

氏 名 (本籍) ^{さか}阪 ^{がみ}上 ^{ひで}英 ^き樹

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 博 第 2 7 2 号

学位授与年月日 平 成 1 2 年 3 月 2 3 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学 位 論 文 題 目 ピペリジノールキラル合成素子の開発と活用

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 小笠原 國 郎 教授 井 原 正 隆

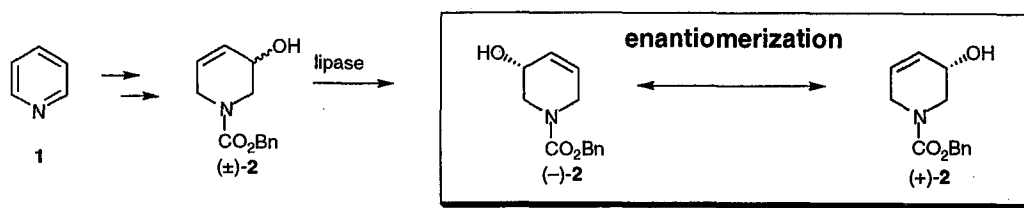
教授 山 口 雅 彦

論文内容要旨

今日、有機合成化学は複雑な構造を有する標的化合物の合成を達成するまでに技術的水準は向上している。しかしながら実用的な見地から今一度眺めると未だ解決すべき多くの課題を残している。特にアルカロイドに関しては、その発展の歴史が古いがゆえにキラリティーと生理活性の関わりが認識されておらず、エナンチオ制御合成を前提とした方法論は少なく、その多くがラセミ合成にとどまっている。それゆえピペリジン単位のキラル合成は非常に意義ある研究課題と考えられる。ピペリジン骨格は数多くの生理活性天然アルカロイド類あるいは合成医薬品の構造単位として存在しているにもかかわらず、優れた一般的キラル合成素子が見当たらない。

まず、著者は合成研究を行うに当たりキラルプール法に注目した。キラルプール法はこれまで広範に利用されている優れた手法であるが、効果的なキラル合成素子の獲得が必要条件となる。しかしながら、一旦機能性高いキラル合成素子の両対掌体が入手出来れば、多様な対象物に対して効果的なエナンチオ制御合成を展開できるという利点を持つ。そこでキラル合成素子の両対掌体を得るという問題を簡便かつ高選択的そして安全に行うためリパーゼを用いる分割反応によって解決することにした。

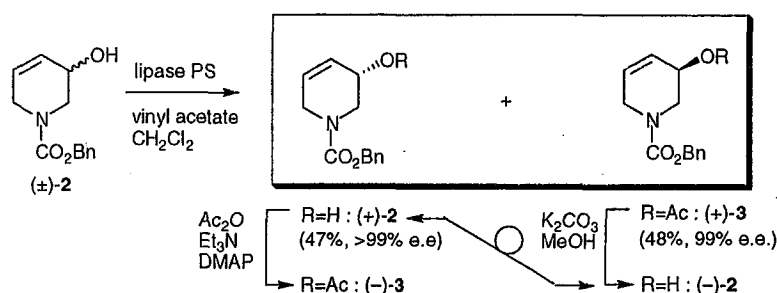
つぎに著者はリパーゼによる分割の基質として花岡らの合成したラセミ化合物 [(±)-2] に注目した。この化合物 (2) の合成は長い工程は要するものの、キラル合成素子として活用するのに適した高い潜在的機能性を有している。すなわち、分子中には光学分割の足掛かりとなる2級アルコール部が存在し、それが潜在的な対称性の中心にあるので単純な反転に加え、アリル転位による対掌体への変換をも可能にしている。さらに、アリルアルコール単位はシグマトロピー転位反応など立体制御下にキラリティーの伝達を伴う新たな炭素-炭素結合の形成など多数の官能基の導入を可能にしている (scheme 1)。



