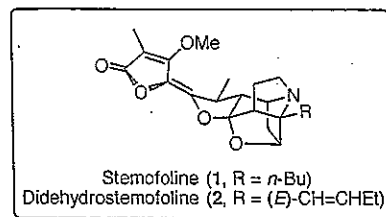


審査の結果の要旨

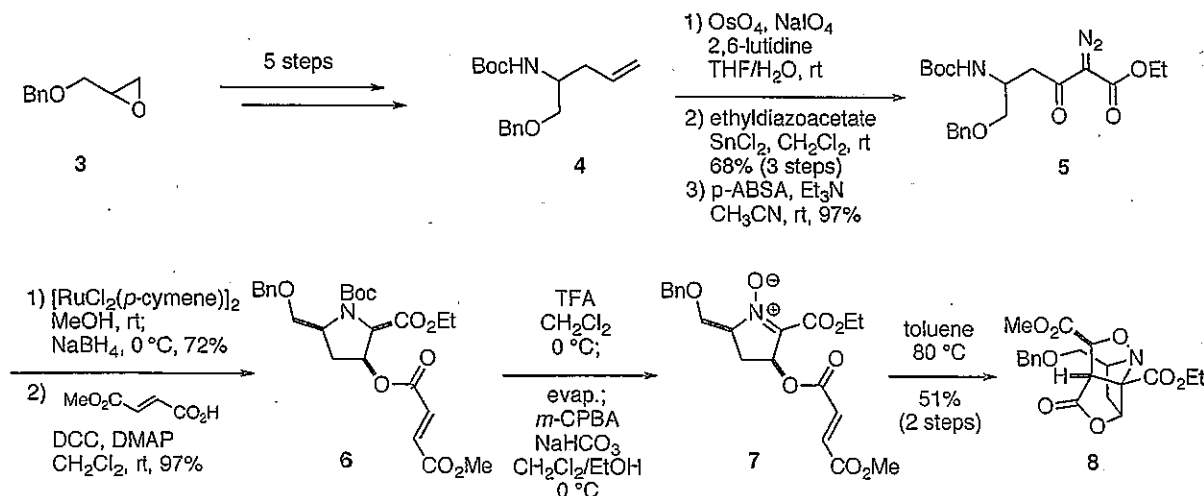
氏名 井手上 英司

Stemofoline (1)は1970年に上尾らによって *Stemona japonica* の根及び葉から単離・構造決定されたステモナルカロイドである。本化合物、及び Didehydrostemofoline (2)はアセチルコリンエステラーゼ阻害活性やヒト胃癌細胞株(Kato-III細胞)に対する *in vivo* の活性を有することなどが明らかになってきている。また、構造的特徴として7つの連続する不斉中心を有する高度に縮環した5環性骨格、特異なスピロケタール構造に加えテトラヒドロフラン環と連結した $\gamma$ -イリデンテトロン酸骨格を有するなど合成化学的にも非常に興味深い化合物である。そこで井手上は、独自の合成ルートを用いて Stemofoline (1)の効率的な不全合成を達成すべく合成研究を行った。



まず、井手上は N-H 挿入反応とニトロンの 1,3-双極子環化付加反応を用いてイソキサゾリジン 8 を合成した (Scheme 1)。出発原料としてベンジルグリシジルエーテル (3)を用い、文献既知の方法に従って 4 へと導いた。続いて二重結合の切断と $\beta$ ケトエステルへの変換、活性メチレン部位のジアゾ化を行うことでジアゾ化合物 5 へ変換した。N-H 挿入反応はジクロロ(シメン)ルテニウムダイマーを用いることで収率良く進行することを見出し、さらにワンポットでの還元を行いアルコールへと導いた後にフマル酸モノメチルと縮合を行うことで、多置換ピロリジン 6 の合成を完了した。そして 6 を用いて鍵反応である 1,3-双極子環化付加反応を行った。検討の結果、TFA を作用させて Boc 基の除去を行った後に溶媒を減圧留去して得られる TFA 塩に対して、*m*-CPBA を作用させることでニトロンを再現性よく得ることに成功した。さらにニトロン 7 をトルエン中加熱することでジアステレオ選択的な環化付加反応が進行し、イソキサゾリジン 8 を得た。

