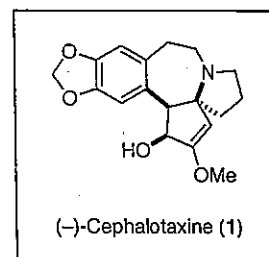


審査の結果の要旨

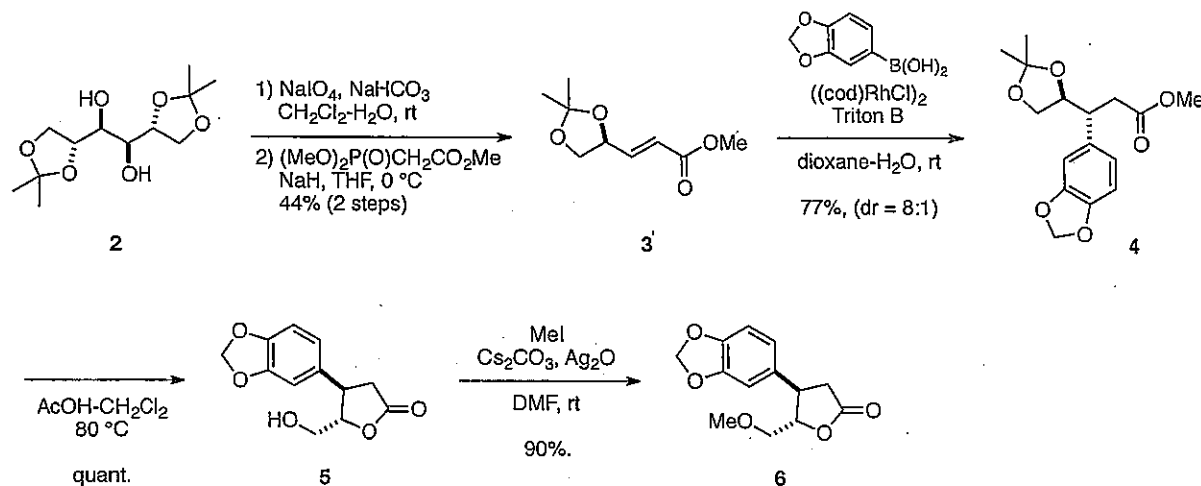
氏名 平本 武

Cephalotaxine は特異な分子構造をもつセファロタキサスアルカロイドの1種であり、homoharringtonine に代表されるそのエステル誘導体が強力な抗白血病活性を有することが知られている。現在、それら誘導体は急性及び慢性骨髄性白血病の治療薬として中国を中心に用いられている。このような背景から、Cephalotaxine は多くの合成化学者の興味を引きつけており、現在までに多くの合成研究が報告されているが、未だその化学的供給を可能にする合成法は確立されていない。そこで平本は効率的かつ立体選択的な Cephalotaxine の新規合成法を確立すべく研究を行った。



