

審査の結果の要旨

氏名 石山 備 凡

石山備凡は、「高酸化度アガロフラン系天然物の全合成研究」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

ジヒドロ-β-アガロフラン(1, Figure 1)の骨格を持ち、多様な酸化度や官能基を有するセスキテルペン類は自然界から 450 種以上単離・構造決定されている。興味深い事に、これらの化合物は、同じ骨格を共有するにも関わらず、多様かつ選択的な生物活性を示す。例えば、2 は H9 リンパ球細胞に対して高選択的抗 HIV 活性を有するのに対し、3 はヒト KB 細胞に対する強い細胞毒性を有する。一方、2 や 3 は 4 個の四置換炭素を含む 11 個の連続する不斉中心と 14 員環ラクトンを含む高度に酸素官能基化された複雑な構造を有し、有機合成化学的に極めて挑戦的な化合物である。石山はアガロフラン系天然物の収束的・網羅的な合成を目的とした。その際、4 を標的として設定し、Scheme 1 に示す合成計画を立てた。

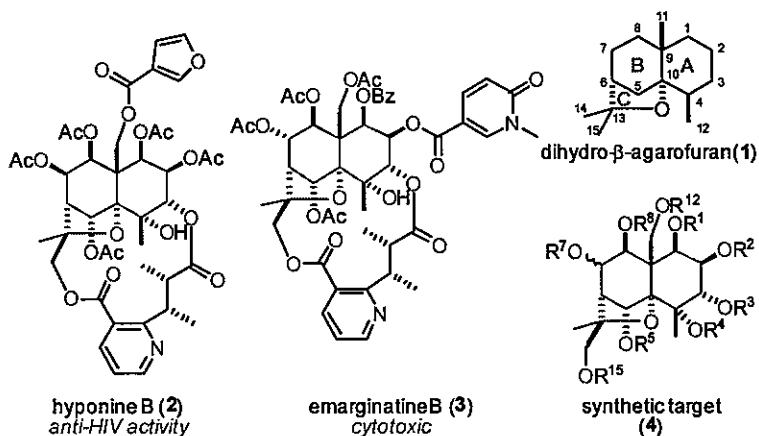
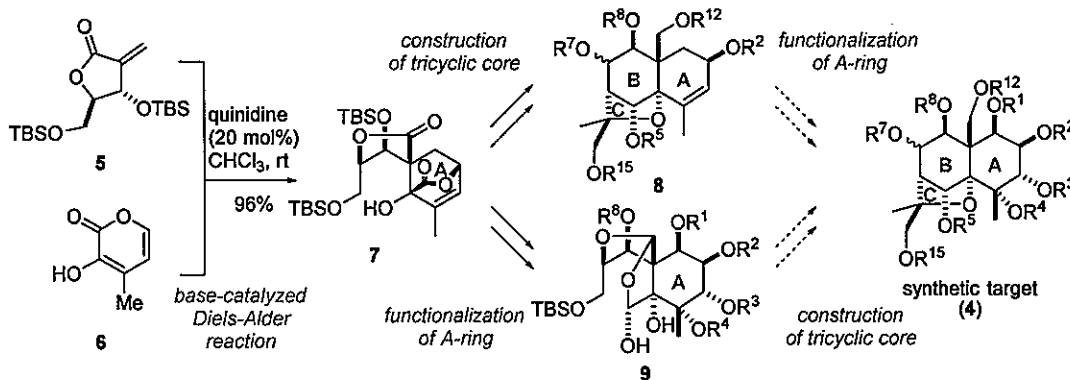


Figure 1. Agarofuran compounds.

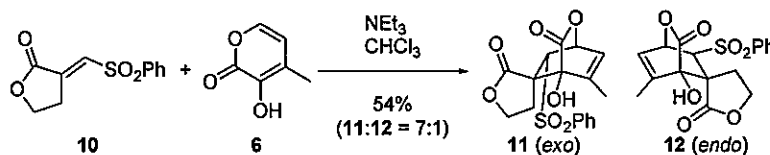
Figure 1. Agarofuran compounds. It shows four chemical structures: 1) dihydro-β-agarofuran (1) with a numbered carbon skeleton (1-15); 2) hyponine B (2) with a pyridine ring and various acetoxy and hydroxyl groups, labeled "anti-HIV activity"; 3) emarginatine B (3) with a pyridine ring and various acetoxy and hydroxyl groups, labeled "cytotoxic"; 4) a synthetic target (4) with 15 different OR groups (OR¹-OR¹⁵) attached to the carbon skeleton.

Scheme 1. Synthetic plan of 4.



1. Diels-Alder 反応の基質適用範囲の拡大

Scheme 2. Diels-Alder reaction between 10 and 6.