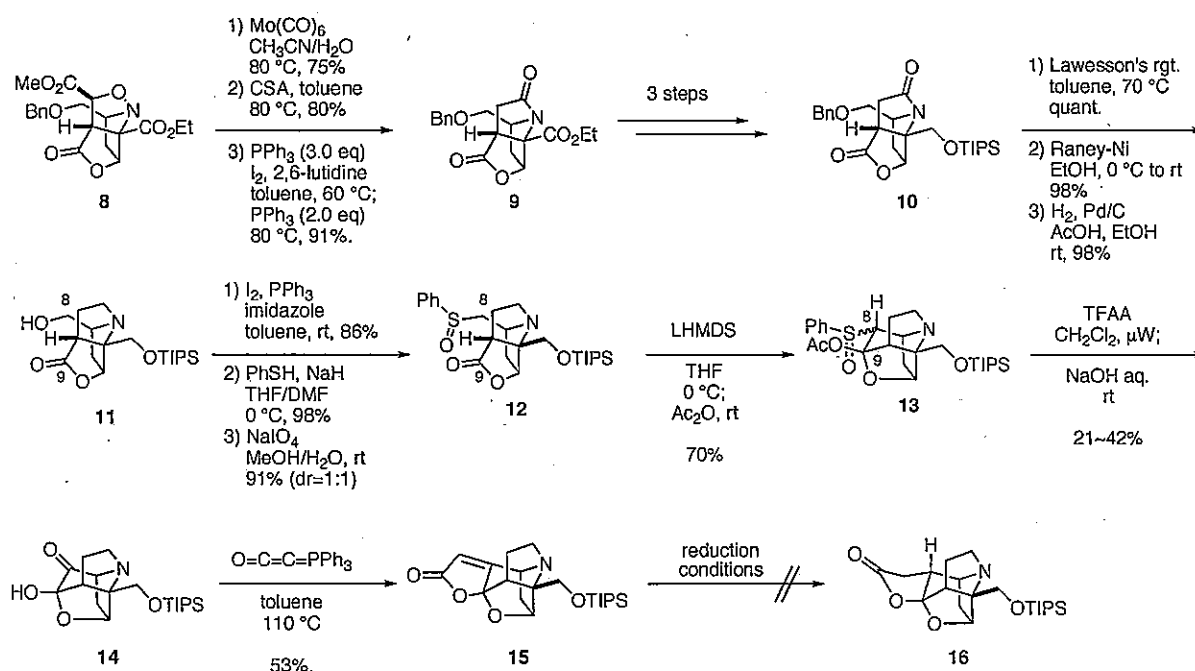
Scheme 1



次に、 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を用いてイソキサゾリジンの N-O 結合を切断することでアミノアルコールとした後、酸性条件下加熱をすることにより環化反応が進行シラクタムへと導いた (Scheme 2)。得られたラクタムのカルボニル基の $\alpha$ 位に存在する水酸基は不要であるので、ヨウ素体を經由して除去することで化合物 9 へと導いた。これによりステモフォリンが有する 3 環性骨格の構築を達成した。続いて 3 段階の変換を経てエチルエステルをアルコール

保護体へと変換し、ラクタムから3級アミンへの変換を行った。すなわち、ラクタム **9** に対してローソン試薬を作用させることでチオラクタムを合成した後、ラネーニッケルを作用させたところ脱硫反応が速やかに進行し3級アミンを得ることに成功した。そしてベンジル基を除去してアルコール **11** へと導いた。次に C8-C9 間の結合構築を行うためスルホキシドのアニオン環化反応を試みた。まず、水酸基をヨウ素原子に置換した後、求核置換反応によりチオフェニル基の導入を行った。そして過ヨウ素酸ナトリウムを作用させることでスルホキシド **12** をジアステレオマー混合物として得た。得られたスルホキシド **12** に対し LHMDS を作用させた後に Ac<sub>2</sub>O を作用させたところ、望みの環化反応とアセチル化が進行し4環性化合物 **13** を得ることに成功した。なお、得られた環化体はスルホキシドのα位の立体化学に起因するジアステレオマー混合物となっている。そして4環性骨格の構築が完了したので続く変換を行った。種々検討を行った結果、TFAA をマイクロ波照射下作用させることで Pummerer 反応が進行することを見出し、後処理として水酸化ナトリウム水溶液を加えることで、収率に課題は残るもののαヒドロキシケトン **14** を合成した。さらに Bestmann イリドを作用させることで分子内 Wittig 反応が進行し、プテノリド構造を有する化合物 **15** を得た。続いて天然物の骨格へと導くために二重結合部位の還元反応を試みた。しかしながら、様々な還元条件を検討したが目的物 **16** は全く得ることができなかった。

