基化された基質を用いた 3 成分ラジカルカップリングおよび 7-endo ラジカル環化反応を実現することにより **1** の全合成を達成した(計 41 工程)。鍵となるラジカル反応は、多数の極性官能基を損なうことなく複雑な分子骨格を構築できる強力な手法であり、本合成戦略によりラジカル反応を基盤とする収束的な天然物合成の新たな方法論を提供できた。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。