

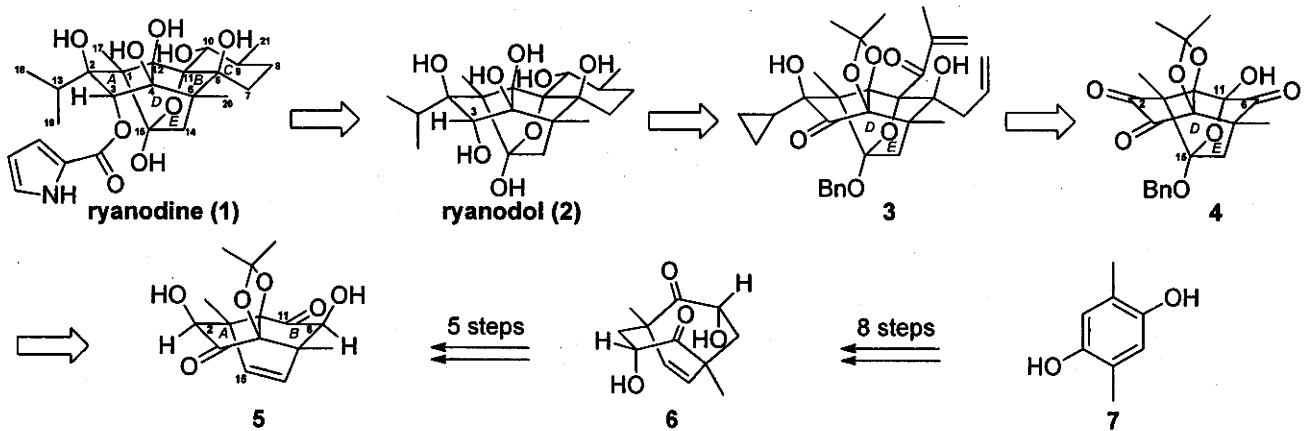
審査の結果の要旨

氏名 長友 優典

長友優典は、「リアノジンの全合成研究」のタイトルで、以下の研究を展開した。

リアノジン(1, Scheme 1)は細胞内カルシウム濃度を調節するイオンチャネル(リアノジンレセプター)の開閉を制御する植物アルカロイドである。1は、11個の連続した不斉中心(その内8個[C1, 2, 4, 5, 6, 11, 12, 15]が四置換炭素)と高度に縮環したABDE環を有するため、その全合成は極めて困難である。長友は1の全合成を目指し、研究に着手した。その結果、リアノジン(1)の全ての炭素骨格及び酸素官能基を備えた5環性縮環化合物の合成に成功した。

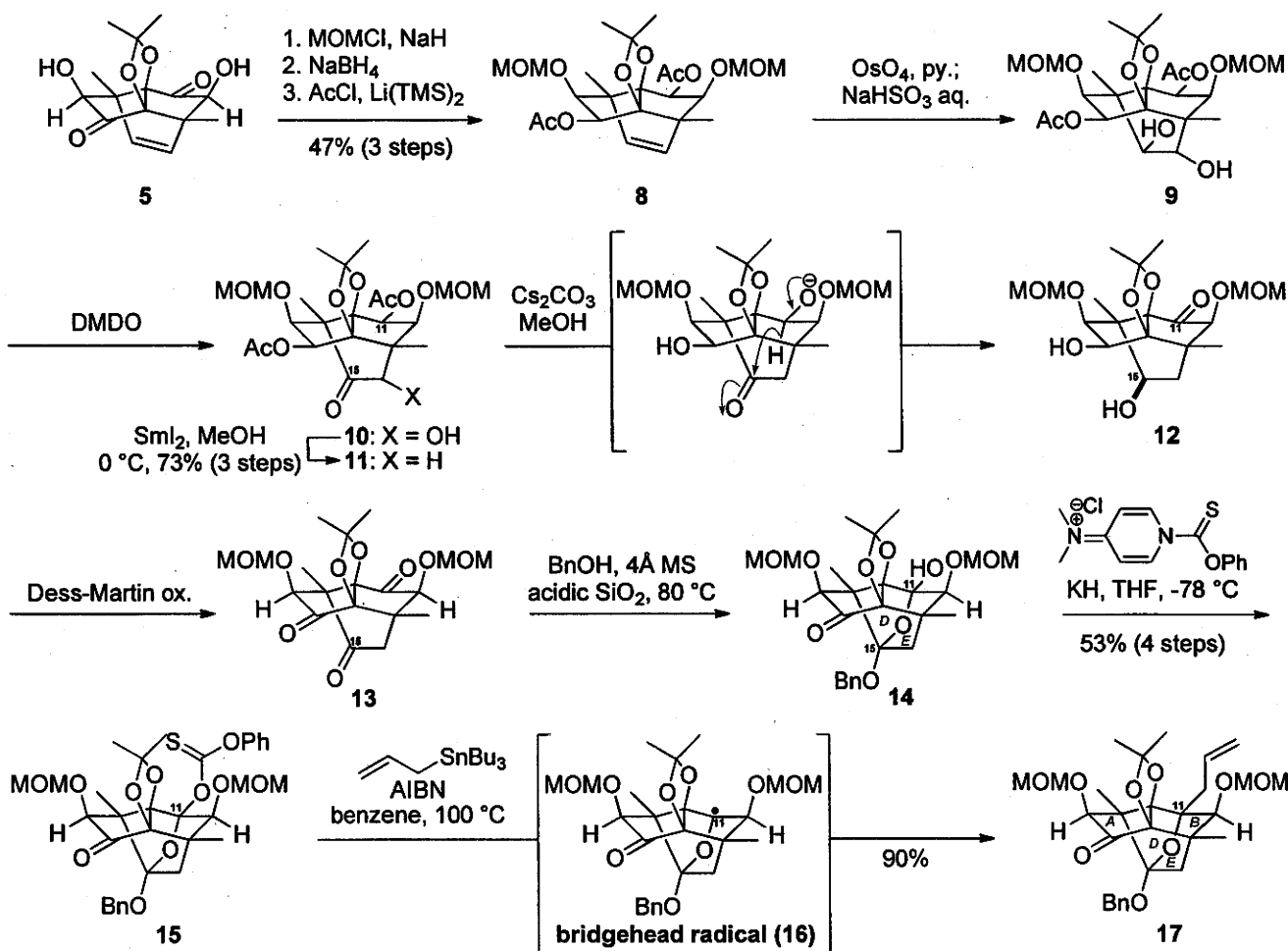
長友は、当研究室では既に合成を報告しているAB環を有するC₂対称化合物5から、以下のような合成計画を立てた。まず、5のオレフィン部位の酸化による非対称化と分子内アセタール環形成を経てDE環4を構築することとした。次いで4の3種のケトンの反応性の違いを利用してC2, C6, C11位へ順次炭素ユニットを導入し3とした後、閉環メタセシスによるC環構築を経てリアノドル(2)を合成する計画を立てた。最後に2のC3位ヒドロキシ基を選択的にエステル化することでリアノジン(1)が全合成できると予想した。



