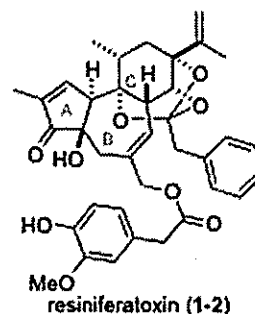


審査の結果の要旨

氏名 村井 耕一

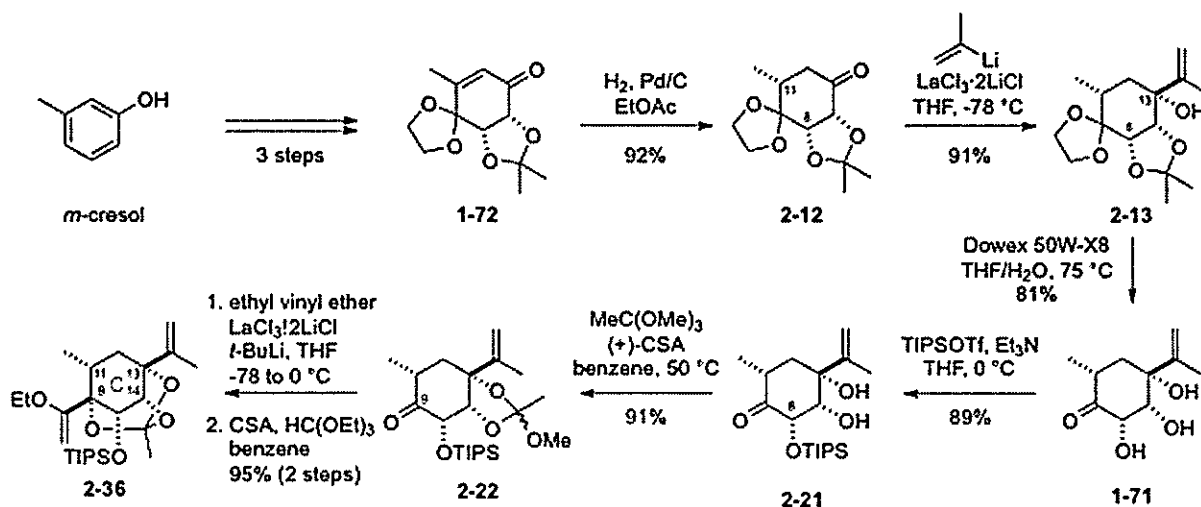
村井耕一は、「レジニフェラトキシンの全合成研究」のタイトルで、研究を展開した。レジニフェラトキシンの 3 環性炭素骨格を、二つのラジカル反応を活用して効率的に構築した。以下に、その詳細を述べる。

*Euphorbia resinifera* から単離・構造決定されたレジニフェラトキシンの (1-2) は、イオンチャネル TRPV1 の強力なアゴニストとして鎮痛活性を有する。1-2 は、5/7/6 員環(ABC 環)がそれぞれトランスに縮環し酸素官能基が密集したダフナン骨格上に、3 つの四置換炭素を含む 7 つの連続した不斉中心と特異的なオルトエステル構造を持つ。これらの構造的複雑性から 1-2 の全合成は極めて困難であり、その成功例は Wender らの報告が唯一のものである。村井の研究では、天然に数多く存在し多様な活性を持つダフナンジテルペン類の網羅的・統一的な全合成を視野に入れ、1-2 の効率的な合成経路確立を目的とした。



