

カルボニリドの分子内1,3-双極付加環化反応を 機軸とするポリガロリド類および プラテンシマイシンの全合成研究

学位論文内容の要旨

分子内の適当な位置にカルボニル基を持つ α -ジアゾカルボニル化合物は、ロジウム(II)錯体によるジアゾ分解を経て環状カルボニリドを生成し、種々の多重結合と 1,3-双極付加環化反応を起こすことが知られている。本反応では官能基化された含酸素多環式化合物が得られることから、近年、天然物の骨格構築に利用される機会が増えているが、天然物そのものの全合成にいたった例は少ない。また、付加環化の際の選択性（位置、面およびエンド/エキソ）の制御は問題となる。筆者は分子内 1,3-双極付加環化反応を行うことで、ポリガロリド類およびプラテンシマイシンに含まれる複雑な骨格が効率的に構築できるものと考え、本反応を鍵工程とするこれらの天然物の合成研究を行った。

1. ポリガロリド A および B の全合成

ポリガロリド類は中国南部で強壮および抗肝炎薬として用いられている生薬 *Polygala fallax* Hemsl. の成分探索研究の結果、2003 年に Wei らにより単離・構造決定された化合物群である。これらの化合物は、連続する 2 つの第四級不斉中心を含み、計 4 つの含酸素 5 員環および 6 員環が複雑に縮環しているこれまでに例のない構造様式をもつ。ポリガロリド類の絶対立体配置は決定されていなかったことから、まずは絶対立体配置の決定を目的として全合成経路の確立を目指し、合成研究に着手した。

はじめに、環化前駆体の合成を行った。D-アラビノースより得られる文献既知のアルコールに対し、臭化物を用いてアルキル化を行い四炭素ユニットを導入した。次に、ジチオアセタールを酸化的に加水分解した後、亜塩素酸酸化、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ との反応により *tert*-ブチルエステルへと変換した。二重結合を接触水素化した後、TBDPS 基を除去してアルコールを得た。C2-C3 二重結合の導入は、アルコールを Swern 酸化してアルデヒドを生成させた反応液に DBU と Eschenmoser 塩を加えることで行い、アルデヒドは還元してアリルアルコールとした。C1 位水酸基は 4-メトキシフェニル (MP) エーテルとして保護した。アセトニドを加水分解してジオールとし、生じた第一級水酸基を TBDPS 基で選択的に保護し、第二級水酸基を Dess-Martin 酸化してケトンを得た。*tert*-ブチルエステルを脱保護した後、混合酸無水物を調製し、ジアゾメタンと反応させることでジアゾケトン合成することができた。環化前駆体が合成できたので付加環化反応の検討を行った。反応条件を種々検討した結果、ベンゾトリフルオリド溶媒中、加熱還流下、触媒量の酢酸ロジウム(II)と反応させた場合にもっとも良い収率 (73%) で付加環化生成物が単一異性体として得られることが分かった。本反応により 3 つの環および連続する 2 つの第四級不斉中心を含む 3 つの不斉中心を一挙に構築できた。

得られた付加環化生成物の MP 基を CAN により除去した後、Dess-Martin 酸化、亜塩素酸酸化、ジアゾメタン処理によりメチルエステルへと導いた。酢酸共存下 Bu_4NF と反応させることで TBDPS 基の除去とラクトン化を行い、四環性化合物を得た。芳香環部の導入法に関しては種々検討を行った結果、

ケトンから生成させた亜鉛エノラートとアセチル基で保護したバニリンとのアルドール反応を行うことで収率よく目的物が得られることが分かった。最後にエノン形成、脱保護を行いポリガロリド A の全合成を達成した。また、シリングアルデヒド誘導体を用いることでポリガロリド B の全合成も達成した。合成したポリガロリド A および B の各種スペクトルおよび比旋光度の符号は文献値と一致した。しかし、比旋光度の値は大きく異なり、天然物がほぼラセミ体として生合成されていることが明らかになった。

