

論文審査の結果の要旨

千葉俊介

本論文は、抗真菌活性天然物(-)-Sordarin の合成について 2 章にわたり述べたものである。

Sordarin(1)は、子囊菌 *Sordaria araneosa* の代謝産物であり、真菌のタンパク質合成を選択的に阻害するため、真菌感染症に対する新しいリード化合物として注目されている。Sordarin の構造は、多置換ノルボルネンを含む特異な四環性ジテルペン骨格に、異常構造を有する単糖が

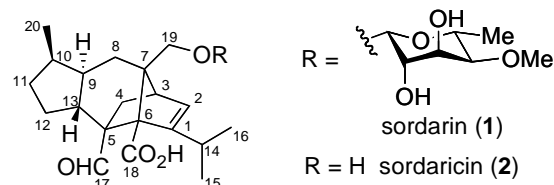


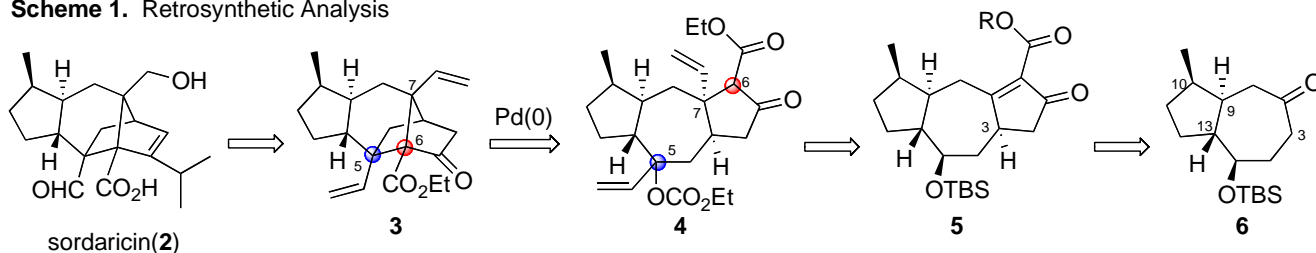
Figure 1.

$\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシド結合したものである(Figure. 1)。これまで、様々な sordarin 類縁体が合成されているものの、アグリコン sordaricin 部位の化学修飾は極めて困難であるために、そのほとんどが単糖部位を修飾したものである。構造活性相関を調べるためには、sordaricin 部位の誘導体も合成できる、汎用性の高い合成ルートの開発が望まれていた。

第一章では、アグリコン sordaricin (2)の合成について述べている。

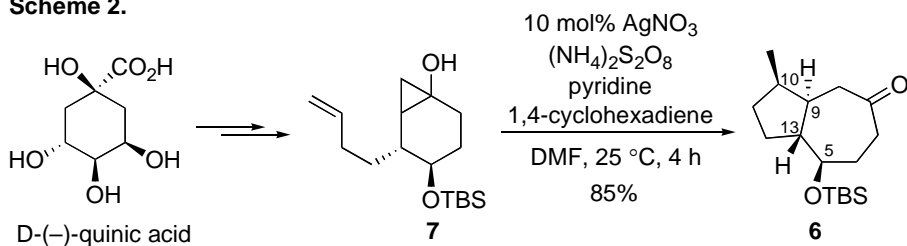
過去に sordaricin (2)の合成が 2 例報告されているが、いずれも生合成経路として提唱されている分子内 [4+2]環化付加反応を利用することで、そのノルボルネン骨格が構築されている。ところが、両合成ルートは、連続する不斉中心の構築や、環化前駆体となる多置換シクロペンタジエンの合成に多段階を要している。従来、ノルボルネンなどのビシクロ[2.2.1]骨格は、アルケンとシクロペンタジエン誘導体の[4+2]付加環化反応で合成されてきた。これに対して筆者は、遷移金属触媒を用いる分子内アリル化反応による、多置換ノルボルナノン 3 の新たな合成法を考案した(Scheme 1)。

