

学位論文題名

(+)‐ヒルスチン酸の全合成

学位論文内容の要旨

生理活性を示す天然物には、シクロペンタンを基本骨格とする化合物が、数多く知られている。きのこに広く分布するセスキテルペン系化合物も、そういった天然物の一種であり、中でもヒルスタン系化合物は、興味深い生理活性と3つのシクロペンタンが直線状に連結した独特のトリキナン骨格を持ち合わせている。ヒルスタン系化合物には、抗菌活性(+)‐ヒルスチン酸(1)、抗腫瘍活性(-)‐コリオリン(2)、及びその生合成的前駆体であるヒルステン(3)等が含まれる。ヒルスタン系化合物は、その特徴である直線状トリキナン骨格の構築法において、有機金属を利用する方法、及びタンデム型ラジカル環化反応を利用する方法等の比較的新しい手法を用いた合成法が続々と報告されており、今後は不斉合成も含めた新しい合成法の発展が期待される。

著者は、ヒルスタン系化合物の中から、抗菌活性(+)‐ヒルスチン酸の全合成を行うことと共に、(+)‐ヒルスチン酸を始めとするシクロペンタンを基本骨格に有する天然物の合成に、出発原料として利用できる光学活性シクロペンタン誘導体の合成法の開発を行うことを目的として本研究を進めた。

(+)‐ヒルスチン酸は、1947年 Heatly らにより、キウロコタケ (*Sereum, Hirusutum*) の培養濾紙から、抗菌活性物質として単離され、1967年 Cormer らによって、その構造が明らかとなった。(+)‐ヒルスチン酸(1)の骨格は3個のシクロペンタンがシス‐アンチ‐シスに連結した「ジグザク型」の構造を取っており、この骨格の上にエポキシ基、水酸基、カルボキシル型といった官能基を有している。このような直線状トリキナン骨格を有する化合物を合成するには、この化合物の持っている骨格自体の性質を踏まえた上で合成ルートを計画することが必要になる。

(+)‐ヒルスチン酸の骨格由来の反応性にかかわる問題の一つに、C4位の四級炭素の立体選択的構築の難しさが上げられる。C4位の四級炭素は、橋頭位から二炭素離れて、しかも立体障害の大きいエンド側にメチル基、立体障害の少ないエキソ側にカルボキシル基を有している。

このためエステル α 位のアルキル化といった一般的な合成法では、立体化学を制御することが難しい。

著者は、C 4 位の立体選択的構築に分子内キレーション制御による炭素-炭素形成反応が利用できると考え、ビスクロ [3, 3, 0] オクタン骨格とにエンド側水酸基を有する化合物を鍵中間体として設定し、この鍵中間体の合成を光学活性なボラン試薬である (+)-3-ジピナニルボランを用いた速度論的光学分割を行った。その上で、前記の計画通りこの鍵中間体の有するエンド側水酸基のキレーション制御によるシモンズ-スミス反応を利用して、従来、(+)-ヒルスチン酸(1)を合成する上で問題点の一つ挙げられてきたC 4 位の立体選択的構築に成功し、(+)-ヒルスチン酸の全合成に成功した。

文頭にも記した様に、生理活性を示す天然物には、(+)-ヒルスチン酸の他にも、基本骨格にシクロペンタノン α 位を有するものが数多く知られている。著者は(+)-ヒルスチン酸の全合成を終えたところで、次の目標を基本骨格にシクロペンタノン α 位を有する様々な天然物の合成に応用できる新しい不斉反応の開発に定め、下記に示す2つの手法について検討を行った。

1) ラジカル環化反応

ラジカル環化反応を利用した五員環合成法は、優れた選択性や効率の良さから、近年めざましく発展をとげ、広く利用されるに至った。しかしながら、現在用いられている反応の主流は、ハロゲン化物をスズヒドリド試薬を用いて還元し、生じる炭素ラジカルを多重結合にて捕捉するというものであり、反応の進行と同時に必然的に官能基を失うことになる。もしラジカル発生基自体を還元することなく、ラジカル種を発生させ、この生じたラジカルを分子内環化に用いる反応が開発できたならば、ラジカル反応の利用範囲はさらに広がることになる。更にこのラジカル発生基自体が不斉炭素を有する場合、環化反応においてジアステレオ選択性を発現できる可能性も考えられる。以上の考え方をもとにラジカル発生基としてアセタール基を選び、分子内環化反応に及ぼす影響を検討した。その結果、ジチオアセタールをラジカル発生基として用いた場合、室温、光照射という穏和な条件で環化反応が進行、五員環及び、六員環を形成することが、わかった。

