

審査の結果の要旨

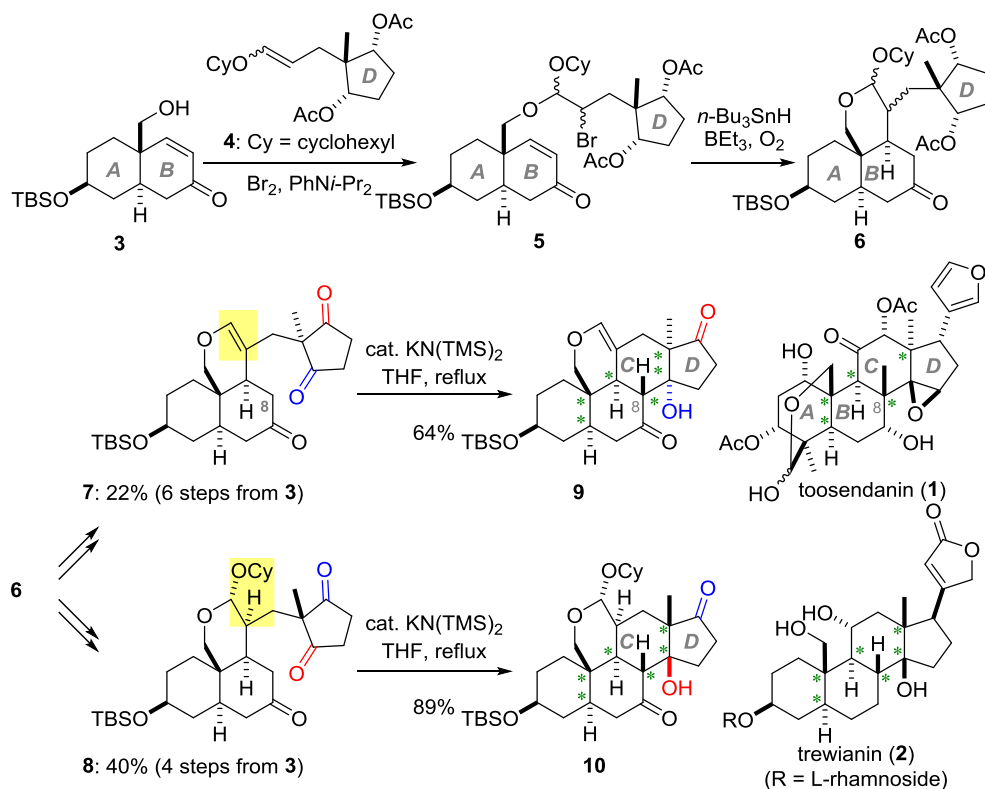
氏名 福島圭一郎

福島圭一郎は、「高酸化度ステロイド天然物トレウィアニンおよびトウセンダニンの全合成研究」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

自然界に広く存在するステロイドは、生命機能を制御する重要な生物活性物質である。主にステロイドの多様な生物活性は、6/6/6/5員環の縮環様式と骨格上の極性官能基により制御される。ステロイドのAB環がトランス、CD環がシスに縮環し、連続した13個の不斉中心と4つの第4級炭素を有するトウセンダニン(1)は、抗ボツリヌス活性やがん細胞のアポトーシスへの誘導などの生物活性を有する。一方、トランス縮環したAB環とシス縮環したCD環から成るステロイド骨格上に、3つのヒドロキシ基、ブテノリドおよびラムノースを有するトレウィアニン(2)は、痛風やリウマチに対する医薬品として古来より使用されている天然物である。これらの天然物は重要な生物活性を有するにもかかわらず、天然から極微量しか得られない。したがって1や2をリガンドとした受容体探索および活性発現機構の解明には、これらの化学的大量供給が必須となる。一方、1や2は数多くの極性官能基や不斉中心を有し、これらの全合成は非常に困難である。このような背景のもと、福島は1および2の合成研究に着手した。

