

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 新木 悠介

論 文 題 目 ステロイド系天然物 Physalin 類の合成研究

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 西川 俊夫

名古屋大学教授 小鹿 一

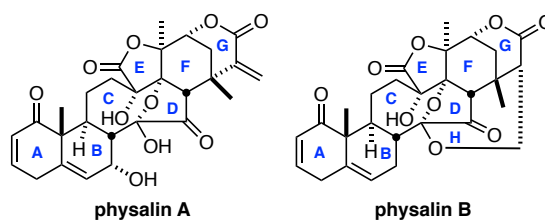
名古屋大学教授 北 将樹

名古屋大学教授 横島 聡

名古屋大学准教授 中崎 敦夫

論文審査の結果の要旨

フィサリン (physalin) は 1969 年にナス科植物ホオズキより苦味成分として単離・構造決定されたステロイド系天然物で、これまでに 50 を超える類縁体が報告されている。Physalin 類は、数あるステロイド系天然物の中でも特に酸化が進んだ群を抜いて複雑な構造を有している。これらには NF- κ B 転写活性化阻害、ヘッジシグナル伝達経路の阻害、ユビキチン-プロテアソーム経路の阻害など様々な生物活性を示すことが報告されており、この化合物群は創薬分野において新薬開発のリード化合物として期待されている。しかし、その極めて複雑な構造のため、いまだに全合成は達成されておらず、有機合成化学の観点からも、フィサリンの効率的な合成法の開発は挑戦的な課題である。本博士論文は、フィサリン類の全合成を目指し、それに必要な合成課題の解決について述べたものである。



第 2 章では、この複雑な化合物の合成にあたり、その生合成経路を考察した。フィサリンの生合成はほとんど未解明だが、その構造的類似性から同じナス科植物から単離されたウィザノライドから合成されると考えられてきた。そこで、これまで単離されているウィザノライド類の構造から図 1 に示す具体的な生合成経路を推定した。ウィザノライド G から D 環にエノン構造を有する **1** が合成され、その逆アルドール反応によって C13-C14 結合が開裂しエノール **2** が生成し、それが不飽和ラクトンへの Michael 付加によって C16-C24 結合が形成されるという経路である。生成した **3** の 9 員環アルケンの *cis*-ジヒドロキシ化によって **4** を経由してフィサリン C が合成されると考えた。

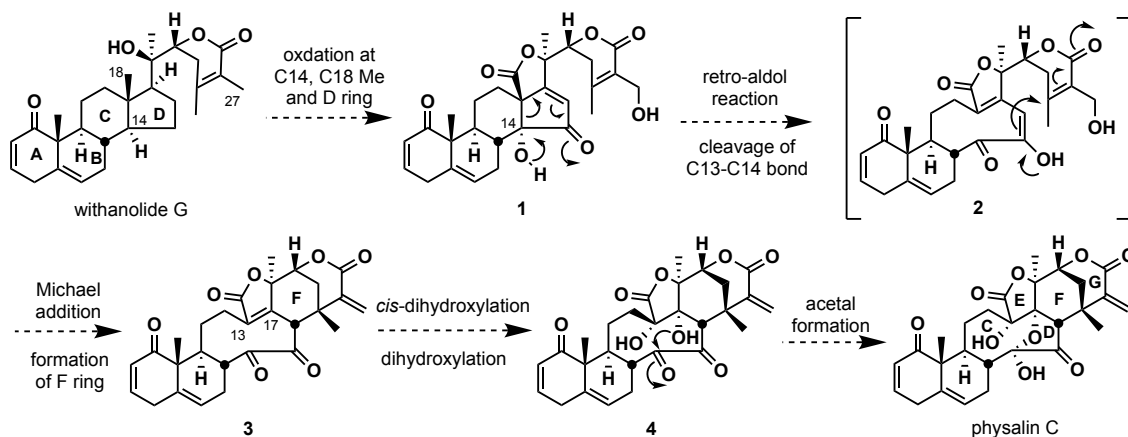


図 1. フィサリンの推定生合成経路

この推定生合成経路は、ウィザノライド骨格からフィサリン CDEFG 環をわずか 2 工程で合成できる魅力的な合成ルートになりうる。そこでこの推定生合成経路を化学的に模倣することでフィサリンを全合成することにした。この合成のためには、**1** に相当する化合物の合成に加え、以下の 3 つの合成課題 1) C13-C14 結合の開裂、2) C16-C24 結合の形成、3) 9 員環アルケンの面選択的 *cis*-ジヒドロキシル化、を実現する必要がある。