Scheme 1. Synthetic plan of ryanodine (1)

1. ABDE環の構築

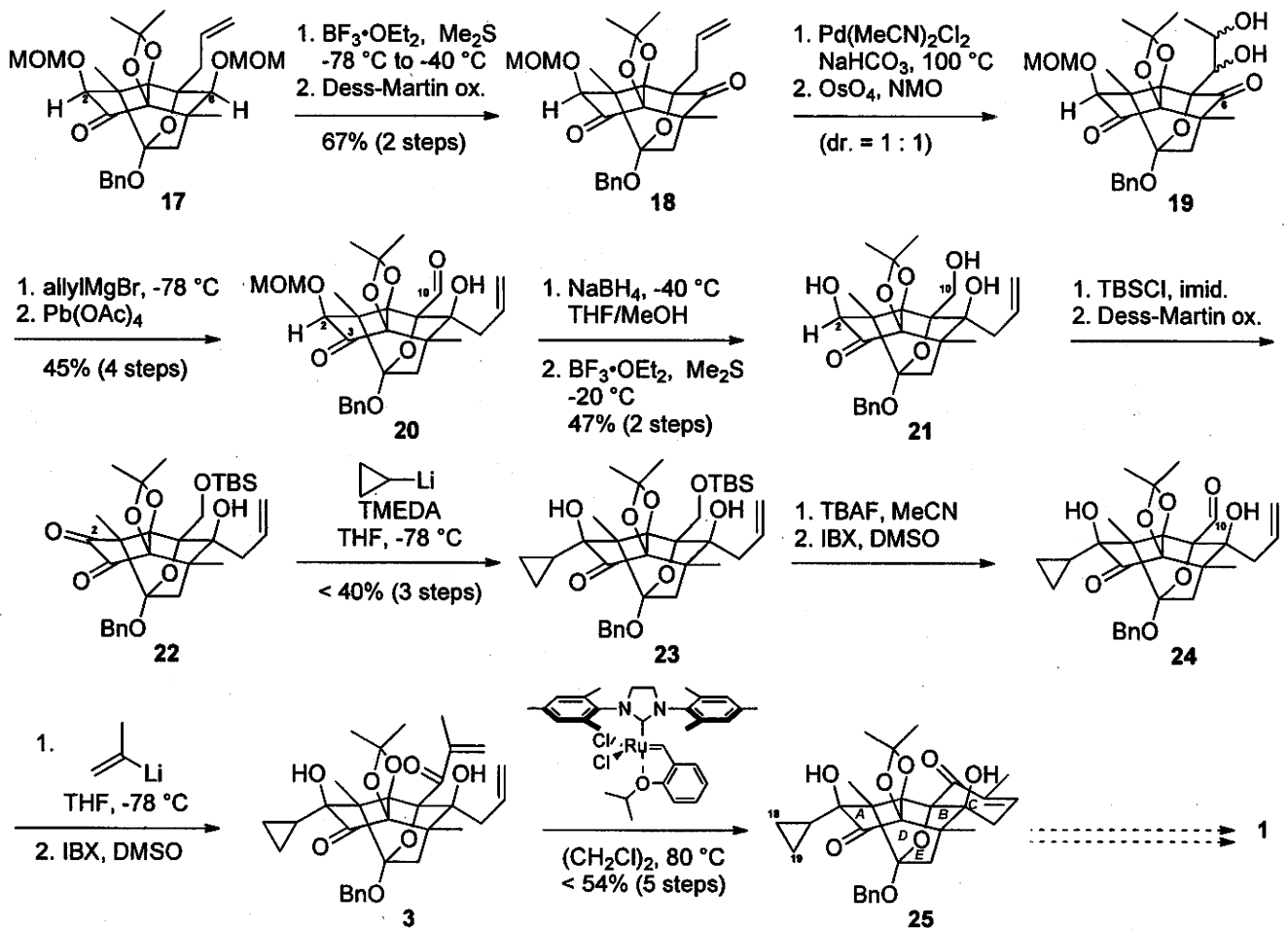
長友は、まずC₂対称化合物5から高度に酸素官能基化されたABDE環17を合成した(Scheme 2)。5のヒドロキシ基をMOM基で保護した後、ケトンの立体選択的還元により生じた二つのヒドロキシ基をAc基で保護し、C₂対称化合物8を得た。続いて8をジヒドロキシ化に付す事で非対称化させジオール9とした。ジオール9の一方のヒドロキシ基をDMDOで酸化しケトン10とし、もう一方のヒドロキシ基をSmI₂により還元的に除去し、C15位にケトンをもつ11を合成した。加メタノール分解で11のAc基を除去したところ、C11位の水素原子がC15位へと転位したジオール12が主生成物として得られた。12の二つのヒドロキシ基を酸化しトリケトン13を合成した。13を弱酸性下ベンジルアルコールに供するとC15位のケトンに対するベンジルアルコールの求核付加と分子内ヘミアセタール形成が一挙に進行し、DE環ヘミアセタール14を与えた。次にC11位の四置換炭素構築を検討した。当研究室のこれまでの研究において、C11位は立体障害が高く、四置換炭素構築は極めて困難であることが解っていた。そこで長友は、α-アルコキシ橋頭位ラジカルを用いた炭素-炭素結合形成反応を試みた。すなわち、14をチオカルボネート15へと変換後、AIBN存在下アリルトリブチルスズで処理し、C11位にα-アルコキシ橋頭位ラジカル16を発生させた。16は、速やかにアリルトリブチルスズと反応し、C11位に四置換炭素を有するABDE環17を高収率にて与えた。



Scheme 2. Construction of ABDE-ring structure

2. 位置・立体選択的求核付加反応によるリアノジン骨格の構築