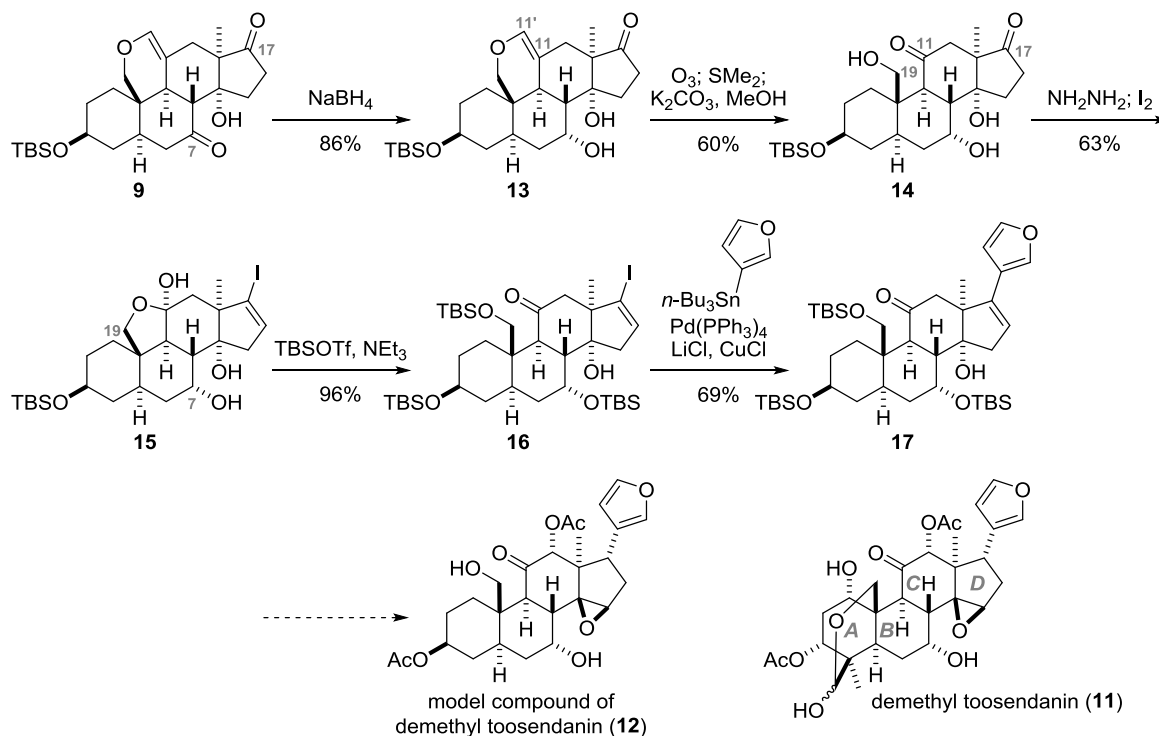
当研究室ではすでに、高酸化度ステロイド骨格の立体制御合成を確立している(Scheme 1)。すなわちAB環3とD環4のアセタールカップリングにより5が得られた。5に対するラジカル環化反応は共通中間体6を与えた。6から数工程の変換反応を経て7および8をそれぞれ合成した。加熱還流下、7および8に対し触媒量のKN(TMS)₂を用いると、CD環の縮環部が制御されビニルエーテル構造を有する7からは9が、アセタール構造を有する8からは10がほぼ単一生成物として得られる。9と10はそれぞれ1と2の主要骨格を有している。福島は、9および10のステロイド骨格上の官能基化を行うことで1および2の全合成が実現できると考えた。

