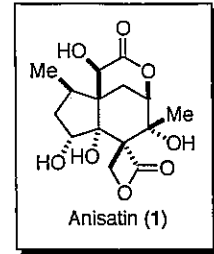


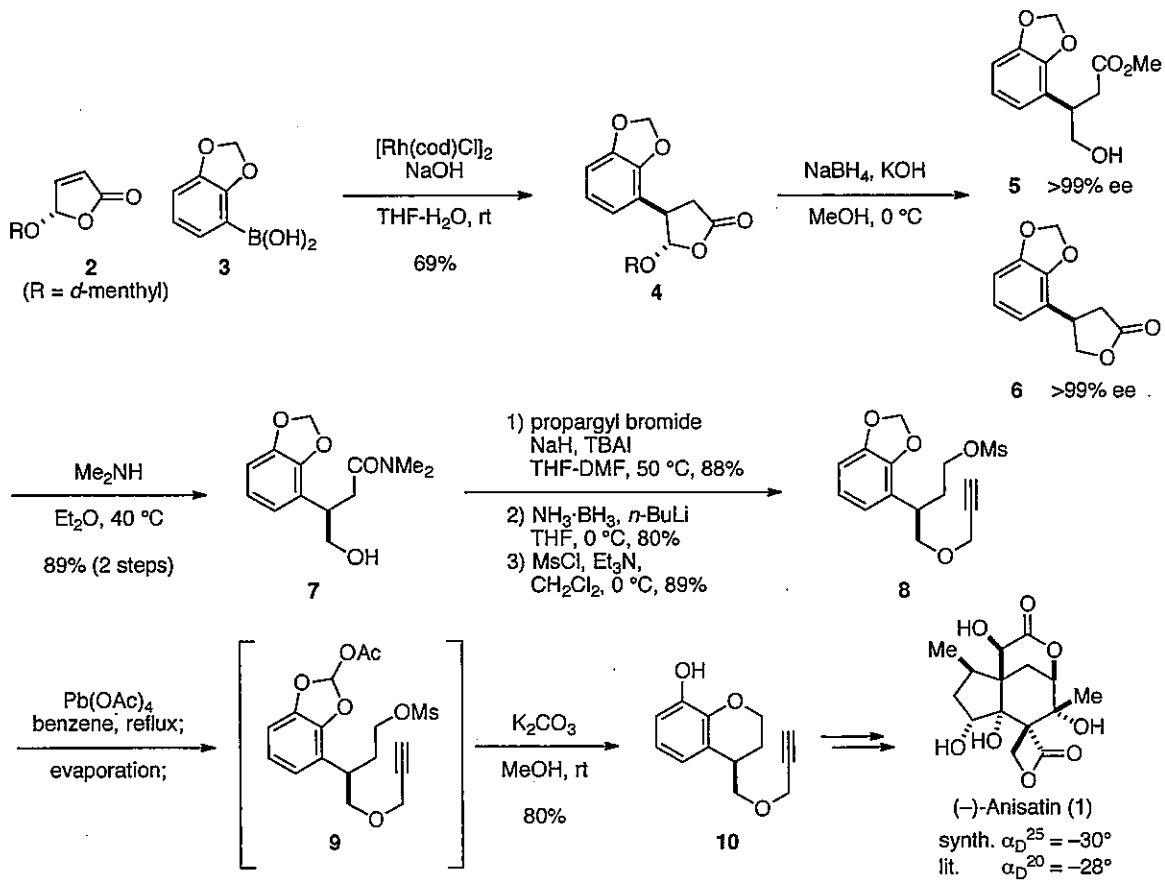
1. アニサチンの合成研究

アニサチン(1)は、シキミの種子より有毒成分として単離されたセスキテルペンであり、GABA_A受容体を強力に阻害することが知られている。アニサチンは、その強力な生理活性と特異な分子構造により多くの合成化学者の興味を引きつけてきたが、2つの第四級炭素の構築に困難が伴い、全合成の報告は一例のみにとどまっていた。小椋は修士課程においてアニサチンのラセミ体での形式全合成を達成しており、博士課程では光学活性体での全合成を目指し研究を行った。



小椋はラセミ体の合成で用いた鍵中間体 10 の不斉合成を行った (Scheme 1)。出発原料として側鎖にメンチル基を有するブテノリド 2 を用い、ロジウム触媒存在下アリアルボロン酸 3 を作用させジアステレオ選択的な 1,4-付加を行い、4 を得た。オルト位に置換基を有するアリアルボロン酸を用いた 1,4-付加反応は例が極めて少なく、本反応は基質適用範囲を広げる重要な知見である。続いて水酸化カリウム存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いて側鎖のメンチル基の除去を試みた。小椋はこの還元反応において溶媒として用いるアルコールが重要であることを見出した。すなわち、エタノールやイソプロピルアルコールを用いた際には生成物の 5 及び 6 の光学純度が低下したものの、メタノールを用いれば光学純度が保たれた。続いて 5 と 6 の混合物を高圧下ジメチルアミン

