

# 主論文の要約

氏名：松村 泰志 (マツムラ タイシ)

専攻 研究室：応用生命科学専攻 生物有機化学研究室

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

テルペノイドは、自然界において構造多様性に富んだ化合物群であり、様々な生物活性を有する化合物が多く見出されている。例えば強心ステロイドは、細胞膜に存在する  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase を強力に阻害することで、 $\text{Na}^+$ 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おり、**digoxin** がその代表例である (Figure 1(a))。さらに、本化合物群の中には強心作用だけでなく、ヒト肺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、近年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、ピクロトキサン型テルペノイドは、GABA 受容体を強力に阻害することで、神経興奮作用を示すことが知られており、**picrotoxinin (2)** 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 (Figure 1(b))。近年、**picrotoxinin (2)** は哺乳動物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しうる分子として期待されている。また、**picrodendrin P** は **picrotoxinin (2)** より GABA 受容体を強力に阻害することに由来し、殺線虫活性を示すため、新たな駆虫薬としての可能性が持たれている。

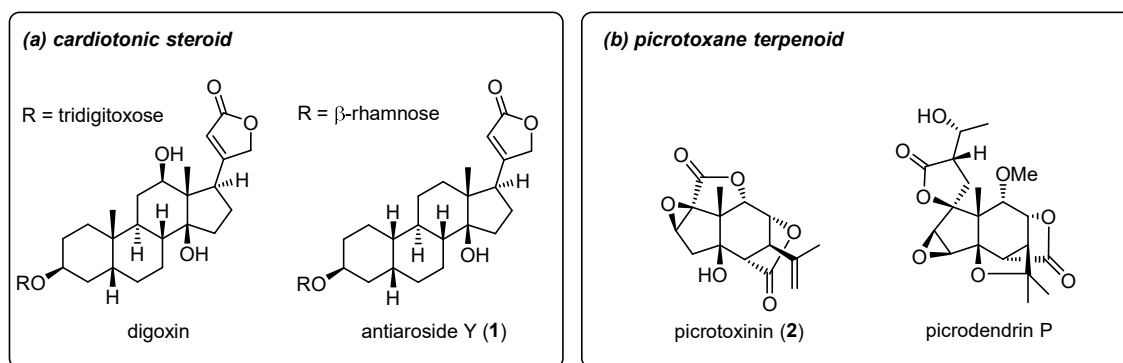
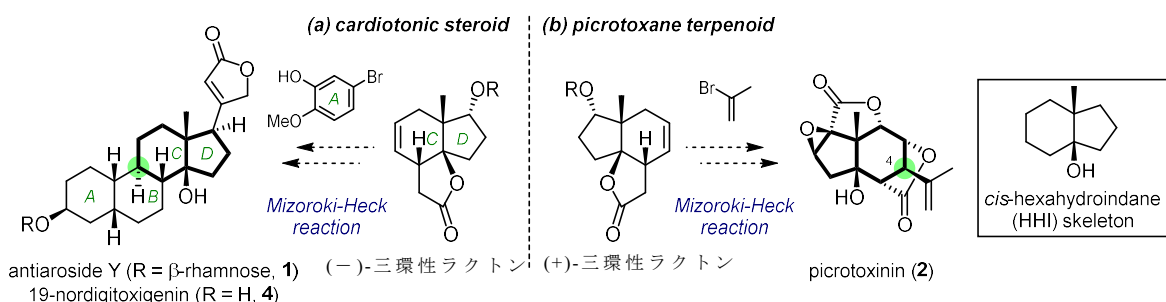


Figure 1. Representative Structures of cardiotoxic steroids and picrotoxane terpenoids.

