

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 松村 泰志

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

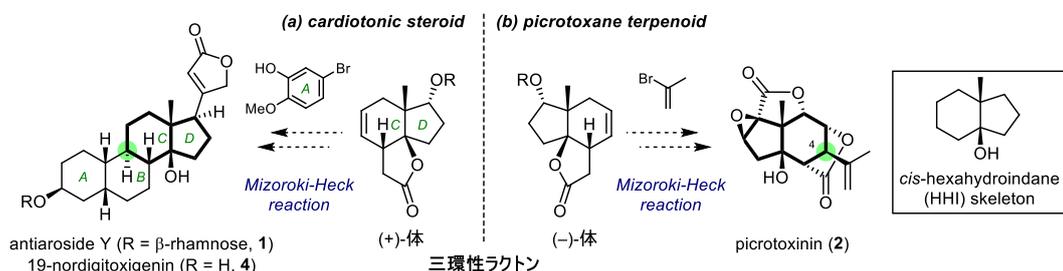
論文審査担当者

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
	岩手大学教授	中崎 敦夫

論文審査の結果の要旨

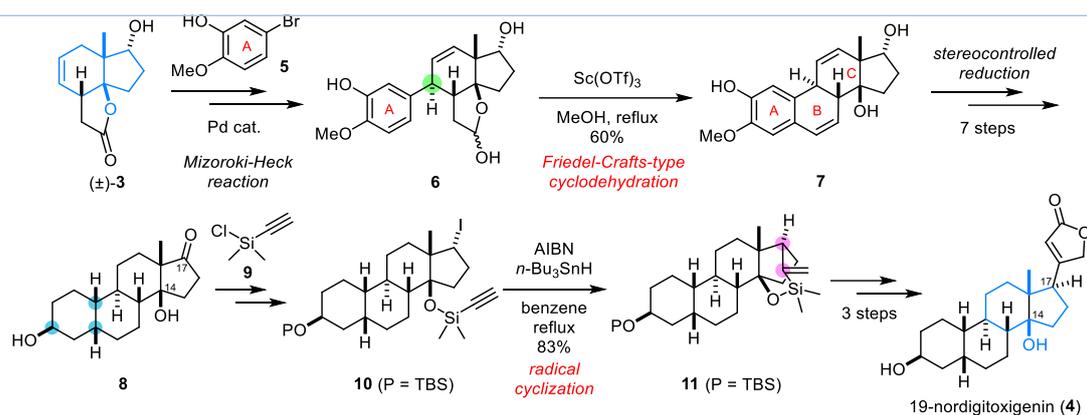
テルペノイドは、構造多様性に富み、様々な生物活性をしめす重要な天然物群である。例えば強心ステロイドは、強心薬として利用されているが、抗がん活性を示す **antiaroside Y (1)** などとも報告されており、強心ステロイドの新たな有用性に注目が集まっている [Scheme 1(a)]。一方、GABA_A 受容体の強力な阻害剤として知られるピクロトキサン型テルペノイドは、神経科学分野におけるツール分子として重要だが、近年、**picrotoxinin (2)** は哺乳類の概日時計の周期を短縮化することが報告され、その作用機序に興味を持たれている [Scheme 1(b)]。従ってこれら2つの天然物群は、人類の健康に貢献する創薬シード化合物であり、作用機序解明やその有効活用のために関連化合物を合成化学的に供給することが求められている。本博士論文では、有用な生物活性を持つ強心ステロイドとピクロトキサン型テルペノイドのなかから **antiaroside Y (1)** と **picrotoxinin (2)** を選び、合成法の開発について述べたものである。

これら2つの天然物群の構造には、*cis*-ヘキサヒドロインダン (HHI) 骨格が共通して含まれている。そこで、当研究室で開発した *cis*-HHI 骨格を有する三環性ラクトンを使って、Mizoroki-Heck 反応によって異なるカップリングパートナーを導入し、**4** と **2** の合成する計画である (Scheme 1)。



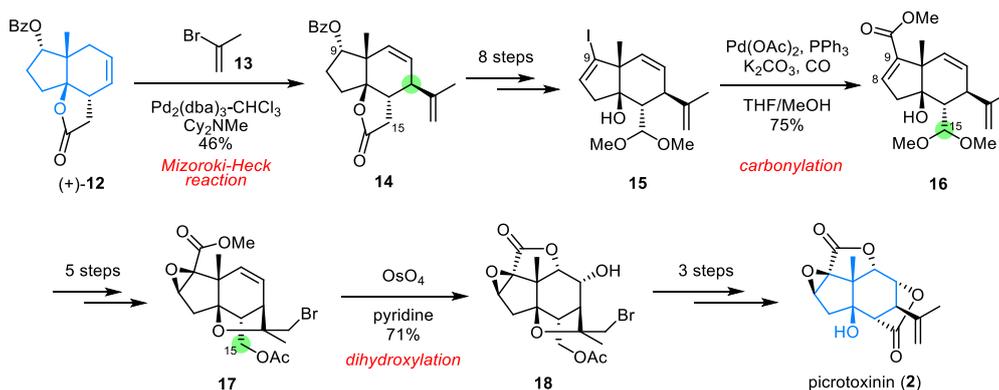
Scheme 1. Synthetic strategies of cardiotonic steroids and picrotoxane terpenoids.

第二章では、**antiaroside Y (1)** の合成法を確立するために、そのアグリコンである 19-nordigitoxigenin (**4**) のラセミ合成について述べている (Scheme 2)。まず、三環性ラクトン (\pm)-**3** とブロモアレーン **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。17 位ブテノリドの立体選択的導入では、14 位にあるヒドロキシ基の配向性を利用した。すなわち、ケイ素テザーを介して 14 位のヒドロキシ基にアセチレンを導入した環化前駆体 **10** を合成し、これに対しラジカル環化反応を行うことで、環状シラン **11** を得た。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** の全合成を達成した。



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

第三章では、picrotoxinin (**2**)の不斉全合成について述べている(Scheme 3)。三環性ラクトン(+)-**12**とプロペニルブロミド **13**との Mizoroki-Heck 反応では、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ と Cy_2NMe を使った場合に目的の **14**を46%の収率で、単一のジアステレオマーとして得た。得られた **14**から、15位に結合する余分なカルボニル基の酸化的除去を経てヨードアルケン **15**へ変換した後に、MeOH 溶媒中、一酸化炭素雰囲気下で Pd 触媒を作用させ、メチルエステル **16**を75%の収率で得た。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、環外アルケンの保護のためのブロモエーテル化、 Δ^8 -アルケンの立体選択的エポキシ化を経て **17**を合成した。そして、吉越らが報告した方法を参考に、 OsO_4 による **17**の α 面選択的なジヒドロキシル化とラクトン化によって **18**を71%の収率で得た。最後に、酸化を含む3工程で **2**の不斉全合成を達成した。



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

ここで開発した合成法によれば、*cis*-HHI 骨格を持つ三環性ラクトンを使って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ことを示しており、これら化合物を活用した創薬研究に大きく貢献できると期待される。本学位審査委員会は、この本論文が生物有機化学及び関連分野に重要な貢献をしており、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。