scheme 1

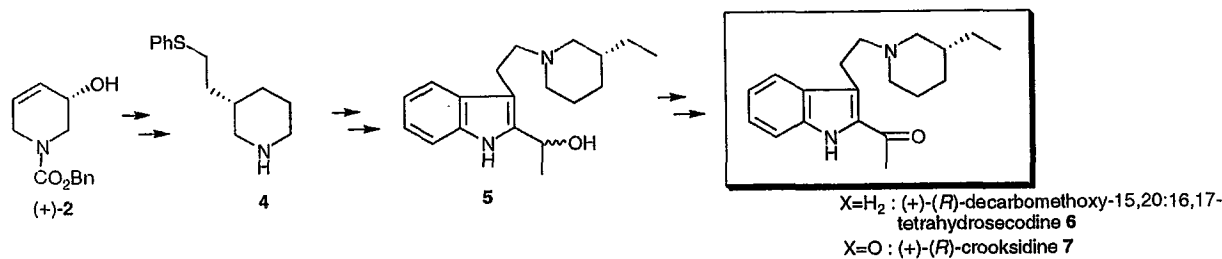
まず、既知の手法に準じて合成したラセミ基質 [(±)-2] をリパーゼ存在下に速度論支配下のエステル交換反応によって分割した。これまでピペリジン環を含む基質のリパーゼ存在下の分割は類例は少なかったが、酢酸ビニルとの間に高エナンチオ特異的なエステル交換反応が起こり光学的に純粋な両対掌体 (+)-および (-)-2を得た。また、両者の光延反応による反転は約5%のラセミ化を伴った (scheme 2)。

対掌体間の相互反転については課題を残したものの、分割体 (2) の絶対配置を決定し、活用の一端を示すために (+)-(R)-decarbomethoxy-15,20:16,17-tetrahydrosecodeine (6) および (+)-crooksidine (7) を合成した。まず、(+)-2をアリル位のキラリティーの反映下に Johnson-Claisen 転位反応を経て中間体 (5) に変換し、これより既知の (+)-(R)-decarbomethoxytetrahydrosecodeine (6) を合成



Scheme 2

し、分割体の絶対配置を決定した。さらに中間体 (5) より (+)-crooksidine (7) に導き、最初のキラル合成を達成すると共に天然物の絶対配置を決定した (scheme 3)。

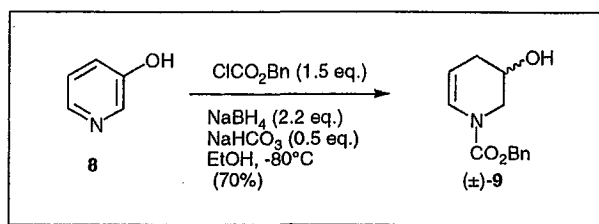


Scheme 3

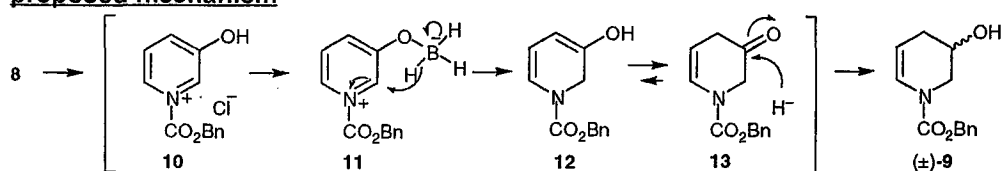
ピペリジノール (2) の分割とそのキラル合成素子として機能性の一端を示すことが出来たものの、ラセミ前駆体 [(±)-2] の合成は余りにも長い工程数を要した。そこでより短工程かつ簡便なピペリジノール (2) の合成を検討したところ、前例のない還元的なカルバモイル化反応を見出し目的を達成した。

すなわち、3-ヒドロキシピリジン (8) をエタノール中、クロロ炭酸ベンジルと炭酸水素ナトリウムの存在下に水素化ホウ素ナトリウムを反応させると、一挙にカルバモイル化されたエナミンアルコール [(±)-9] が好収率で生成した。この反応は 3-ヒドロキシピリジン (8) とクロロ炭酸ベンジルによって形成されるピリジウム塩 (10) が水素化ホウ素ナトリウムによって位置選択的な 1,2-還元を受けた後、生じるジエノール (12) がケト化してケトン (13) になり、さらに還元されたことによるものと考えている (Scheme 4)。