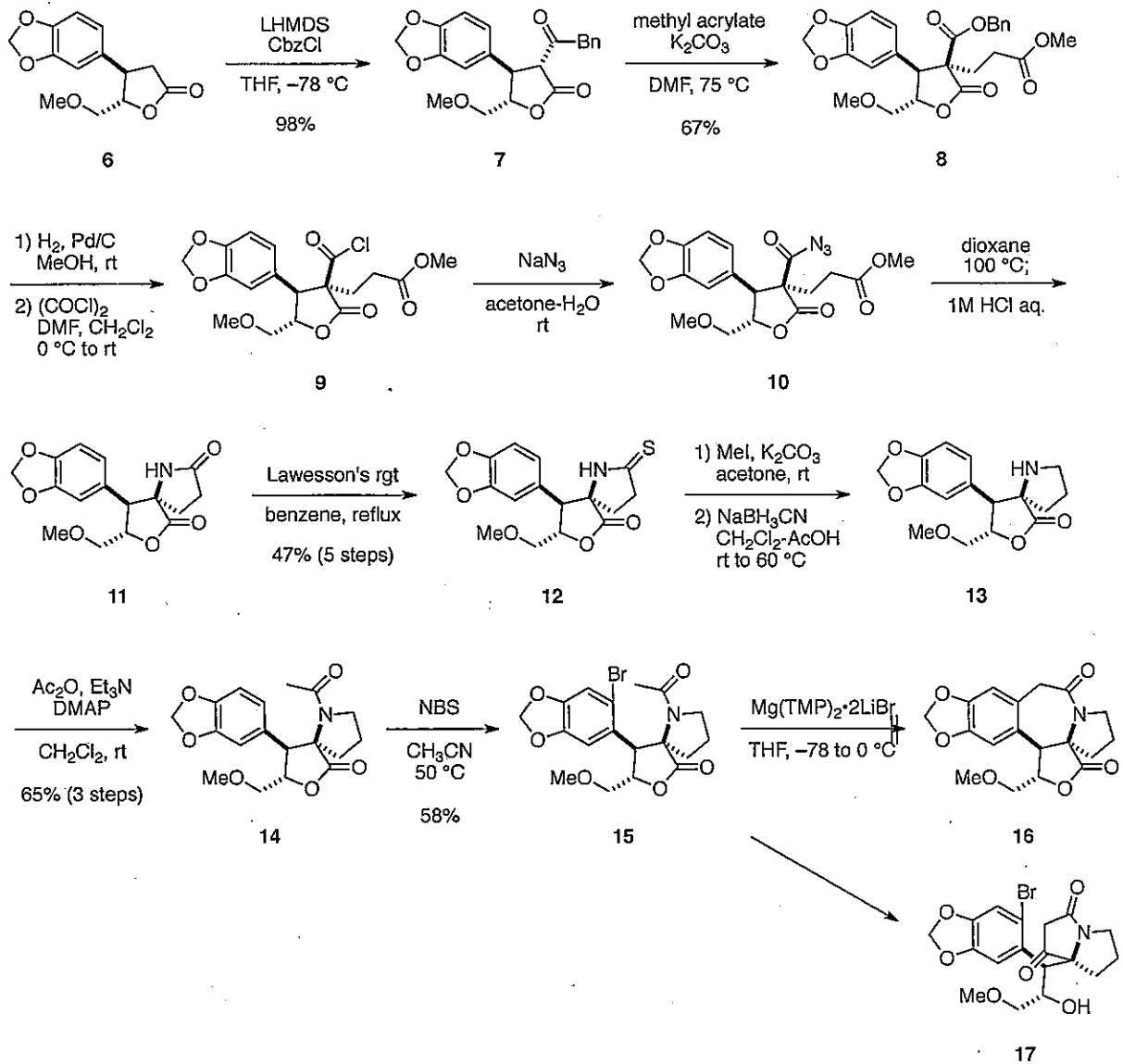
まず、平本はボロン酸のジアステレオ選択的1,4-付加反応を行うことで鍵中間体6の合成を行った (Scheme 1)。出発原料である市販のD-マンニトール由来のジオール (2) に対し、ジオール部位の開裂と Horner-Wadworth-Emmons 反応により炭素鎖の伸長を行うことで、不飽和エステル3を合成した。続いて平本は独自に見出した反応条件を用いることで、別途調製したボロン酸の立体選択的な1,4-付加反応を行い、飽和エステル3を得た。さらにこれを酸性条件に付すことでラクトン環を構築し、最後に生じた1級水酸基を銀塩を用いてメチル化することで、鍵中間体6を5工程という短工程で得ることに成功した。

