

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

論文題目

ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格を有する
PPAP 類の全合成研究

Research on Total Synthesis of PPAPs
Containing Bicyclo[3.3.1]nonane Skeleton

申請者

上森	理弘
Masahiro	UWAMORI

化学・生命化学専攻 化学合成法研究

2013年 2月

Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol (PPAP) に分類される化合物は、これまでに 110 種類以上が報告されている。代表的な化合物として抗腫瘍活性を示す nemorosone、抗アルツハイマー活性を示す garsubellin A、抗鬱活性を示す hyperforin が挙げられる。これらは高度に酸化されたビシクロ [3.3.1] ノナン骨格を共通して持つものの、側鎖の構造がわずかに異なるだけで全く異なる生物活性を示す。そのため、PPAP 類に共通するビシクロ [3.3.1] ノナン骨格は、多様な生物活性を示す医薬品リード化合物の中心骨格として大きな可能性を秘めている。つまり、本骨格を有する PPAP 類の網羅的な合成法の確立は、有用な新規生物活性化合物を創出する糸口になると考えられる。そこで、本研究では多彩な生物活性を示す PPAP 類に多く含まれるビシクロ [3.3.1] ノナン骨格合成法の確立と、それを活用する PPAP 類の全合成を目的としている。

本論文は 7 章より構成されている。

第 1 章は序論であり、PPAP 類の構造、生物活性、国内外における PPAP 類の合成研究の状況、本研究の目的、合成計画について述べている。

第 2 章では、PPAP 類の中心骨格であるビシクロ [3.3.1] ノナン骨格の構築法と nemorosone の全合成について述べている。PPAP 類には先に挙げた 3 種類の化合物以外にもビシクロ [3.3.1] ノナン骨格を中心骨格に有するものが多く存在する。そこで、それらの同属体・類縁体の合成に幅広く利用できる共通鍵中間体の合成計画を立てている。PPAP 類の合成において最も困難と考えられるのは、2つの橋頭位不斉 4 級炭素の構築である。この問題を解決するために、プロキラルな化合物の非対称化を伴う分子内シクロプロパン化反応を活用する中心骨格の合成法を計画している。この計画は、分子内シクロプロパン化反応 (*Step I*)、シクロプロパン体の立体選択的アルキル化 (*Step II*)、シクロプロパンの位置選択的開裂 (*Step III*) によるビシクロ [3.3.1] ノナン骨格の合成である。*Step I* は不斉触媒化が可能であり、*Step II* においては縮環構造の特性から C8 位のカルボニル α 位においてのみアルキル化が進行し、かつ 2 種類の異なるアルキル基の立体選択的導入が期待できる。また、*Step III* においてはメトキシ基とカルボニル基の push-pull 効果によるシクロプロパンの位置選択的開裂を見込んでいる。

シクロプロパン化に用いる α -ジアゾケトン は 2,6-ジメトキシ安息香酸から効率的に合成している。2,6-ジメトキシ安息香酸から Birch 還元を含む数工程で合成したアルコールは酸に対して不安定で、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行う間に環化体に変化した。そこでアルデヒドと Me_3Al を反応させた後、反応溶液に 3-nitrobenzaldehyde を加えることにより Oppenauer 酸化を進行させ、ワンポットでメチルケトンを得る手法を開発している。得られたメチルケトンは 2 工程の変換により、目的の α -ジアゾケトンへ変換している。 α -ジアゾケトンの分子内シクロプロパン化反応は所望のシクロプロパン体を与え、その C8 位をジメチル化した後、酸処理によるシクロプロパン環

の位置選択的開環によりビシクロ[3.3.1]ノナン骨格を収率 58% (2 工程) で得ている。また、シクロプロパン体の高立体選択的アルキル化により hyperforin の合成に必要な中間体の合成にも成功している。ジメチル基を有するジケトン体より合成した α,β -不飽和エステルの C6-C7 位二重結合の化学、立体選択的な水素化は Crabtree 触媒を用いると、高立体選択的に高収率で進行することを見出している。対照実験として C2-C3 位メトキシアルケンを加水分解することにより C2-C3 位に二重結合のないジケトン体を合成し、その水素化を同じ条件下で行っている。その結果、反応は全く進行しなかったため、C6-C7 位二重結合の立体選択的水素添加が C2-C3 位二重結合の directing effect により促進されることが示唆されると結論している。

C6-C7 位二重結合の立体選択的水素化により得た化合物を 3 工程でアセテート体へと変換し、C4 アリル位を Corey の条件により酸化することでエノンを収率 70% で得ている。エノンのアセチル基を除去した後、生じた一級水酸基をトリフラートとし、ビニル銅試薬とのカップリングを行い、C7 位にアリル基を構築している。このアリル体の C5 位、C3 位のアリル化は、反応条件を最適化することにより収率 95% (2 工程) でトリアリル体を与えている。トリアリル体の C1 位側鎖をベンゾイル基へ変換した後、第二世代 Grubbs 触媒存在下、イソブテンとのクロスメタセシスを封管中 60 °C で行い、最後に LiCl を用いた脱メチル化により nemorosone の全合成を達成している。

