

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

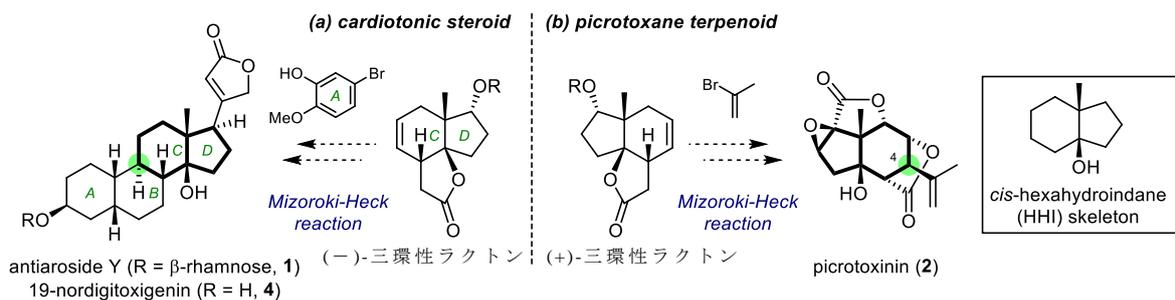
論文題目 構造的類似性に着目したテルペノイドの統一的合成

氏名 松村泰志

論文内容の要旨

本論文は、構造的類似性に着目し、異なる2つのテルペノイドを統一的に合成した研究について述べたものであり、三つの章から構成される。

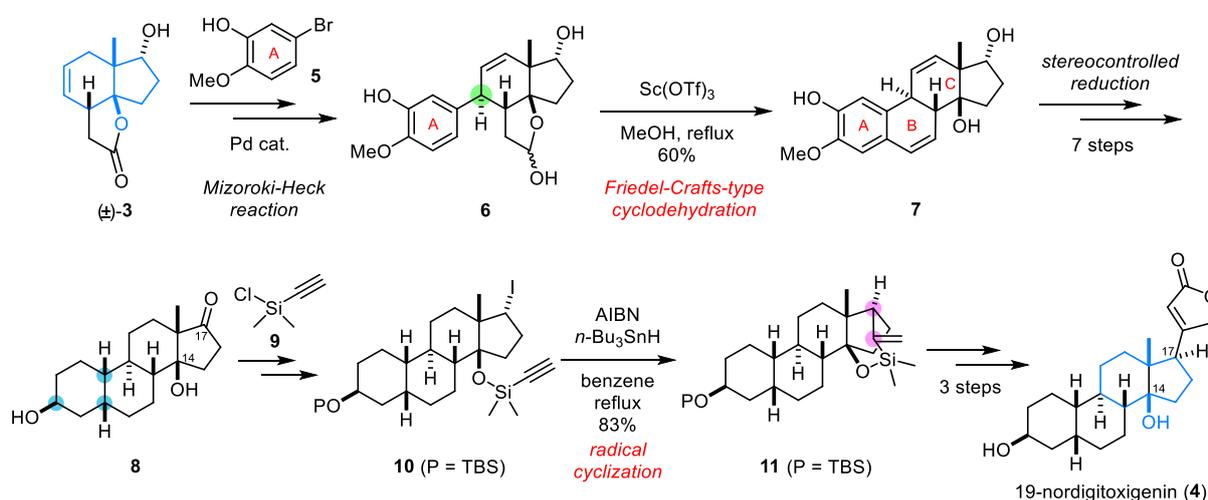
第一章「序論」では、テルペノイドである強心ステロイドとピクロトキサン型テルペノイドの構造的特徴や生物活性、過去の合成例について詳述した後、本研究の位置づけについて説明した。強心ステロイドは、細胞膜に存在する $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ を強力に阻害することで、 Na^+ の細胞外への流出を抑え、筋収縮を促すため、心不全を改善する強心薬として利用されている(Scheme 1(a))。さらに、本化合物群の中には強心作用だけでなく、がん細胞の増殖阻害作用を示す **antiaroside Y (1)**なども報告されており、強心ステロイドの新たな有用性に注目が集まっている。一方、GABA受容体の阻害剤として知られるピクロトキサン型テルペノイドは、神経科学分野において重要なツール分子として利用されている(Scheme 1(b))。近年、**picrotoxinin (2)** は哺乳類の概日時計の周期を短縮化することが報告され、概日時計の仕組みを解明し、不眠症などの疾患を制御する分子として期待されている。このように、2つの天然物群には、人類の健康に貢献する創薬シード化合物が多く見出されており、作用機序解明のために標品を供給することが求められている。そこで本研究では、強心ステロイドとピクロトキサン型テルペノイドを合成する新たな方法の開発を目指した。



Scheme 1. Synthetic strategies of cardiotonic steroids and picrotoxane terpenoids.