続いて長友は、17 から C2, C6 位への炭素ユニット導入を経て、1 の ABCDE 環を有する 5 環性縮環化合物 25 を合成した(Scheme 3)。17 の C6 位選択的 MOM 基の除去と続く酸化を経てジケトン 18 を得た。18 の末端オレフィンに内部オレフィンへと異性化し、ジヒドロキシ化してジオール 19 とした。ジケトン 19 に対しアリル Grignard 試薬を作用させたところ、より反応性の高い C6 位にのみ立体選択的にアリル基を導入することに成功した。その後、1,2-ジオールの酸化的開裂でアルデヒド 20 とした。20 の C10 位アルデヒドを化学選択的に還元した後、MOM 基を除去しトリオール 21 を合成した。21 の一級ヒドロキシ基を TBS 基で保護した後、C2 位ヒドロキシ基を酸化し 1,2-ジケトン 22 を合成した。22 の C2 位ケトンに対しイソプロピル基等価体としてシクロプロピル基を位置・立体選択的に付加させ 23 を得た。次いで 23 の TBS 基の除去、一級ヒドロキシ基の酸化によりアルデヒド 24 とした後、イソプロペニル基の導入と、生じたヒドロキシ基の酸化によりエノン 3 を合成した。最後に第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いたオレフィンメタセシスにより、リアノジン(1) の全ての炭素骨格及び酸素官能基を備えた 5 環性縮環化合物 25 を合成した。



Scheme 3. Study toward total synthesis of 1

以上のように長友は、ジヒドロキシ化による酸化的非対称化(8→9)、橋頭位ラジカルを用いた C11 位四置換炭素の構築(15→17)、位置・立体選択的求核付加(19→20 及び 22→23)などの様々な鍵反応を経て、リアノジン(1)の全ての炭素骨格及び酸素官能基を備えた 5 環性縮環化合物 25 を合成した。

この成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認められた。