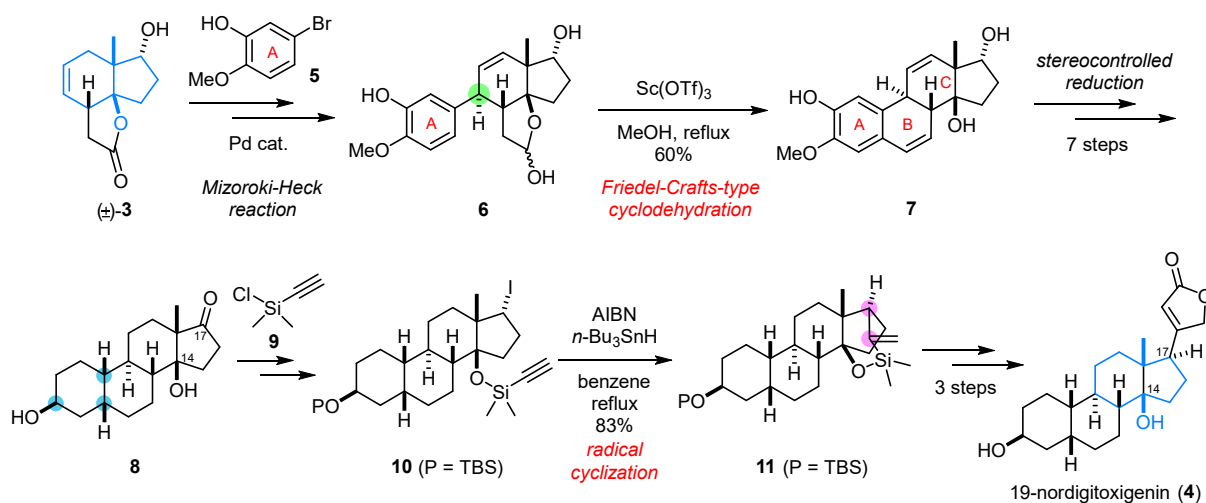
このように、2つの天然物群には、人類の健康に貢献する創薬シード化合物が多く見出されており、作用機序解明のために標品を供給することが求められている。したがって本研究では、強心ステロイドとピクロトキサン型テルペノイドの供給を目的として、2つの天然物群を合成する新たな方法の開発を目指した。

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 (Scheme 1)。そこで、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、19-nordigitoxigenin (4) と **picrotoxinin (2)** を全合成することとした。



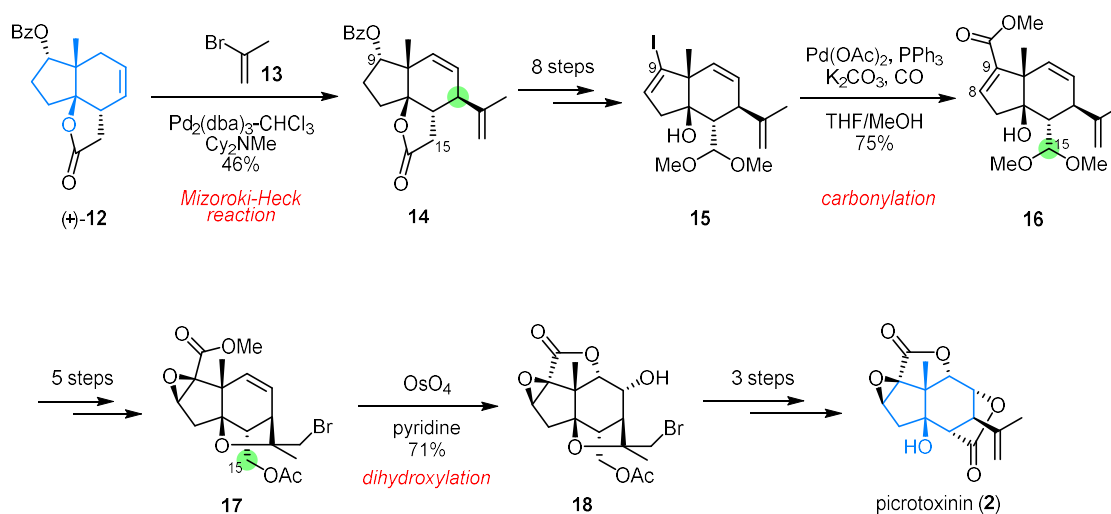
**Scheme 1.** Synthetic strategies of cardiotonic steroids and picrotoxane terpenoids.

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 antiaroside Y (**1**)の合成法を確立するために、**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**とブロモアレン **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 位ケトンをもよお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することで化合物 **10**を合成した。そして、AIBN と  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  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 Cy<sub>2</sub>NMe 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、MeOH 溶媒中、CO 雰囲気下で 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、環外アルケンの保護する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、吉越らが報告した方法を参考に、OsO<sub>4</sub> 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  $\alpha$  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 反応を鍵とすることで、19-nordigitoxigenin (4) と picrotoxinin (2) の全合成を達成した。本研究は、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。