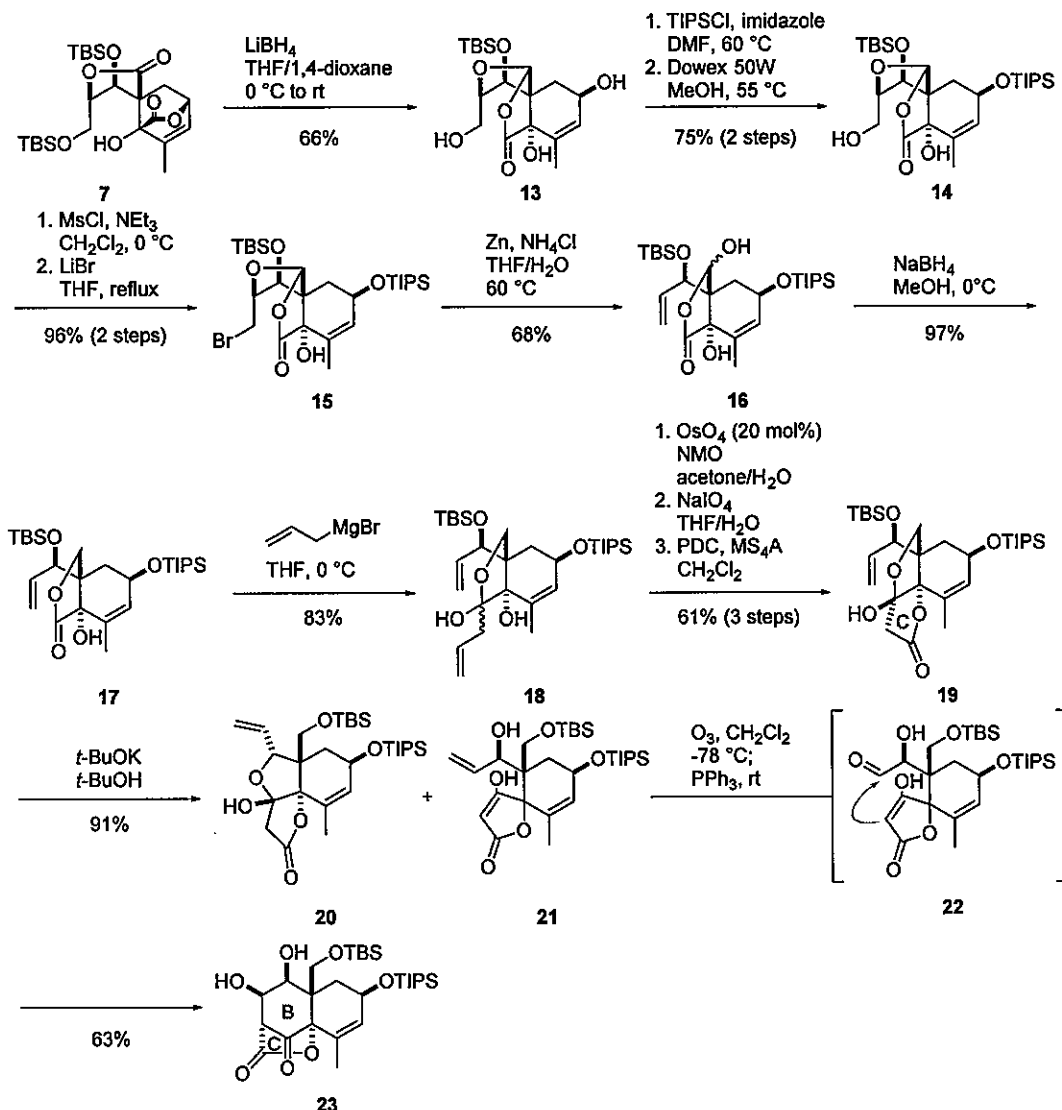


石山は、塩基触媒 Diels-Alder 反応を用いた 7 の不斉合成法を、修士課程において確立している (Scheme 1)。そこでまず、塩基触媒 Diels-Alder 反応の基質適用範囲の拡大を目指した。三置換オレ

フィン 10 を基質としたところ、エキソ選択的に望みの反応が進行する事を見出した。本反応は、2つの四置換炭素を含む4つの連続する立体中心と多数の極性官能基を一挙に導入出来る極めて効率的な反応である。

2. アガロフラン三環性骨格の構築

Scheme 3. Synthesis of β -keto lactone 20.