全合成を達成することはできたが、環化前駆体合成の工程数が長い点に問題を残した。そこで、L-セリンから容易に調製可能な α,β -不飽和エステルに対するアルコールのヘテロ Michael 反応を経る改良合成法の検討を行った。その結果、水素化ナトリウムを塩基として用いて、塩化メチレン溶媒中 $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行った場合に、極めて高い *syn*-選択性で付加生成物が得られることが分かった。*syn*-付加生成物は、先と同様の変換を行うことでケトンへと導くことができ、これにより全合成ルートと比べて 9 工程短縮することができた。

2. プラテンシマイシンの合成研究

プラテンシマイシン は 2006 年にメルク社の研究グループにより放線菌から単離・構造決定された化合物であり、脂溶性の四環性コア部と高度に酸素官能基化された芳香族アミンがアミド結合した側鎖からなる。本化合物の抗菌活性は脂肪酸合成酵素 FabF の阻害によるものと考えられていて、新しい作用機序を持つ抗菌薬となることが期待されている。本化合物の特異な構造と生物活性は多くの合成化学者の注目を集め、Nicolaou らにより初全合成が達成された後、国内外の多くのグループにより形式全合成が報告されている。アルデヒド由来のカルボニリドの分子内 1,3-双極付加環化反応を鍵工程とする逆合成解析に基づき、実際の合成を開始した。

まず、文献既知のビスクロ化合物の立体選択的なアルキル化を行い、C8 位第四級不斉中心を構築した。次に、ラク톤を還元的に開裂してジオールとした後、ラクトン形成、水酸基の保護を行った。DIBAL-H 還元した後、C10 位水酸基を TES 基で保護してアルデヒドへと導いた。これに対して酢酸メチルとのアルドール反応、Dess–Martin 酸化を行うことで β -ケトエステルへと変換した。ジアゾ基を導入後、TES 基を除去し、Dess–Martin 酸化を行い環化前駆体を得た。

付加環化反応の検討を行った結果、 $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ を触媒として用いて 1,2-ジクロロエタン中加熱還流下反応を行った後、 NaBH_4 処理することで目的の四環性化合物が収率 20% で得られた。得られた化合物の不要な酸素官能基を除去した後、BOM 基を加水素分解して Nicolaou らにより報告されているプラテンシマイシンの合成中間体へと導き、形式合成を達成した。

以上、カルボニリドの分子内 1,3-双極付加環化反応を鍵工程とするポリガロリド類の全合成とプラテンシマイシンの形式合成を行った。ポリガロリド類の合成研究においては、光学活性なジアゾケトン合成しロジウム(II)触媒による 1,3-双極付加環化反応を行った。本反応では、天然物が持つ 4 つの不斉中心のうち 3 つの不斉中心を C7 位からの不斉誘起により構築することができた。ラク톤環を構築後、アルドール反応による芳香環部導入などを経てポリガロリド A および B の初全合成を達成した。また、アルコールの不飽和エステルに対するジアステレオ選択的なヘテロ-Michael 反応を経る、カルボニリド前駆体の改良合成を行った。本法を用いることで、不飽和エステルから全 16 工程、総収率 9.7% および 5.8% でポリガロリド A および B を合成することができた。

プラテンシマイシンの合成研究においては、これまでにほとんど前例のないアルデヒドに由来するカルボニリドの 1,3-双極付加環化反応を行うことで本化合物が持つ四環性骨格を構築することができた。付加環化反応の収率に大きな問題を残すものの、本反応を用いることで天然物からの誘導が困難なコア部修飾類縁化合物合成への展開も可能であると考えている。

学位論文審査の要旨

主査	教授	橋本俊一
副査	教授	周東智
副査	准教授	有澤光弘
副査	准教授	中村精一

学位論文題名

カルボニルイリドの分子内1,3-双極付加環化反応を 機軸とするポリガロリド類および プラテンシマイシンの全合成研究

本論文はポリガロリド類およびプラテンシマイシンの全合成研究に関するものである。分子内の適当な位置にカルボニル基を持つ α -ジアゾカルボニル化合物は、ロジウム(II)錯体によるジアゾ分解を経て環状カルボニルイリドを形成し、種々の多重結合との1,3-双極付加環化反応により含酸素多環式化合物を与える。著者は、分子内1,3-双極付加環化反応を行うことでポリガロリド類およびプラテンシマイシンに含まれる複雑な骨格が効率的に構築できるものと考え、本反応を鍵工程とするこれらの天然物の合成研究を行った。