Scheme 2

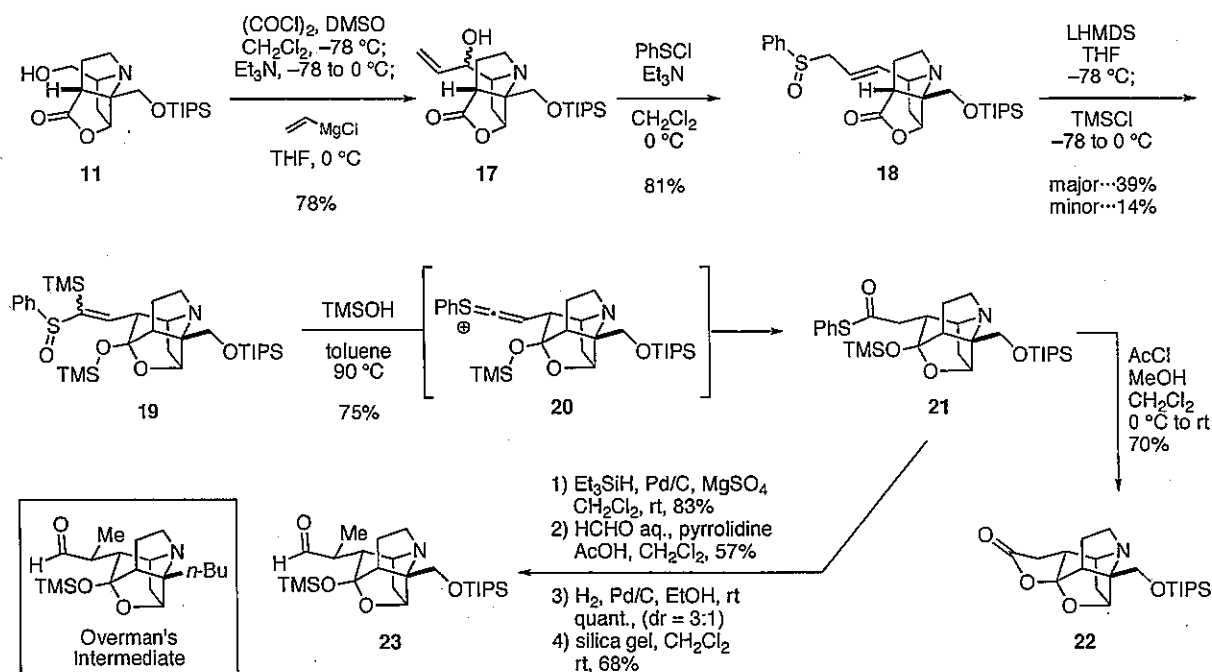


そこで、井手は異なるアプローチを考案し検討を行った (Scheme 3)。上記のように環化反応の後に立体選択的な炭素鎖の伸長を行うことは困難であることが判明したため、環化反応の前に炭素鎖を伸長することを試みた。まずアニオン環化反応の最適な基質としてアリルアルコールを選択し変換を行った。すなわち、アルコール **11** に対してスワン酸化の条件に付してアルデヒドへと酸化した後、ワンポットにてビニルマグネシウムクロリドを作用させることでアリルアルコール **17** への変換を行った。続いて、得られた化合物に対して調製したフェニルスルフェニルクロリドを作用させたところ、Mislow-Evans 転位が円滑に進行してアリルスルホキシド **18** をジアステレオマー混合物として得た。環化反応前駆体の合成が完了したので、アニオンによる渡環反応の検討を行った。スルホキシド **18** に対し LHMDS を作用させた後に TMSCl を作用させたところ、期待通り環化反応が進行することが分かった。なお得られてきた化合物は、驚くべきことに酸素原子のみならず炭素原子にも TMS 基が導入されたビニルスルホキシド **19** であった。一般的に、α位にシリル基を有するスルホキシドは、Sila-Pummerer 反応

が進行することが知られている。そこで井手上は本基質に対しても Sila-Pummerer 反応が適用できないか検討した。検討の結果、TMSOH 存在下加熱を行ったところ、中間体 **20** を経る形式で反応が進行し、チオエステル **21** を得ることに成功した。以上のようにアニオンによる渡環反応と Sila-Pummerer 反応を活用することで天然物の有する 4 環性骨格の構築を達成した。

得られたチオエステルを用いて天然物の全合成に向けて 2 通りの変換を試みた。一つ目の変換として、酸性条件下 TMS 基の除去と環化反応を行うことでラクトン **22** へと導いた。また 2 つ目の変換として、トリエチルシランを用いた還元条件に付すことでチオエステルをアルデヒドへと変換し、続いてエキソメチレン化と還元、異性化を経てカルボニル基  $\alpha$  にメチル基を有するアルデヒドを合成した。本化合物は Overman の合成中間体と側鎖が異なるのみとなっている。

Scheme 3



以上、井手上は独自性の高い方法論を用いて効率的に Stemofoline の主骨格の構築を達成した。井手上が確立した合成経路を利用することで全合成を達成することが期待でき、これまで達成されていない初の不斉基質での Stemofoline の合成を行うことが可能であると考えられる。この成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認めた。