第3章では、この課題のうち、1) C13-C14結合の切断と、3) それによって生成する C13-C17アルケンのジアステレオ面選択的 *cis*-ジヒドロキシ化のモデル実験について述べた(図2)。まず、文献既知の化合物 **5** から14位に水酸基、17 α ,20 α -エポキシドを有する化合物 **6a-c** を合成し、塩基性条件下、逆アルドール反応による C13-C14結合の切断を検討したが、目的の開裂体 **8** は得られなかった。一方、**6a** の14位水酸基にアルコキシラジカルを発生させると、炭素9員環を有する **9a** が好収率で得られ、C13-C14結合の開裂が実現した。なお、この反応は14位エピマー **6b**、**6c** でも同様に進行し、この14位水酸基の立体配置に依存しないことがわかった。次に、得られた **9** を使い C13-C17アルケンのジアステレオ面選択的 *cis*-ジヒドロキシ化を検討した。16位に α 配向の置換基が存在する **9a** を OsO₄ によって酸化すると、 β -ジオールが主生成物として得られ、16位に β 配向でニトロベンゾイル基をもつ基質 **9b** を用いたところ、立体選択性が逆転し、目的の α -ジオール **10** を主生成物として得ることに成功した。以上、C13-C17アルケンのジアステレオ面選択的 *cis*-ジヒドロキシ化の課題の解決法を見出すことができた。

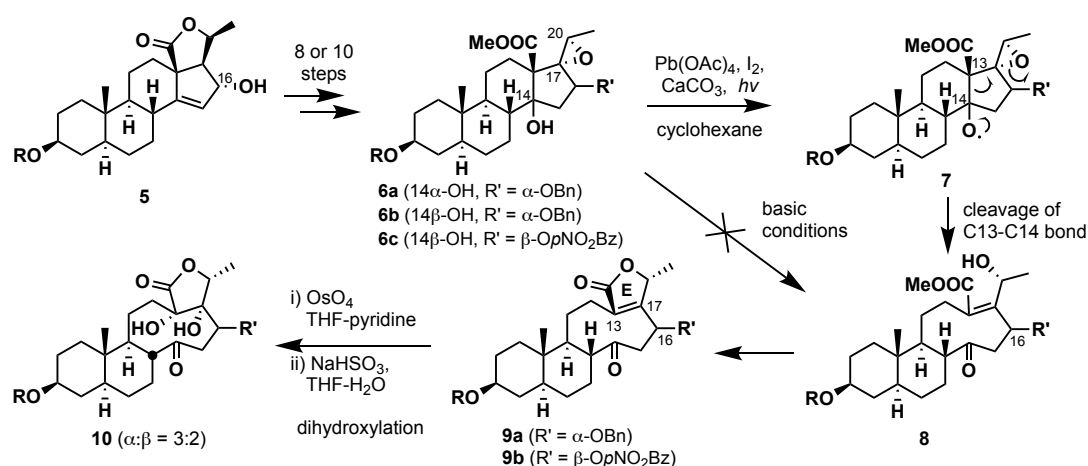


図2. C13-C14結合の切断と C13-C17アルケンのジアステレオ面選択的 *cis*-ジヒドロキシ化

第4章では推定生合成経路を模倣してフィサリンを全合成するのに必要な G 環を含む重要中間体の合成について述べた。文献既知の化合物から5工程の変換を経て得られる D 環にメチルケトンをもつ化合物に 2-lithio-1,3-dithiane を付加させ、ジチアンの脱保護と水酸基の保護により α -ヒドロキシアルデヒドへと変換した。この主生成物の 20 位の立体配置は天然物とは反対であったが、池川らの方法によって不飽和ラクトン (G 環) の導入に成功した。この化合物は 15 位水酸基をケトンへ酸化し、14 位に水酸基を導入することで、立体化学は異なるものの鍵反応前駆体に変換できると考えられる。今後、ジチアンの付加反応の立体選択性を改善することで、20 位が天然型の鍵反応前駆体を合成し、連続反応を利用したフィサリンの全合成へと展開されることが期待される。

以上の研究成果は、生物有機化学及び関連分野に重要な貢献をしていることが認められる。本学位審査委員会は、この本論文が博士(農学)の学位論文として十分に価値あるものと認め、論文審査に合格と判定した。