

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 渡邊 正悟

論 文 題 目 強心ステロイド類の新規合成法の開発

論文審査担当者

主 査 名古屋大学准教授 中崎 敦夫

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

論文審査の結果の要旨

強心ステロイドは、植物から動物に至るまで広く見出されている天然有機化合物である (Figure 1)。強心ステロイドは、古くからうっ血性心不全の治療薬として利用されてきたが、近年では、悪性腫瘍や自己免疫疾患などの難治疾患に対する治療薬の開発への貢献が期待されている。さらに強心ステロイドは、誘引活性のような特定の動物の行動に大きな影響を与えるものも見出されていることから、化学生態学分野からも注目を集めている。以上のように、強心ステロイド骨格は多様な生物活性を発現し得る **privileged structure** である。その有用性を引き出すためには、天然型・非天然型を問わず強心ステロイド類の自在合成法の開発が必要不可欠である。しかしながら、これまでに多くの優れた合成研究が成されてきたにも関わらず、強心ステロイド類の自在合成法は十分に整備されていないのが現状である。本博士論文は、多様な強心ステロイド類を、創薬研究や化学生態学研究などにおける研究用のツールとして供給することを目的とし、天然型・非天然型強心ステロイド類の自在合成法の開発について述べたものである。

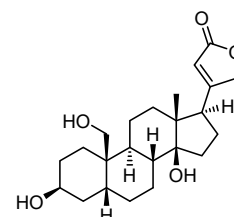
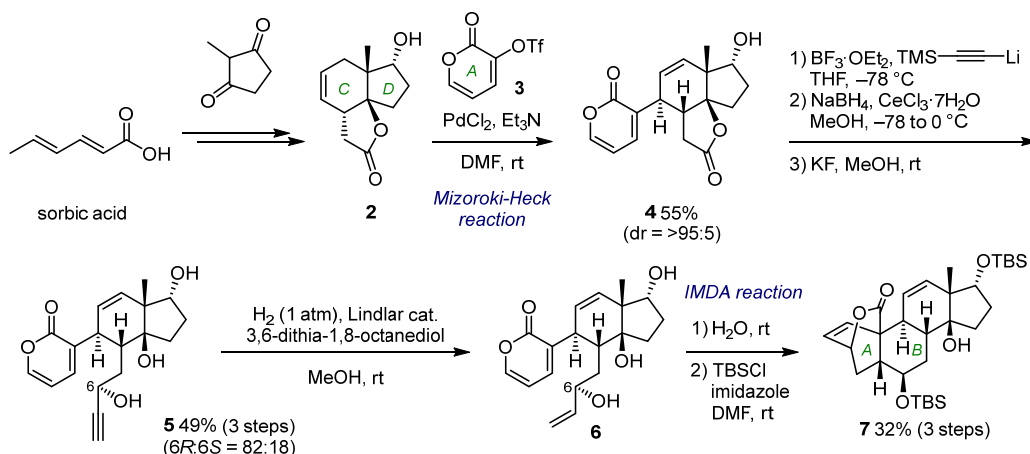


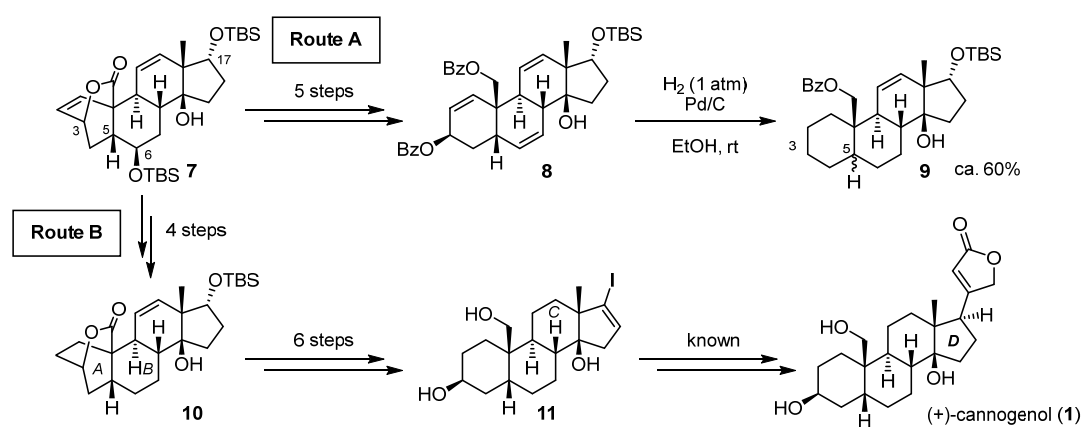
Figure 1. Structure of cardiotonic steroid (+)-cannogenol (**1**)