Scheme 1



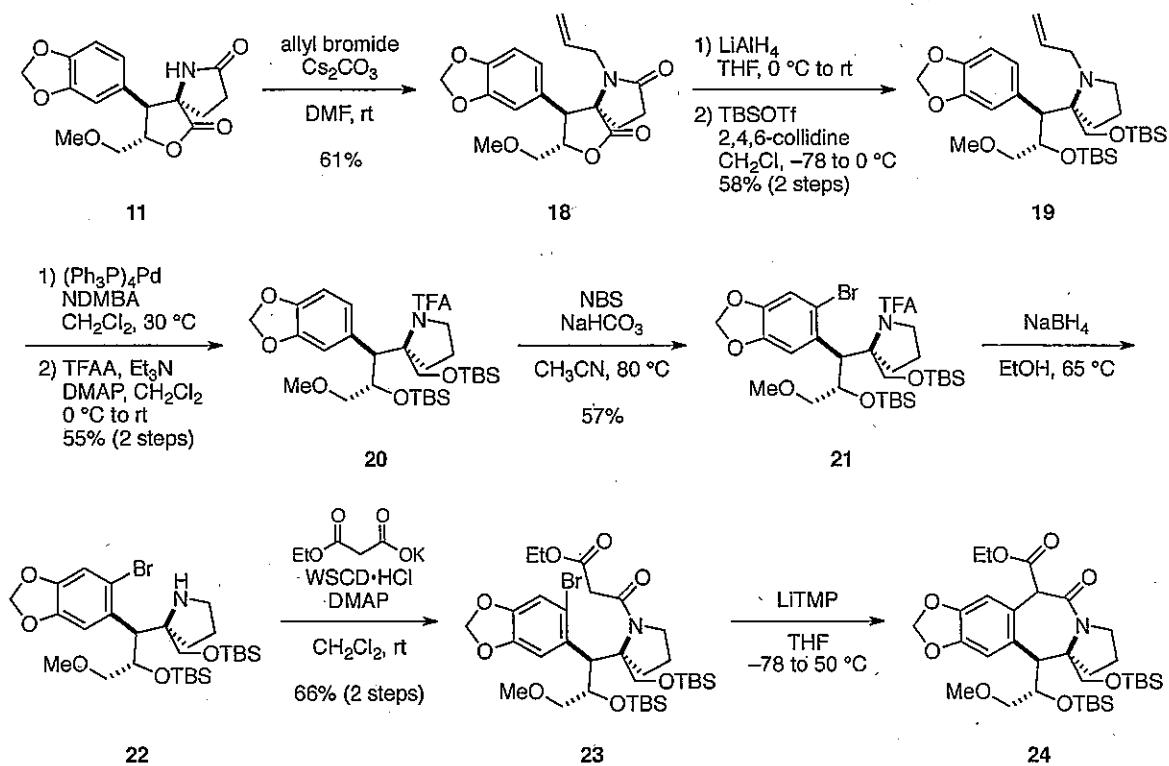
次に、エノラートのアシル化と続く Michael 反応により順次炭素鎖の導入を行うことで、エステル8を単一の化合物として得た (Scheme 2)。その後、水素添加反応と続く酸塩化物への誘導、さらにアジド基の導入を行うことで酸アジド10を合成した。これを加熱条件に付すことで、Curtius 転位が進行してイソシアナートが生成した。ここに1ポットで塩酸水溶液を加えることでイソシアナートの分解と、生じたアミンからのエステルへの環化が一挙に進行することでスピロラクタム11が得られた。ラクタムの還元は検討を要したが、チオラクタムへの誘導と続くアルキル化、さらに得られたチオアミナールに酸性条件下、還元剤を作用させることで達成している。その後アミン13をアセチル化し、続いて芳香環のモノブロモ化を行うことでアミド15を得た。7員環の構築を行うべく、ここから平本はベンザインを経由する環化反応を試みた。しかし残念ながら、得られた化合物は望みの環化体16ではなく、アミドα位から分子内のラクトンへと環化が進行し、環の組み替えが起こることで生成したビスクロ化合物17であった。そこでこの副反応を回避すべく、新たな基質を合成することとした。

Scheme 2



平本は新たな基質としてアミド **15** のラクトン部位を還元的に開裂し、これを適切な保護基にて保護した基質を設定し、その合成を行った。まず先に得ていたスピロラクタム **11** に対して窒素原子をアリル化した後、還元条件に付すことでラクトンの開裂とラクタム部位の還元を一挙に行い、生じた2つの水酸基をTBS基にて保護することで、保護体 **19** を得た。(Scheme 3)。次にアリル基を除去した後、生じたアミンに対して無水トリフルオロ酢酸を作用させることでTFAアミド **20** へと誘導し、続いて芳香環のモノプロモ化を行うことでアミド **21** を得た。その後還元的条件にてTFAアミドを分解し、生じたアミンとマロン酸モノエチルのカリウム塩との縮合を行うことで、ベンザイン環化前駆体となるマロナミド **23** の調製を行った。最後に鍵となるベンザイン環化を行うことで、7員環の構築を行い、ベンズアゼピン骨格の合成に成功している。

Scheme 3



以上、平本は(-)-Cephalotaxineの優れた新規合成手法を確立することを目的に、その合成研究を行った。平本が確立したベンズアゼピン骨格および不斉4置換炭素の構築を含む合成中間体までの経路は、Cephalotaxineの過去の不斉合成研究にない独自性の高い手法であり、セファロタキサスアルカロイドの基本骨格の新たな合成手法を提供し得るものである。この成果は薬学研究に一定の寄与をするものであり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。