

氏名(本籍)	おお よし たか ゆき 大好孝幸(茨城県)			
学位の種類	博士(理学)			
学位記番号	博甲第5628号			
学位授与年月日	平成23年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	数理物質科学研究科			
学位論文題目	Synthetic Study of 13-Oxyingenol, a Potent Anti-HIV Diterpenoid (抗HIV活性物質13-オキシインゲノールの合成研究)			
主査	筑波大学教授	理学博士	木越英夫	
副査	筑波大学教授	理学博士	関口章	
副査	筑波大学教授	工学博士	鍋島達弥	
副査	筑波大学教授	理学博士	市川淳士	

論文の内容の要旨

本博士論文は抗HIV活性物質である13-オキシインゲノールの合成研究の成果をまとめたものであり、以下の4つのChapterから構成されている。

まずChapter 1ではGeneral IntroductionとしてHIVの現状と抗HIV薬について記述されている。また、本博士論文の研究対象である天然有機化合物の医薬品分野での有用性について記述されている。

Chapter 2では、まず、研究対象である13-オキシインゲノールについて、述べられている。13-オキシインゲノールは1974年にトウダイグサ科の植物カンスイ(甘遂: *Euphorbia kansui*)から単離されたジテルペンで、PKC (protein kinase C) 活性化作用、発癌プロモーター作用、抗白血病作用、抗HIV作用など様々な生物活性を持つことが明らかになっている。特に13-オキシインゲノール誘導体RD4-2138は非常に強い抗HIV活性を示し、現在、抗HIV薬として用いられているジドブジン(AZT)よりも50倍以上の活性を持つ。13-オキシインゲノールはインゲノールと同じく四環性炭素骨格を持ち、*trans*に架橋し強く歪んだ*inside-outside*炭素骨格や*cis*-トリオール構造といった特異な構造を含んでいる。これらの特徴から、インゲノールは全合成のターゲットとして多くの有機合成化学者の注目を集めてきた。そこで、本博士論文ではこの特異な構造と強い抗HIV活性をもつ13-オキシインゲノールの合成研究を行った。

まず、13-オキシインゲノールの核となる*inside-outside*炭素骨格の構築を検討し、立体選択的な水素添加、分子内スピロ環化反応、閉環オレフィンメタセシス反応を鍵反応としてその骨格を構築した。以前の検討より、エノンに対するメチル基のマイケル付加は13位酸素官能基の立体障害によって期待とは逆の方向から起こり、 β 面に導入されることがわかっていた。そこで著者は、逆にこの立体選択性を利用する戦略を考案した。すなわち、ジアゾメタンの付加環化反応と生成物の熱分解反応を用いてビニルメチル基を有する7員環エノンへと誘導した後、水素添加すると、 β 面から選択的に水素が付加し、11位メチル基を α 面に立体選択的に導入できることを示した。このジアゾメタンを用いたメチル基の導入経路は天然物合成においてほとんど知見がなく有機合成化学的に非常に興味深い反応である。

また、分子内スピロ環化反応においてはケトン α 位と2位酸素官能基の立体化学によって反応性が大き

く変化することを見出し、詳細に反応条件の検討を行った。その結果、個々のジアステレオマーについて最適な反応条件を見いだすとともに、反応性の悪いジアステレオマーを反応性のよいジアステレオマーに変換する経路を確立することにより、すべてのジアステレオマーに関して良好な収率で目的のスピロ環化反応を進行させた。

閉環オレフィンメタセシス反応では、用いる触媒を検討した。第二世代の Grubbs 触媒では低収率であったが、第二世代の Hoveyda-Grubbs 触媒を用いることで定量的に目的の *inside-outside* 炭素骨格を構築できることに成功した。

これらの結果、13-オキシインゲノールの全ての炭素と 13 位の酸素を含む *inside-outside* 炭素骨格の構築法を確立し、全合成のための重要合成中間体を合成することを可能とした。

Chapter 3 では 13-オキシインゲノールの A,B 環の官能基化について記述されている。13-オキシインゲノールは A 環から B 環にかけて *cis*-トリオールを含んでいてその構築法は興味をもたれている。これまでの類似化合物の合成研究では、これらの環の官能基化に多段階を要しており、全合成の効率化のために重要な課題となっている。

A 環の官能基化に関しては、まず、伊藤-三枝酸化、根岸カップリングを用いてトリエンを合成した。その後、トリエンの反応性を精査し、3 個の二重結合の反応性の差を巧みに利用して位置及び立体選択的ジヒドロキシ化を行い、短段階で A 環の構築に成功した。ついで、B 環の官能基化を行った。ジエンの位置及び立体選択的エポキシ化によってエポキシドを構築後、エポキシ環の開環反応によってアリルアルコール部の構築を試みた。その結果、酸性条件とラジカル的な反応条件では望まない骨格転位した化合物が生成し、塩基性条件では複雑な混合物を与えることを示した。これらの結果を考察し、エポキシ環の開環反応では、エポキシ環以外の官能基が反応するために、B 環アリルアルコール部の構築は、達成できないと結論づけた。

そこで、[2,3]-シグマトロピー転位による B 環アリルアルコール部の構築を検討した。B 環にセレンを導入しセレニドとした後、*m*-CPBA を用いてセレノキシドへと酸化したところ自発的に [2,3]-シグマトロピー転位が進行し、B 環アリルアルコール部の構築を達成できた。その後、B 環構築後に A 環を構築しようとした際、望まない骨格転位が進行し A 環の構築は達成できなかった。このように A 環、B 環それぞれの構築法を確立した。

Chapter 4 では本研究のまとめと今後の合成計画について記述している。

13-オキシインゲノールの高度に歪んだ *inside-outside* 炭素骨格を立体選択的な水素添加、分子内スピロ環化反応、閉環オレフィンメタセシス反応を用いて構築した。また、13-オキシインゲノールの A,B 環の官能基化法をそれぞれ確立した。A 環は根岸カップリングとトリエンに対する位置及び立体選択的ジヒドロキシ化によって構築することができた。B 環はセレニドの [2,3]-シグマトロピー転位によって構築することができた。しかしながら、B 環構築後、A 環の構築は達成できなかった。これは高度に歪んだ炭素骨格のためでありその分子歪みを低減した化合物を用いて検討する予定である。

本研究で展開した高度に歪んだ炭素骨格の構築法は、様々な天然有機化合物を合成するにあたり有用な知見となり、今後の天然物合成の基盤を提供した。

審査の結果の要旨

本研究では、抗 HIV 活性などにより注目されているが、これまで全合成が達成されていない 13-オキシインゲノールについて、合成研究を行った。

まず、これまでの研究で懸案であった C 環の 2 級メチル基の立体選択的導入について、ジアゾメタンの付加環化反応-熱分解-接触還元の一連の反応経路による方法を確立した。ついで、スピロ環化反応と閉環

オレフィンメタセシスを鍵段階として、高度に歪んだ *inside-outside* 炭素骨格を含む目的化合物の4環性炭素骨格の合成に成功した。さらに、効率的な官能基化の経路を開発し、目的化合物の官能基配列を構築する手法を確立した。ここでは、前もってA環部に酸素官能基を導入することにより、必要な反応段階数を大幅に減らせることを示した。

本合成研究は、類似の化合物の合成研究に有益な情報をもたらすのみならず、従来の合成戦略では合成しがたかった化合物への合成化学的アプローチ法を示すものである。よって、本成果は、高歪み化合物の合成化学分野において、極めて重要な合成化学的知見を提供したものとして、評価される。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。