1. ポリガロリドAおよびBの全合成

ポリガロリド類は中国南部で強壮薬および抗肝炎薬として用いられている生薬 *Polygala fallax* Hemsl. の成分探索研究の結果、2003年にWeiらにより単離・構造決定された化合物群である。これらの化合物群は、連続する2つの第四級不斉中心を含み計4つの含酸素5員環および6員環がこれまでに例のない様式で複雑に縮環しているコア部に酸素官能基化された芳香族アルデヒドが縮合した特異な構造を持つ。著者が研究を開始した時点でポリガロリド類の全合成や合成研究に関する報告はなく、また本化合物群の絶対配置は決定されていなかったことから、絶対配置の決定を目的として研究を開始した。

まず著者は環化前駆体の合成を行った。D-アラビノースより4工程で得られるアルコールを出発原料として用い、15工程の変換を経て環化前駆体となる α -ジアゾケトン进行を合成した。付加環化反応に関しては詳細な検討を行った結果、ベンゾトリフルオリド中加熱還流下、触媒量の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ と反応させるこ

とで、目的の三環性化合物が収率 73%で単一異性体として得られることを見出した。得られた三環性化合物に対して5工程の変換を行い、ラクトン環の構築を行った。芳香環部導入法に関しては、塩基性条件下でのアルドール反応と向山アルドール型反応の検討を行った。その結果、いずれの反応を適用した場合にも同程度の収率でポリガロリド A および B を合成することができた。合成物と天然物の比旋光度の値の比較から、天然物がほぼラセミ体(3~4% ee)として生合成されていることが明らかとなり、この結果を基に本化合物群の生合成経路に関する考察を行った。

また、環化前駆体の短工程合成を目的として α,β -不飽和エステルに対するアルコールのヘテロ-Michael 反応の検討を行った。その結果、塩化メチレン溶媒中で反応を行った場合に、極めて高い *syn*-選択性で付加生成物が得られることが分かった。本法を用いることで、先の全合成ルートと比べて 9 工程短縮することができた。

2. プラテンシマイシンの形式合成

プラテンシマイシンは、2006 年にメルク社の研究グループにより放線菌よから単離・構造決定された抗生物質であり、脂溶性の四環性コア部と高度に酸素官能基化された芳香族アミンがアミド結合した側鎖からなる。本化合物の抗菌活性は細菌の脂肪酸合成阻害に基づくものであり、新しい作用機序を持つ抗菌薬となることが期待されている。プラテンシマイシンの特異な構造と生物活性は多くの合成化学者の注目を集め、Nicolaou らにより初全合成が達成された後、相次いで形式合成が報告された。著者は、天然物からの誘導が困難なコア部を修飾した類縁化合物の合成も視野に入れ、効率的な合成ルートの確立を目指して研究を開始した。

環化前駆体となる α -ジアゾ- β -ケトエステルは、文献既知のビシクロ化合物を出発原料として、立体選択的なアリル化による C8 位第四級不斉中心の構築など 12 工程の変換を経て合成した。鍵工程である付加環化に関して検討を行った結果、 $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ を触媒として用いて 1,2-ジクロロエタン中加熱還流下で反応を行った場合に目的の四環性化合物が単一異性体として得られることが分かった。しかし、シクロプロパン化などの副反応を抑えることはできず、低収率(20%)でしか目的物は得られなかった。得られた付加環化生成物の不要な酸素官能基を還元的に除去して Nicolaou らにより報告されているプラテンシマイシンの合成中間体へと導き、形式合成を達成した。

以上、著者はカルボニルイリドの分子内 1,3-双極付加環化反応を利用することで天然物に含まれる複雑な骨格を立体選択的に構築し、ポリガロリド A および B の初全合成とプラテンシマイシンの形式合成を達成した。これらの結果は、分子内 1,3-双極付加環化反応の含酸素多環式骨格構築における有用性を示すものである。

従って、審査委員会は菅野幸人氏の論文が博士（生命科学）の学位を受けるのに十分値すると認めた。