2) 不斉アセタール化反応

ラセミ体の α -置換シクロペンタノンを光学活性なアセタール化剤を用いてアセタール化すると、生成可能なジアステレオマーが少なくとも2種考えられる。もし、それぞれのジアステレオマーの間に熱力学的安定性の差があり、更に反応条件下での熱力学的平衡が存在すれば、この反応で生成するジアステレオマーの生成比は、それぞれのジアステレオマーの間の熱力学的安定性

の差を反映してくると考えられる。そこで、もし適当な不斉アセタール化剤を選ぶことにより、それぞれのジステレオマーの熱力学的安定性に比較的大きな差を持たせることができれば、熱力学的に最も安定なジアステレオマーが選択性良く得られることになる。著者は、このような役目をはたす不斉アセタール化剤を見いだし、ラセミ体の α -置換シクロペンタノンからアセタール化という非常に簡便な手法を用いて光学活性な α -置換シクロペンタノンを得る方法を開発した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	米光	宰
副査	教授	森	美和子
副査	教授	林	民生
副査	助教授	濱田	辰夫

シクロペンタンを基本骨格とする生理活性天然物が多数知られているが、きのこに広く分布するセスキテルペン系化合物もその一種であり、中でも(+)-ヒルスチン酸に代表されるヒルスチン系セスキテルペンは抗菌活性、抗腫瘍活性などの重要な生理活性を持つと同時に、シクロペンタン環が3つ直線状に並んだ特異な構造のトリキナン骨格を持っており、有機合成化学研究の格好のターゲットとなっている。本研究は、抗菌活性を持つ(+)-ヒルスチン酸の新しい全合成を達成させると共に、シクロペンタンを基本骨格とする多くの天然物合成に利用できる光学活性シクロペンタン誘導体の不斉合成を行なったものである。

第一に、(+)-ヒルスチン酸の全合成は次のように行なわれた、ヒルスチン酸合成の問題点は、いくつか指摘されるが、トリキナン骨格の合成法の確立を要することは勿論であるが、C4の4級炭素の立体選択的構築の困難さを上げることができる。本研究では、先ず、シクロオクタジエンから3段階の反応で容易にえられるビスクロ[3.3.0]オクタン骨格を有するセラミ化合物に対し、光学活性なボラン試薬の(+)-ジ-3-ビナニルボランを用いる不斉ヒドロボレーション反応を利用した速度論的光学分割を行ない光学活性か鍵中間体1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]オクタン-4-オンをえた。この中間体のエンド側水酸基の分子内キレーション制御によるシモンズ・スミス反応を利用して問題とされるC4位の立体選択的構築を行ない、さ

らにアルドール反応によりトリキナン骨格を構築後、環上に官能基を導入し、(+)-ヒルスチン酸の全合成を達成した。

第二に、光学活性シクロペンタン誘導体の不斉合成は次のように行なわれた。ラジカル環化反応による5員環合成法の発展は近年とくに目覚ましく広く利用されているが、官能基を失うという大きな欠点がある。本研究では、この欠点を克服する新しい環化反応法が開発された。即ち、ジチオアセタール基をラジカル発生基とする光照射条件下での分子内環化反応を確立した。この反応で光学活性アセタール基を用いるジアステレオ選択的ラジカル環化も期待されたが、成功してはいない。しかし、光学活性ヒドロキシチオールを用いてラセミ体の α -置換シクロペンタンに対し熱力学的平衡条件以下、 α 位のエピメリ化を伴う不斉アセタール化反応を行ない、光化学活性シクロペンタン誘導体へと効率良く変換する方法を開発した。この方法は極めて簡便であり広汎な利用が期待される。ここで得られたシクロペンタン誘導体は(+)-ヒルスチン酸合成の中間体であるばかりでなくシクロペンタン含有天然物合成に広く利用できるのである。

以上、(+)-ヒルスチン酸の全合成と光学活性シクロペンタン誘導体の合成を行ない、シクロペンタン系天然物合成に新しい寄与をしたもので、この研究を行なった申請者は博士(薬学)の学位を受けるに充分価すると認定した。