第 3 章では、garsubellin A の全合成について述べている。nemososone の合成中間体の C1 位にプレニル基を導入し、プレニル基の化学選択的なエポキシ化を行っている。得られたエポキシドはジアステレオマーの混合物であり、ジアステレオ選択性は 1.5 : 1 であったことを確認している。エポキシドをジアステレオマーの混合物のまま TMSCl と反応させると、脱メチル化と続く分子内環化反応が一挙に進行し、garsubellin A が有する THF 環を有する生成物が生成している。このとき、C3 位に望みの立体配置を有する化合物のみが生成したことを構造解析により明らかにしている。その後、C6 位のアリル化、続く C8 位側鎖の構築によりジアリル体を得ている。ジアリル体は第二世代 Grubbs 触媒存在下、イソブテンとのクロスメタセシスを行うことで定量的に garsubellin A に変換している。

第 4 章では hyperforin の全合成について述べている。第 2 章に合成法を記載したアリル体の化学および位置選択的なヒドロホウ素化を行い、生じた水酸基を TBS 基で保護している。その後、nemososone の全合成で確立した構造変換と同様の変換を行い、hyperforin が有する C7 位プレニル基、C8 位ホモプレニル基を合成の最終段階でクロスメタセシスにより同時に構築するために、C7 位、C8 位側鎖をそれぞれアリル基、ブテニル基へと変換している。まず、C8 位側鎖を TBS 基の除去、Dess-Martin 酸化、Wittig 反応の 3 工程によりブテニル基へ変換している。次に、C7 位側鎖をアセチル基の除去、

Dess–Martin 酸化、Wittig 反応により、メトキシアルケニル基へ変換している。このメトキシアルケニル基は選択的な酸加水分解、続く Wittig 反応によりアリル基へ変換している。さらに C1 位置換基を数工程の変換によりアルデヒドへ誘導している。有機金属試薬を用いる C1 位へのイソプロピル基の導入においては、立体障害のため、副反応としてカルボニル基の還元が優先することが懸念されたが、 $\text{CeCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ 存在下に Grignard 試薬を用いるとアルデヒドへの付加反応がカルボニル基の還元を伴うことなく進行することを見出している。得られた付加体の二級水酸基を Dess–Martin 酸化により酸化し、第二世代 Grubbs 触媒存在下、イソブテンとのクロスメタセシスを封管中 120°C で行うことにより、高収率で側鎖のプレニル基およびホモプレニル基を同時に構築している。最後に LiCl を用いた脱メチル化を行うことで、hyperforin の全合成を達成している。

第 5 章では、PPAP 類の不斉全合成研究について述べている。上記 3 つの化合物合成に用いた α -ジアゾケトンの不斉触媒化は、低い ee の生成物を与えたため、対応する α -ジアゾ- β -ケトスルホンの不斉触媒反応を検討している。その結果、生成物はシクロプロパン体とその開環体の混合物となり、開環体は収率 62%、93% ee で得られている。生成したシクロプロパン体は反応条件下で開環体へ変換されないこと、厳密な無水条件下のシクロプロパン化においては開環体は生成せず、水の存在下にシクロプロパン化反応を行うと、開環体のみが生成したことから、シクロプロパンの形成前に反応活性種と水が反応し、開環体が生成している可能性が高いことを推察している。

第 6 章は総括であり、本研究により明らかになった結果を総括している。

第 7 章は実験項であり、本研究で合成した新規化合物の合成法、各種スペクトルデータを記載している。

本論文に記載されている PPAP 類の中心骨格構築法は、同一中間体から各種誘導体を合成することを可能とし、また、光学活性 PPAP 類供給の可能性を有している。PPAP 類の全合成は多く報告されているが、その中でも本論文に記載されている合成法は、多様な誘導体の合成に活用できる、最も汎用性が高い方法として高く評価できる。また、PPAP 類の代表的な化合物である、nemorosone、garsubellin A、hyperforin の 3 つの化合物の全合成を短期間のうちに達成したことは、本合成ルートの合理性を実証している。以上より、本論文は博士（理学）の学位論文として価値があるものと認める。

2013 年 2 月

審査員

(主査) 早稲田大学理工学術院教授	薬学博士（東京大学）	中田雅久
早稲田大学理工学術院教授	工学博士（早稲田大学）	鹿又宣弘
早稲田大学理工学術院教授	博士（理学）（東京大学）	柴田高範