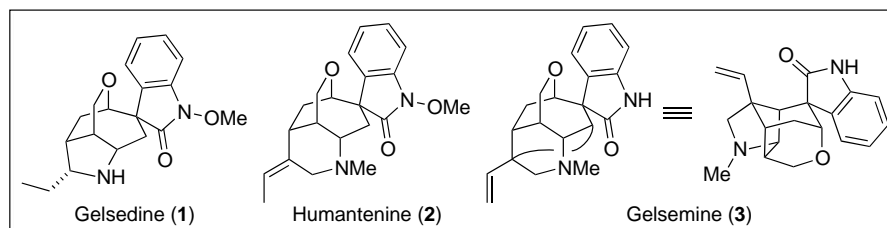
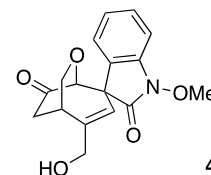


マチン科ゲルセミウム属植物より単離されたアルカロイドの数は今日までに 70 を超え、構造上の特徴からそれらは 6 つのタイプに分類されている。そのうち、

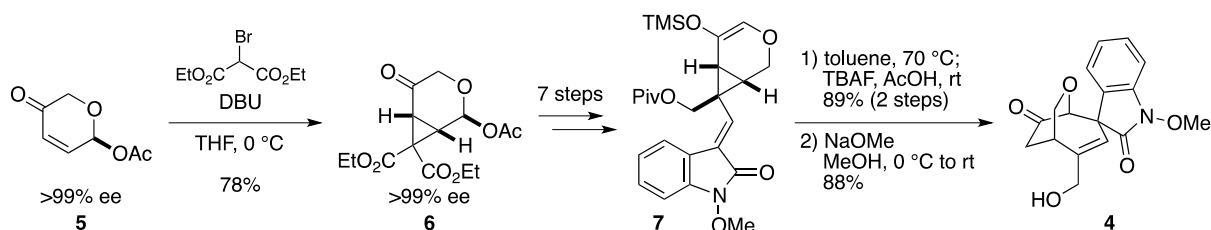


ゲルセジン型、フマンテニン型およびゲルセミン型は生合成的に見ても非常に近いことが知られており、いずれも立体選択的な構築の困難なスピロインドリノン骨格を含む複雑なかご状骨格を有する化合物群として知られている。ゲルセジン型の化合物の一部やゲルセミン (3) はがん細胞に対する細胞毒性を有することも報告されており、本化合物群は創薬科学的な見地からも興味を持たれる。原田はゲルセミウム属アルカロイドのうち、スピロインドリノン部位を有する、ゲルセジン型、フマンテニン型、ゲルセミン型化合物に共通な二環性骨格に着目し、それを有する 4 を共通のプラットフォームとして同属化合物の網羅的な合成を効率的に行うことが可能ではないかと考え、これら天然物の構造を基軸としたライブラリーの構築を行うことを研究の目的とし、合成研究を開始した。



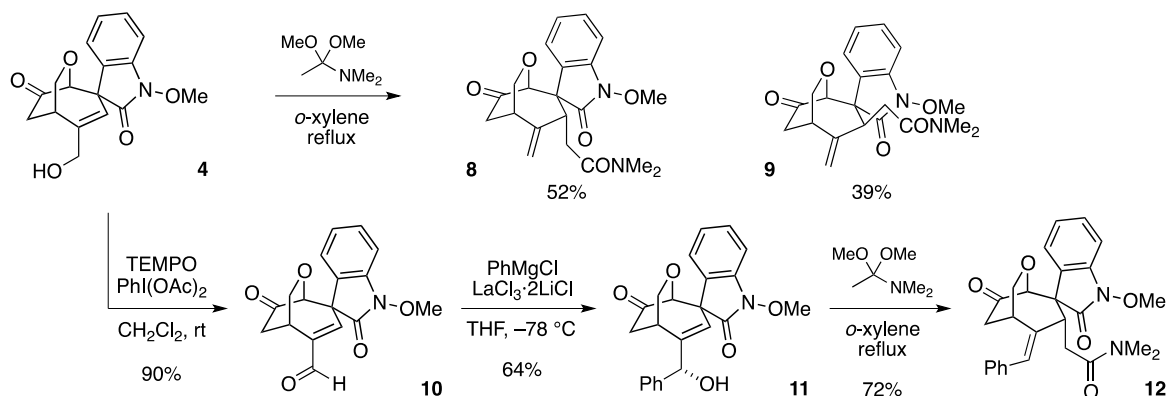
原田は修士課程において鍵中間体に設定した標的化合物群の共通骨格を有する 4 の効率的な合成法を確立した (Scheme 1)。また、4 を用いて実際に五つのゲルセジン型化合物の全合成を達成し、鍵中間体 4 がゲルセミウム属アルカロイドの合成に有用な中間体であることを示した。そこで、博士課程においては同様な共通骨格を有しながら、さらに複雑な縮環様式を有するゲルセミン型化合物の合成研究に取り組むこととした。