2つの天然物の構造に着目すると、*cis*-ヘキサヒドロインダン(HHI)骨格を共通して有していることが分かる。したがって、本研究では、当研究室で開発された *cis*-HHI 骨格を有する三環性ラクトンを利用し、異なるカップリングパートナーとの Mizoroki-Heck 反応を経ることで、**1** のアグリコンの 19-nordigitoxigenin (**4**)と picrotoxinin (**2**)を全合成することとした。

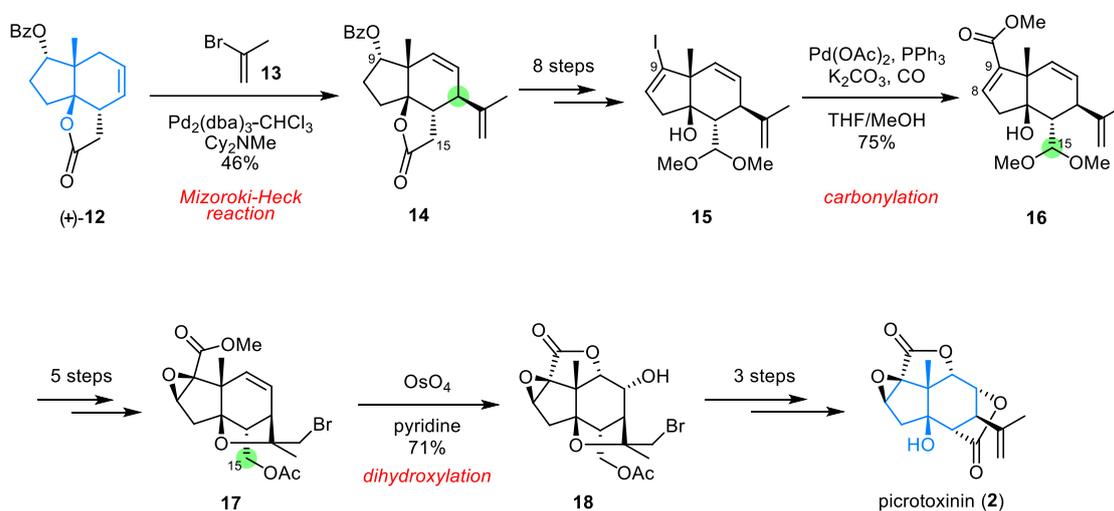
第二章「19-nordigitoxigenin の全合成」では、ヒト肺がん細胞の増殖阻害活性を有する強心ステロイド antiarosideY (**1**)のアグリコンである 19-nordigitoxigenin (**4**)のラセミ合成を行った(Scheme 2)。まず、三環性ラクトン(±)-**3** とプロモアレーン **5** との Mizoroki-Heck 反応を行うことで、ステロイドの A 環部分を立体選択的に導入しラクトール **6** へと変換した後、Friedel-Crafts 型の脱水環化反応により B 環を構築することで、四環性化合物 **7** を合成した。その後、ABC 環を立体選択的に還元することで、19-ノルステロイド骨格を持つ **8** の合成に成功した。残る課題である 17 位のブテノリドの導入については、筆者は 14 位にあるヒドロキシ基の配向性を利用すれば、ブテノリドを立体選択的に構築できると考えた。すなわち、17 位ケトンをもードアルカンへと変換した後、アセチレンを持つ **9** を 14 位のヒドロキシ基に導入して化合物 **10** を合成した。そして、AIBN と *n*-Bu₃SnH を作用させてラジカル環化反応を行ったところ、環状シラン **11** を得ることに成功した。その後、酸化反応と既知の Wittig 試薬を用いたブテノリドの構築を 2 工程で行うことで、**4** の初の全合成を達成した。



Scheme 2. Total synthesis of 19-nordigitoxigenin (**4**).

第三章「picrotoxinin の全合成」では、神経科学分野における重要なツール分子である picrotoxinin (**2**)の不斉全合成を行った(Scheme 3)。まず、三環性ラクトン(+)-**12** とプロペニルブロミド **13** との Mizoroki-Heck 反応を行った。検討の結果、Pd 触媒のホスフィン配位子を用いず塩基として Cy₂NMe を使った場合、所望のカップリング体 **14** を 46%の収率で、単一のジアステレオマーとして得ることができた。次に、**14** の 15 位に結合する余分なラクトンカルボニル基を酸化的開裂により除去した後、9 位にメ

トキシカルボニル基を導入するための官能基変換を行うことで、ヨードアルケン **15** へと変換した。続いて、CO 雰囲気下、MeOH 溶媒中で Pd 触媒を作用させてカルボニル化を行ったところ、目的のメチルエステル **16** を 75%の収率で得ることができた。その後、15 位ジメチルアセタールのアセトキシ基への変換、環外アルケンを保護のためのブロモエーテル化、 $\Delta^{8,9}$ -アルケンの立体選択的エポキシ化を経て化合物 **17** を合成した。そして、吉越らが以前報告した方法を参考に、OsO₄ による **17** の面選択的なジヒドロキシ化を行ったところ、期待通り α 面から選択的に反応が進行し、そのまま自発的にラクトン化が進行した **18** を 71%の収率で得ることができた。最後に酸化反応を経てもう一つのラクトンの形成した後、エーテル環の開環を行うことで picrotoxinin (**2**) の不斉全合成を達成した。



Scheme 3. Total synthesis of picrotoxinin (**2**).

以上のように、*cis*-HHI 骨格を有する三環性ラクトンを用いて、Mizoroki-Heck 反応を鍵反応とすることで、19-nordigitoxigenin (**4**) と picrotoxinin (**2**) の全合成を達成した。本研究により、創薬シードとして重要な 2 種類の天然物群を統一的に合成できると考えられ、今後の創薬研究に大きく貢献できると期待される。