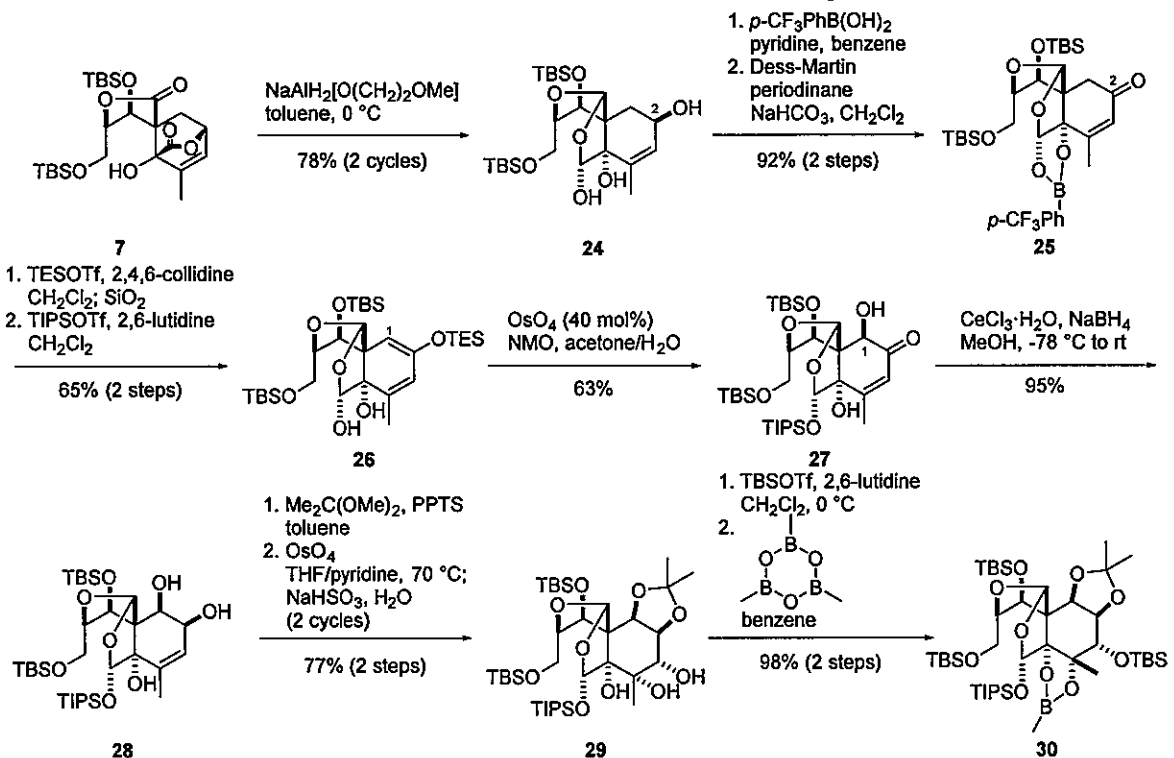
次に石山は、Diels-Alder 付加体 7 から三環性骨格の構築を達成した(Scheme 3)。まず、7 の 5 員環ラク톤を選択的に還元し、アセタール 13 へと導いた。13 の第二級ヒドロキシ基を TIPS 基で保護した後、固体酸触媒を用いた第一級ヒドロキシ基選択的な脱保護により 14 を合成した。続く 2 工程の変換により 14 の第一級ヒドロキシ基をプロモ基で置換し、15 を得た。次にプロミド 15 を亜鉛還元付したところ、オレフィン化とエーテル環の開環が一挙に進行し、ラクツール 16 が得られた。さらに、ラクツール 16 の C12 位ヒドロキシ基を還元的に除去した後、C5 位に対する炭素求核剤の導入を検討した。C5 位は極めて反応性が低かったが、アリル Grignard 試薬を作用させることで立体選択的に 17 が得られることを見出した。続いて立体的に空いている C6=C6a 二重結合の選択的ジヒドロキシルと続く二段階の酸化反応により 19 へと導き、C 環を構築した。19 に対して塩基を作用したところ、シリル基の転移反応を経て 20 と 21 の混合物が得られた。この混合物に対しオゾンを実行させたところ、B 環を有する三環性化合物 23 が得られることを見出した。本反応は、ジエン 21 の化学選択的酸化開裂に引き続く分子内アルドール反応の進行により、C6 位および C7 位の連続する 2 つの立体中心を一挙に構築する極めて効率的な反応である。以上のように石山

は、2つの四置換炭素を含む5個の連続した不斉中心を有する酸化度の高い鍵中間体 **23** を合成し、アガロフラン系天然物のコアとなる三環性骨格の構築を達成した。

3. A 環の立体選択的官能基化の検討

続いて石山は、**6** からの A 環の立体選択的官能基化を行い、3個の四置換炭素を含む8個の連続した不斉中心を有する **30** を構築した(Scheme 4)。まず、Diels-Alder 付加体 **7** に対する選択的な還元により、ラクトール **24** を合成した。次に、ボロン酸エステルを用いて 1,2-*cis* ジオールを選択的に保護した後、アリルアルコールを酸化しケトン **25** へと導いた。**25** のケトンを選択的にシリルエノールエーテル **26** へと変換し、ラクトールを TIPS 基により保護した。続いて四酸化オスmiumを用いたジヒドロキシル化の条件に付したところ、電子豊富なシリルエノールエーテルに対して化学・立体選択的に反応が進行し、望みの α -ヒドロキシケトン **27** が得られることを見出した。さらに、ケトン **27** の面選択的な還元により得られたジオールをアセトニド基で保護し、**28** へと変換した。続くオレフィン **28** に対するジヒドロキシル化は面選択的に進行し、トリオール **29** が得られた。最後に、トリオール **29** のヒドロキシ基を選択的に保護することで、**30** を合成した。

Scheme 4. Full functionalization of A-ring.



以上のように石山は、極めて合成困難であるアガロフラン系天然物の全合成研究に挑戦し、1) 塩基触媒 Diels-Alder 反応の基質適用範囲の拡大、2) **7** からのアガロフラン三環性骨格の構築、3) **7** からの A 環の立体選択的官能基化の三点において、重要な成果をあげた。

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た。