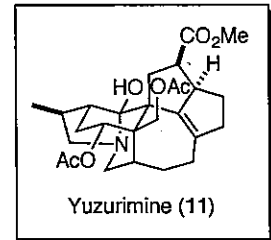
Scheme 1



で処理することでアミド7へと収束させた。第一級水酸基のプロパルギル化、アミドの還元と生じた水酸基のメシル化によって8へと導いた後、カテコールの脱保護を試みた。検討の結果、四酢酸鉛を用いることでメチレン鎖の選択的な酸化が可能であり、9を得ることに成功した。ワンポットにて溶媒をメタノールに交換し塩基処理を行ったところ、カテコールの遊離に続いて分子内 S_N2 反応が起こり、合成中間体である10を光学活性体として得ることに成功した。さらに前任者と修士課程までに確立していた合成経路に若干の改良を加え、10からアニサチン(1)へと変換を行った。以上により小椋はアニサチン(1)の不斉全合成を達成した。

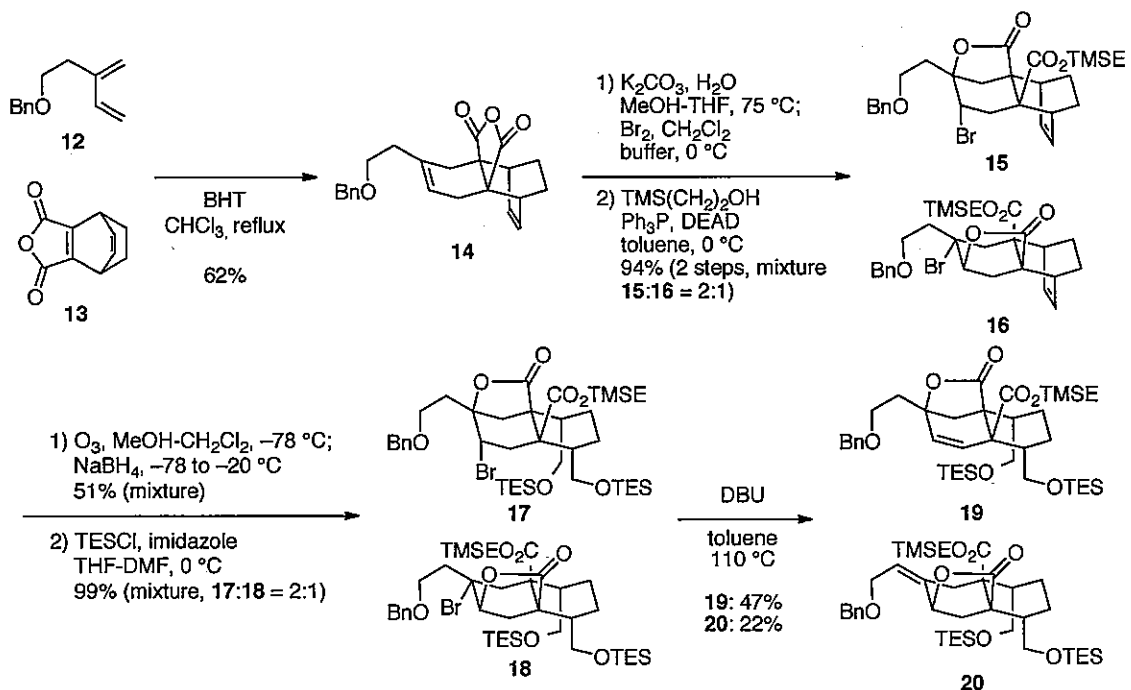
2. ユズリミンの合成研究

ユズリミン(11)は、ユズリハの葉及び樹皮から単離されたダフニフィラムアルカロイドである。その生物活性としてはブラインシュリンプに対する弱い細胞毒性が知られているが、ダフニフィラムアルカロイド群全般に渡り単離料が僅かであるため精力的なスクリーニングは行われていない。ユズリミン(11)は2つの連続する第四級炭素やヘミアминаール部位を有しており、合成化学的に興味深い構造である。小椋はユズリミンの立体選択的全合成を目指し研究を行った。