第二章では、ステロイド骨格の新規構築法の開発と、光学活性な鍵中間体 **7** の合成について述べた (Scheme 1)。はじめに、前駆体 **6** の分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応によってステロイド骨格を構築することを計画し、ラセミ体の CD 環セグメント **2** を用いて前駆体 **6** の合成と IMDA 反応の条件の精査を行った。まず、CD 環セグメント **2** と 2-ピロンセグメント **3** を用いた溝呂木-Heck 反応によって高立体選択的に AC 環の結合を形成し **4** を得た。続いて、求ジエンに相当する二炭素ユニットの導入を経て前駆体 **6** に変換した。前駆体 **6** の IMDA 反応を検討した結果、水溶媒中で反応を行うことによって、期待した **7** を立体選択的に得ることができた。このジアステレオ選択性の発現が水溶媒中での疎水的な相互作用によるものと予想し、それは溶媒を加味した DFT 計算でも支持された。また、いくつかの問題点を解決することにより、光学的に純粋な鍵中間体 **7** をグラムスケールで合成することにも成功した。



Scheme 1. Synthesis of key intermediate **7** via Mizoroki-Heck and IMDA reactions.

第三章では、前述の鍵中間体 **7** を起点としたサイト選択的な構造修飾の検討と、そこで得られた結果を基盤とした (+)-cannogenol (**1**) の全合成について述べた (Scheme 2)。はじめに、鍵中間体 **7** やその誘導体の反応性を知ることを目的として、Route A では AC 環のアルケンの還元や 6 位のデオキシ化を検討した。その結果、1) A 環の架橋ラク톤を開いた誘導体 **8** を基質としてアルケン還元する際に、3 位がデオキシ化される点、および 2) B 環のアルケン還元する際に 5 位がエピメリ化する点などが問題点として明らかとなった。これらの結果は、強心ステロイド合成を行う上では致命的であることから、それ以上の検討を断念することとした。



Scheme 2. Two synthetic routes for the total synthesis of (+)-cannogenol (**1**).

次に、Route A で得られた結果に基づき、Route B では、上記の問題点を克服するために AC 環のアルケン還元するタイミングや 6 位のデオキシ化の方法を変えて構造修飾を検討した (Scheme 2)。まず、鍵中間体 **7** に対して接触水素添加を行ったところ、3 位のデオキシ化は起こらずに A 環のみが選択的に還元されることを見出した。続いて、A 環に架橋ラク톤を有する化合物でも、Route A の場合と同様に 6 位と 17 位の水酸基を差別化することができた。さらに、ラジカル還元条件を検討することによって 5 位のエピメリ化を伴うことなく 6 位のデオキシ化を達成して化合物 **10** を得た。その後、17 位水酸基の配向性を利用した Crabtree 錯体条件による C 環の還元、D 環の酸化/ヨウ素化、および架橋ラク톤の還元的開環を経てアルケニルヨード **11** に変換することができた。この **11** は (+)-**1** の合成中間体として報告されていた化合物であり、文献の方法に従って (+)-**1** の全合成を完了した。鍵中間体 **7** を使った本合成法は、サイト選択的な酸素官能基化を行うことで、今後、さまざまな強心ステロイド類の自在合成に利用可能と期待される。

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。