Scheme 1. Retrosynthetic Analysis



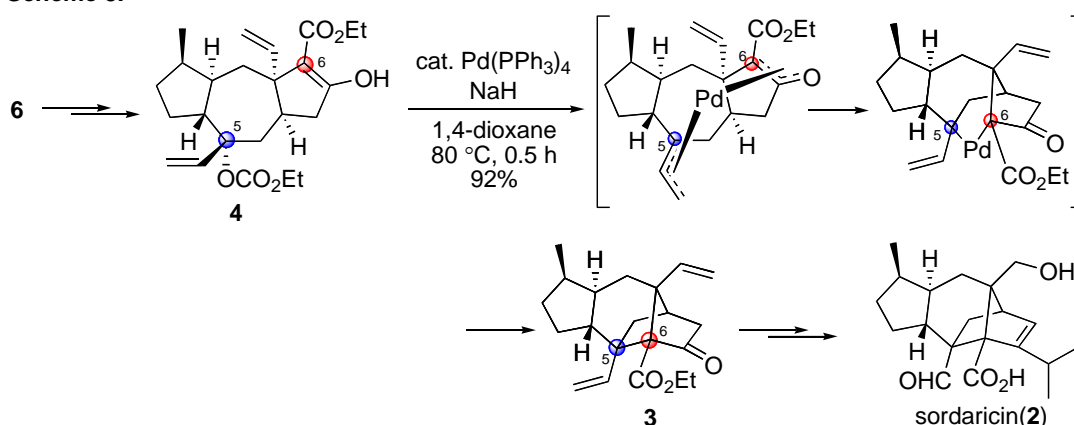
まず、筆者は、触媒量の AgNO_3 、再酸化剤として $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 、添加剤としてピリジンを用いるシクロプロパノールの触媒的一電子酸化による、効率的な β -ケトラジカル生成法を開発した。この反応を用いて、キナ酸より誘導した二環性シクロプロパノール 7 から、ビシクロ[5.3.0]デカン-3-オン 6 を立体選択的に合成することに成功している(Scheme 2)。

Scheme 2.



6 から合成した三環性化合物 4 に、1,4-ジオキササン中、NaHと触媒量のPd(PPh₃)₄を作用させると、 π -アリルパラジウムとナトリウムエノラートの分子内カップリング反応によって、2つの第四級炭素間[C(5)–C(6)]の結合が構築され、多置換ノルボルナノン3が収率良く得られることを見出した。本環化反応では、あらかじめNaHを添加してナトリウムエノラートを生成させておくことが重要である。筆者は、その反応機構について、 π -アリルパラジウムとナトリウムエノラートの分子内金属交換によって反応点が近づき、続く生成物の還元的脱離によってカップリング反応が進行していると推測している。さらに本反応は、種々の置換基を有するピシクロ[2.2.1]骨格の構築法として広く利用できることも明らかにしている。3から、イソプロピル基の導入、OsO₄–PhB(OH)₂を用いる末端アルケンの選択的ジヒドロキシ化を経て、(-)-sordaricin (2)へと導いている。

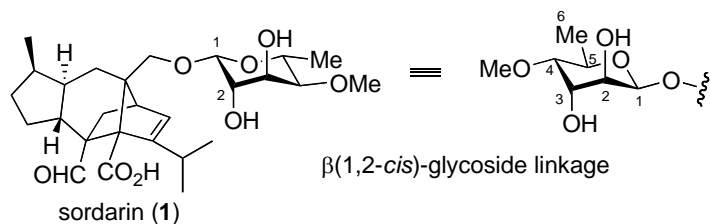
Scheme 3.



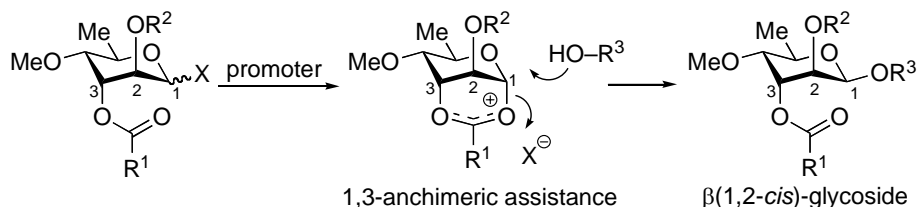
第二章では、sordarin (1)の合成について述べている。

先述したように、sordarin (1)は sordaricin (2)に単糖が $\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシド結合したものである。 $\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシドは、エクアトリアルに配向したグリコシド結合を持つため、アノマー効果を利用できず、また、2位に導入したアシル系置換基の隣接基関与を利用できないため、その構築は困難とされている。筆者は、sordarinの単糖部位の3位ヒドロキシ基の立体化学に着目し、これに導入したアシル基の1,3-遠隔関与を利用することによって、 $\beta(1,2\text{-cis})$ -選択的なグリコシル化を試みている(Scheme 4)。

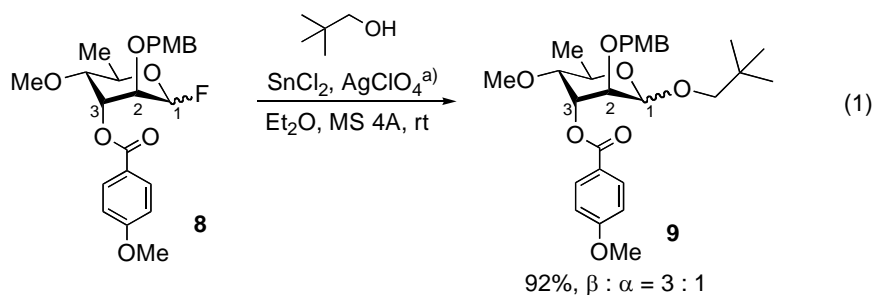
Scheme 4.