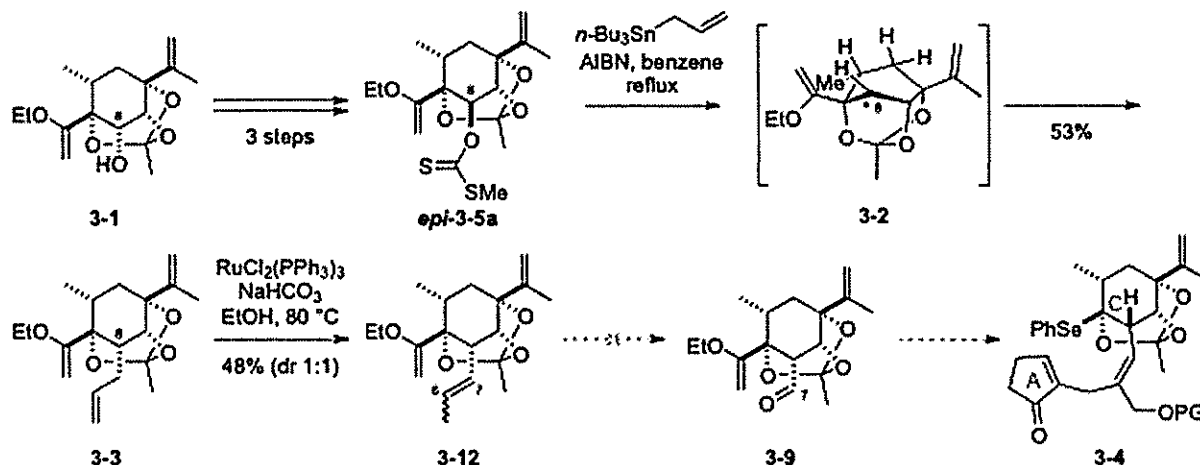
まず村井は、C 環の立体選択的官能基化を行った(Scheme 1)。m-クレゾールを出発物質として、3 工程でビシクロ骨格を有する 1-72 を得た。1-72 の官能基化は基質のコンベックス面から立体選択的に進行し、11、13 位に望みの立体化学を持つ 2-12 と 2-13 を単一のジアステレオマーで与えた。2-13 のアセタールの除去と続くトリオール 1-71 の位置選択的保護により 2-21 を合成した。2-21 を再びビシクロ骨格 2-22 へと導くことで、9 位ケトンへの立体選択的炭素導入を可能とした。得られた付加体を酸性条件下に付すことでオルトエステル 2-36 を得た。

Scheme 1 Synthesis of the functionalized C-ring



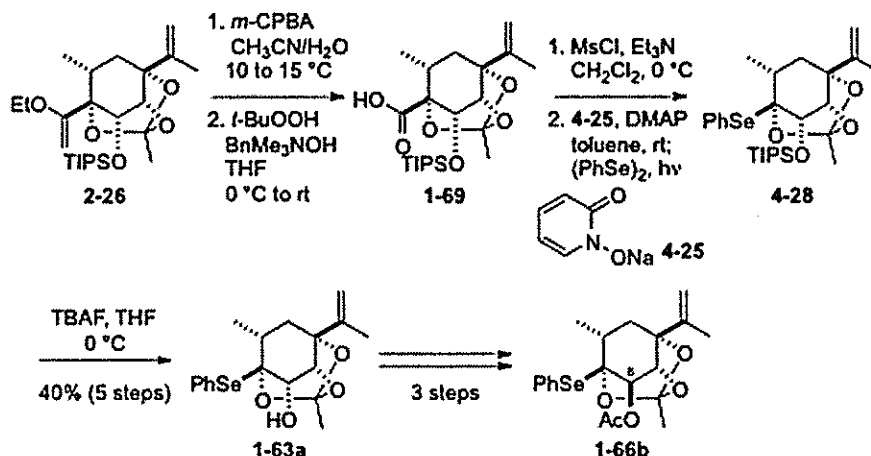
村井は、ダフナン骨格の構築に向け、2 つの異なるアプローチを考案した。まず、8 位からの炭素鎖伸長を検討した (Scheme 2)。アルコール 3-1 を *epi*-3-5a へと変換した。続く Keck アリル化は円滑に進行し、ラジカル種 3-2 を経て 8 位に望みの立体化学で炭素鎖が導入された 3-3 を与えた。3-3 の末端オレフィンに異性化し、3-12 とした。しかし、6-7 位のオレフィンの開裂は困難であり、アルデヒド 3-9 を得ることは出来なかった。そのため、AC 環化合物 3-4 への検討を断念した。