Scheme 1



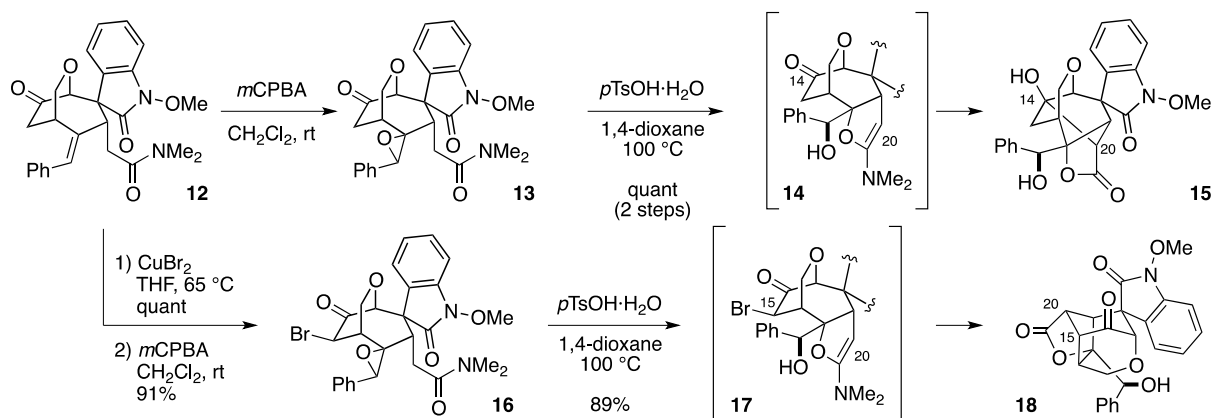
まず、原田は C6 位への炭素官能基の導入を目指し、Claisen 転位反応について検討を行った (Scheme 2)。様々な条件を検討した結果、アリルアルコール 4 は Eschenmoser-Claisen 転位反応の条件にて転位成績体 8,9 を与えることを明らかとした。この際、転位成績体のジアステレオマー比は 1.3:1 であったため、転位反応における面選択性の向上を目指した。アリルアルコール 4 を酸化して得られるアルデヒド 10 に対して PhMgCl を付加させたところ 3.6:1 の比にて 2 種のジアステレオマーを得た。主生成物 11 を Eschenmoser-Claisen 転位反応の条件に付したところ、転位反応は立体選択的に進行し、望む立体化学を有するアミド 12 が良好な収率にて得られることを見出した。これによって C6 位に立体選択的に炭素鎖の導入を達成し、C6-C20 結合の形成に成功している。

Scheme 2



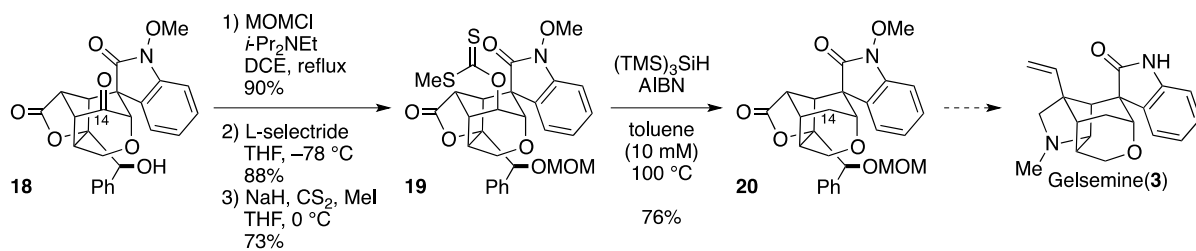
次に、原田は C15-C20 結合の形成に取り組んだ (Scheme 3)。スチレン **12** に対してメタクロロ過安息香酸を作用させたところ、立体選択的なエポキシ化が進行することでエポキシド **13** を得た。続いて、酸性条件にて加熱を行ったところ、驚くべきことに C14-C20 結合を有するラクトン **15** を得た。原田は、アミドによるエポキシドの開環が進行した後に **14** となり、エナミン **14** がケトンに求核攻撃することで予期せぬ C14-C20 位間で炭素-炭素結合が形成されたためであると考え、このエナミンの反応性を活用し、C15-C20 位間の炭素-炭素結合を形成する計画を立てた。すなわち、ケトンのカルボニル α 位に脱離基を導入しておくことで望む炭素-炭素結合を形成するというものである。モノプロモ体 **16** を合成した後に酸性条件下加熱したところ、エポキシドの開環とエナミン **22** の分子内アルキル化反応により炭素-炭素結合の形成が進行し、ゲルセミンの骨格が有する C15-C20 結合を持ったラクトン **23** を良好な収率にて得た。これにより、ゲルセミン型化合物の複雑に縮環した中心となる炭素骨格の形成に成功した。

Scheme 3



続いて、C14 位における脱酸素化を行った (Scheme 4)。脱酸素化は Barton-McCombie の条件を用いることで実現した。すなわち、**23** の水酸基を MOM 基によって保護した後にケトン還元し、キサントゲン酸エステル **24** に導いた。**24** はラジカル開始剤として AIBN、水素源としてトリストリメチルシリランを用いて 10mM の濃度にてトルエン中にて脱酸素体 **25** へと変換している。

Scheme 4



以上、原田は標的化合物群の共通中間体である **4** より分子内反応を活用することで複雑に縮環したゲルセミン型化合物の中心骨格の構築に成功している。さらに、C14 位において脱酸素化を行う方法論を確立しており、C5-N 結合の形成によるピロリジン環の構築と C20 位第四級炭素の構築を行うのみでゲルセミン型の化合物を合成可能な経路を確立している。本合成経路は短段階にて効率的にゲルセミン型化合物の中心となる炭素骨格を形成しており、天然物を基軸とした化合物ライブラリー構築の観点から見ても有用な合成経路であると言える。この成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬科学）の学位を授与するに値するものと認めた。