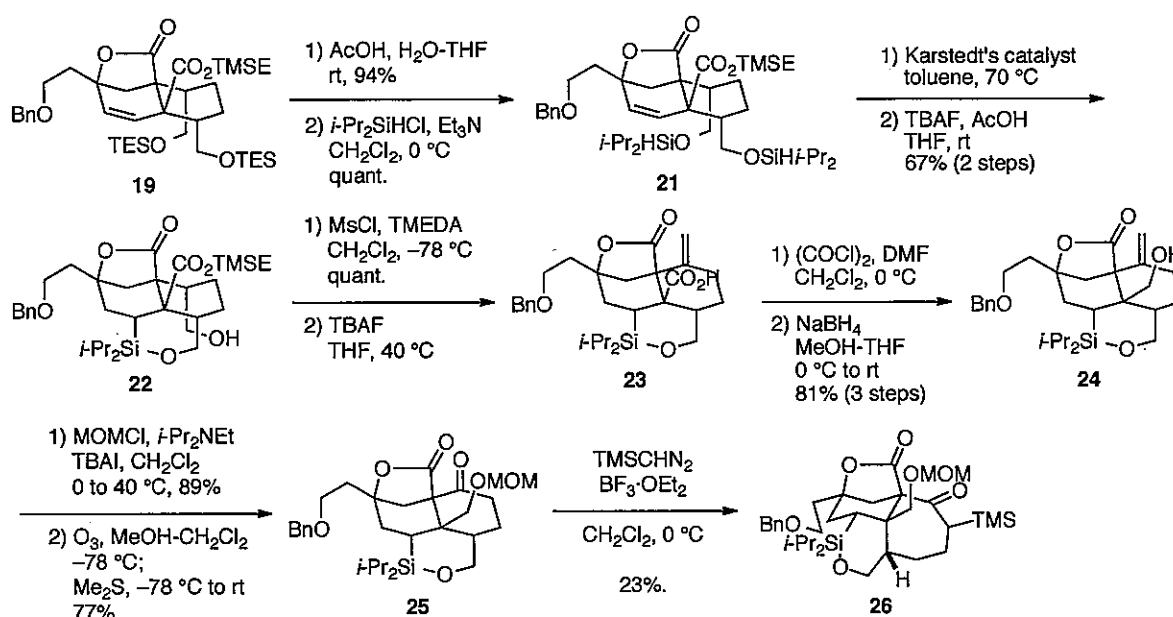
小椋は側鎖にメチル基を有さない基質についてモデル検討を行った(Scheme 2)。ジエン12とマレイン酸無水物誘導体13を加熱することでDiels-Alder反応を起こし、2つの第四級炭素を含む14を単一のジアステレオマーとして得た。塩基性条件下酸無水物部位を加水分解しジカルボキシレートとした後、臭素を作用させることでプロモラクトン化を行った。このときプロモラクトン化に関与するカルボキシ基の選択性は2:1程度であった。反応に関与しなかったカルボキシ基を光延反応によって保護し、15と16の混合物を得た。続いて二重結合部位の酸化開裂と還元、及び2つの水酸基の保護を経て17と18へと導いた。さらに塩基を作用させ加熱を行ったところ、脱臭化水素の進行した19と20がそれぞれ単離された。

Scheme 2



得られた **19** の立体障害の大きい二重結合に望みの立体選択性で水酸基を導入する手法として、小椋は分子内ヒドロシリル化を考案した(Scheme 3)。水酸基の保護基をジイソプロピルシリル基に交換して **21** とした後、Karstedt 触媒を作用させたところ、望みのジイソプロピルシリル基から分子内ヒドロシリル基が進行し環状シリルエーテルが得られた。反応に関与しなかったシリル基を除去し **22** へと導いた。続いて遊離した第一級水酸基をメシル化によって活性化した後、テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理を行ったところ、カルボン酸の脱保護に続いてメシル酸が脱離したエキソメチレン **23** を得ることに成功した。**23** は酸クロリドを経由する還元により **24** とした後、水酸基の保護とエキソメチレンの酸化開裂により **25** へと導いた。さらに三フッ化ホウ素存在下トリメチルシリルジアゾメタンを作用させたところ、環拡大反応が位置選択的に進行し、低収率ではあるが **26** を得ることに成功した。**26** は構築の困難な2つの連続する第四級炭素を始めとして、窒素原子の導入に必要な2つの第一級水酸基と、第二級水酸基の前駆体であるケイ素原子、及び上部のビシクロ[3.3.0]骨格構築の足がかりとなる α -トリメチルシリルケトン部位を有しており、ユズリミンの全合成を行うにあたり興味深い化合物である。

Scheme 3



以上、小椋はアニサチンの高立体選択的な不斉全合成を達成した。またユズリミンの全合成において鍵となる部分骨格の立体選択的な構築に成功した。小椋が確立した合成経路において特筆すべきは、ベンジル位炭素や連続する第四級炭素を巧妙な合成戦略により構築していることである。これら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た。