β -selective glycosidation

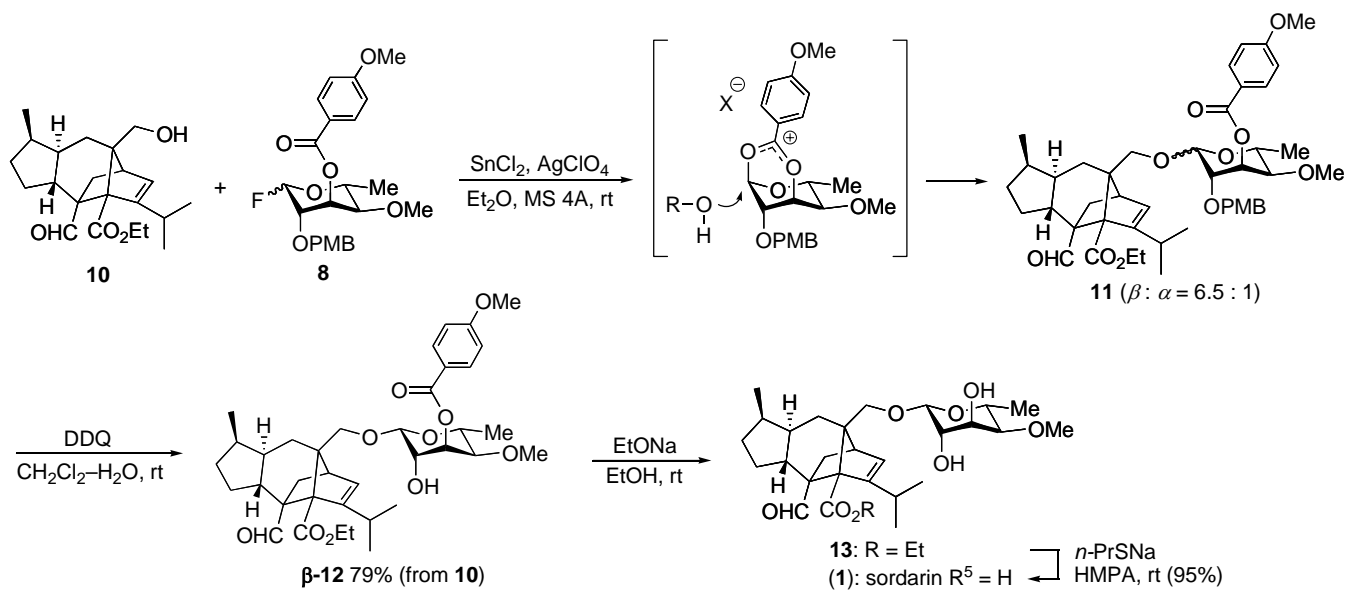


まず、モデル実験による $\beta(1,2\text{-cis})$ -選択的なグリコシル化法の開発を検討した。その結果、3 位に 4-メトキシベンゾイルオキシ基を有するフッ化糖 **8** と、ネオペンチルアルコールの混合物に、ジエチルエーテル中MS 4A存在下、 SnCl_2 と AgClO_4 の混合ルイス酸を作用させた場合、 β -選択的に目的のグリコシド **9** を与えることを見出した(式 1)。



この知見をもとに、sordarinエチルエステル **10** とフッ化糖 **8** の混合物に、エーテル中、 SnCl_2 と AgClO_4 の混合ルイス酸を作用させたところ、期待通り立体選択的($\beta : \alpha = 6.5 : 1$)にグリコシル化が進行し、4-メトキシベンジル基の除去を経て、収率良く $\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシド **12** を得ることに成功した。最後に、4-メトキシベンゾイル基の除去、エステル部位の脱エチルを経て、sordarin (**1**)へと導いた。合成した **1** の各種スペクトルデータおよび生物活性は、天然物のそれと一致することを確認している。

Scheme 6. Synthesis of (-)-sordarin (1)



以上述べたように、筆者は、硝酸銀–ペルオキソ二硫酸アンモニウム–ピリジンを用いるシクロプロパノールからの β -ケトラジカルの触媒的発生法、およびパラジウム触媒を用いる分子内アリル化反応による、多置換ノルボルナノン骨格の構築法を新たに開発して、sordaricin (2)の合成に成功している。また、立体制御の困難な $\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシド結合の、1,3-遠隔立体制御を利用する構築法を開発して、sordarin (1)の合成を初めて達成している。これらの研究業績は、有機合成化学や天然物化学の分野に貢献すること大である。本研究は、奈良坂紘一、北村充、曹征雁、Serry Atta Atta El Bialy、との共同研究であるが、論文提出者の寄与は十分であると判断される。従って、博士(理学)の学位を授与できるものと認める。