Scheme 2 The C8 carbon chain extension approach



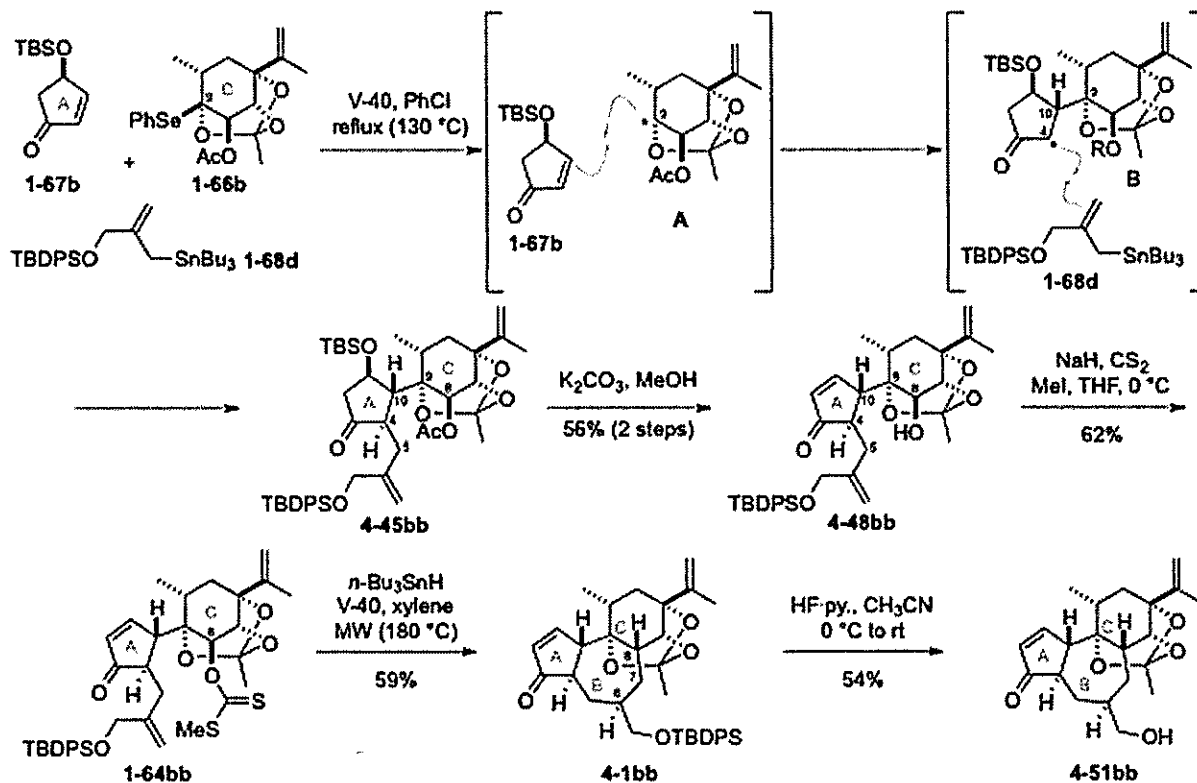
そこで村井は、新たな合成戦略のもとダフナン骨格の構築を行った。まず、3成分ラジカルカップリング反応基質となる O,Se-アセタール合成した(Scheme 3)。先の 2-26 をカルボン酸 1-69 へと変換した。次に 1-69 からラジカルを介した手法により、橋頭位にセレニド基を導入し 4-28 とした。TIPS 基を除去し、1-63a を 2-26 から 5 工程 40% で得た。本手法により、O,Se-アセタールが極めて効率的に得られることを見出した。更に、1-63a から 3 工程で 3 成分ラジカルカップリング反応に必要な重要中間体 1-66b を合成した。

Scheme 3 Synthesis of O,Se-acetal



村井は、O,Se-アセタール 1-66b からダフナン ABC 環骨格の構築を僅か 4 工程で達成した(Scheme 4)。C 環 1-66b、A 環 1-67b、アリルスズ 1-68d を用いた 3 成分ラジカルカップリング反応は円滑に進行し、AC 環化合物 4-48bb を立体選択的に与えることを見出した。続いて、4-48bb を対応するキサンテート 1-64bb へと変換した。1-64bb を、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH 存在下マイクロウェーブ照射によって加熱したところ、7-endo ラジカル環化によって 7-8 位炭素-炭素結合形成が進行し、8 位に望みの立体化学を構築した。これにより、2つのラジカル反応を駆使して 3 置換と 4 置換である 9-10 位を含む 3 つの炭素-炭素結合を構築と 4 つの立体化学を制御し、ABC 環を有する 4-1bb の合成に成功した。最後に TBDPS 基の除去を行い、4-51bb を得た。

**Scheme 4** Radical-mediated construction of the daphnane ABC-ring skeleton



以上のように村井は、多くの反応点を持つ高度に酸素官能基化された基質を用いて、立体的に構築困難な炭素-炭素結合形成を、ラジカル反応によって可能にした。本合成戦略は、ダフナンジテルペン類の網羅的合成におけるラジカル反応の汎用性を示す極めて重要な結果である。

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。