Scheme 1. Synthetic plan of 1 and 2



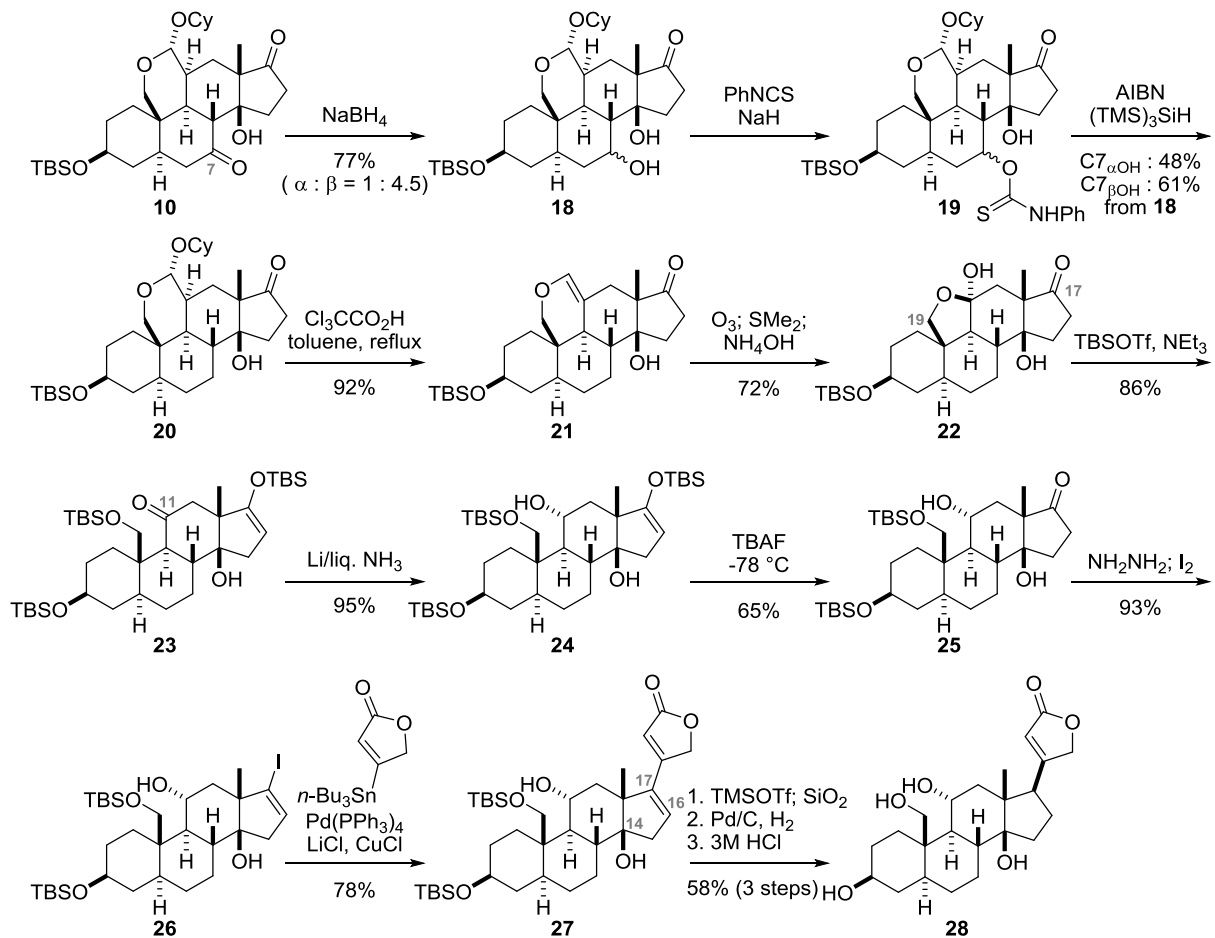
福島はまず、**1** の B、C、D 環上に存在する官能基の導入法について検討することとし、デメチルトウセンダニン **11** の合成研究を行った(Scheme 2)。**11** の AB 環を単純にした **12** をモデル化合物として設定し、ステロイド骨格 **9** からの官能基変換を試みた。水素化ホウ素ナトリウムによる **9** のヒドリド還元は C17 位ケトン存在下、C7 位ケトン上で立体選択的および位置選択的に進行し **13** を与えた。オゾン酸化と続くメタノリシスによって **14** を得た。**14** をビニルヨージド化に付した結果、C17 位ケトンに位置選択的に反応し **15** が得られた。TBSOTf と Et₃N による **15** のシリル化を行い、ヘミアセタールが開環した **16** を調製した。最終的に **16** とスタニルフランとの Stille カップリングにより、高度に酸素官能基化されたトウセンダニン型ステロイド化合物 **17** を合成した。

Scheme 2. Synthesis of highly oxidized steroid **17**



福島は続いて、デメチルトウセンダニン **11** の合成戦略を基盤としたトレウィアニン(**2**)の合成研究を遂行した(Scheme 3)。**10** のヒドリド還元により **18** を得た後、イソチオシアン酸フェニルによるチオカーバメイト化(**18**→**19**)、およびトリストリメチルシリルシランを還元剤として用いたラジカルの脱酸素化反応により **20** を得た。**20** にトリクロロ酢酸を作用させビニルエーテル **21** が得られた。オゾン酸化と続くアンモノリシスによって **22** を与えた。**22** の C17 位ケトンの位置選択的シリルエノールエーテル化およびヘミアセタール部位の開環を伴った C19 位ヒドロキシ基のシリル化により **23** を調製した。**23** に対する C11 位ケトンの立体選択的な Birch 還元(**23**→**24**)と、TBAF を用いたシリルエノールエーテル部位の脱保護を経て **25** を合成した。**25** に対してビニルヨージド化を進行させ **26** を得た後、有機スズ化合物との Stille カップリングを進行させることでブテノリドを導入した。**27** の第 2 級および第 3 級ヒドロキシ基をシリル化した後、C16-C17 位二重結合を水素添加した。この還元は嵩高い C14 位 TMS エーテルと逆から進行し、目的物を単一の生成物として与えた。最後に、すべてのシリル保護基を除去することでトレウィアニンアグリコン **28** の構築に成功した。

Scheme 3. Synthesis of trewianin aglycone 28



以上のように福島は、ステロイド骨格上の B, C, D 環に対する、信頼性の高い官能基変換法を見出した。この官能基変換法が様々なステロイド化合物の誘導体合成に応用されれば、創薬研究におけるリード化合物を創製するための重要な戦略になり得る。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。