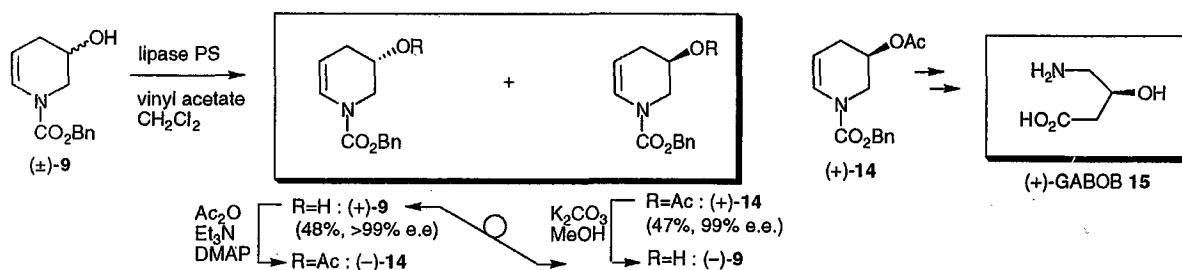
そこでまず、この成績体 [(±)-9] の持つ潜在的な機能性に着目し、リパーゼ存在下の分割を検討した。先の合成素子 (2) と同じ条件下に高エナンチオ特異的な分割下のエステル交換反応が起こることを見出し、これより光学的に純粋な両対掌体ホモアリルアルコール (+)-および (-)-9 を得た。9 の光延反応下の反転は先のアリルアルコール (2) とは対照的に完全なジアステレオ選択性で進行した。分割体の絶対配置は一方の対掌体 [(±)-14] を脳代謝促進作用を有する (-)- γ -アミノ絡酸 [(-)-GABOB] (15) に誘導することによって決定した (Scheme 5)。



proposed mechanism

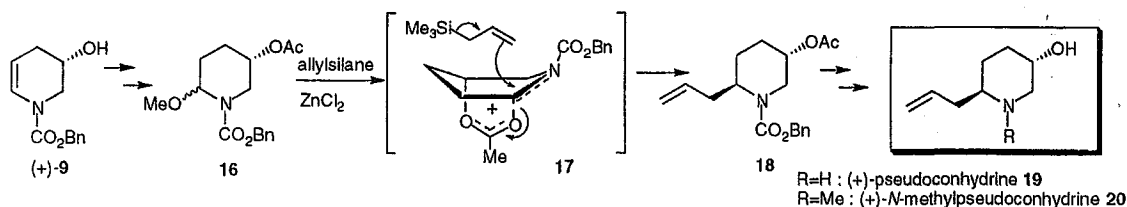


Scheme 4



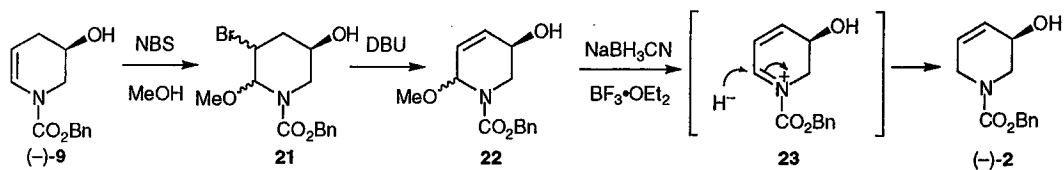
scheme 5

さらに 9 の持つカルバモイル化されたエナミン単位に着目し、これをまずアミノアセタール (16) とした。ついでルイス酸存在下アリルシランと反応させ、アシルイミニウム塩 (17) の形成を経てアリル単位をジアステレオ選択的に導入し 2,5-*anti* 置換体 (18) を得た。これより (+)-pseudoconhydrine (19) および (+)-*N*-methylpseudoconhydrine (20) の極めて簡便なジアステレオ選択的な合成法を確立した (Scheme 6)。



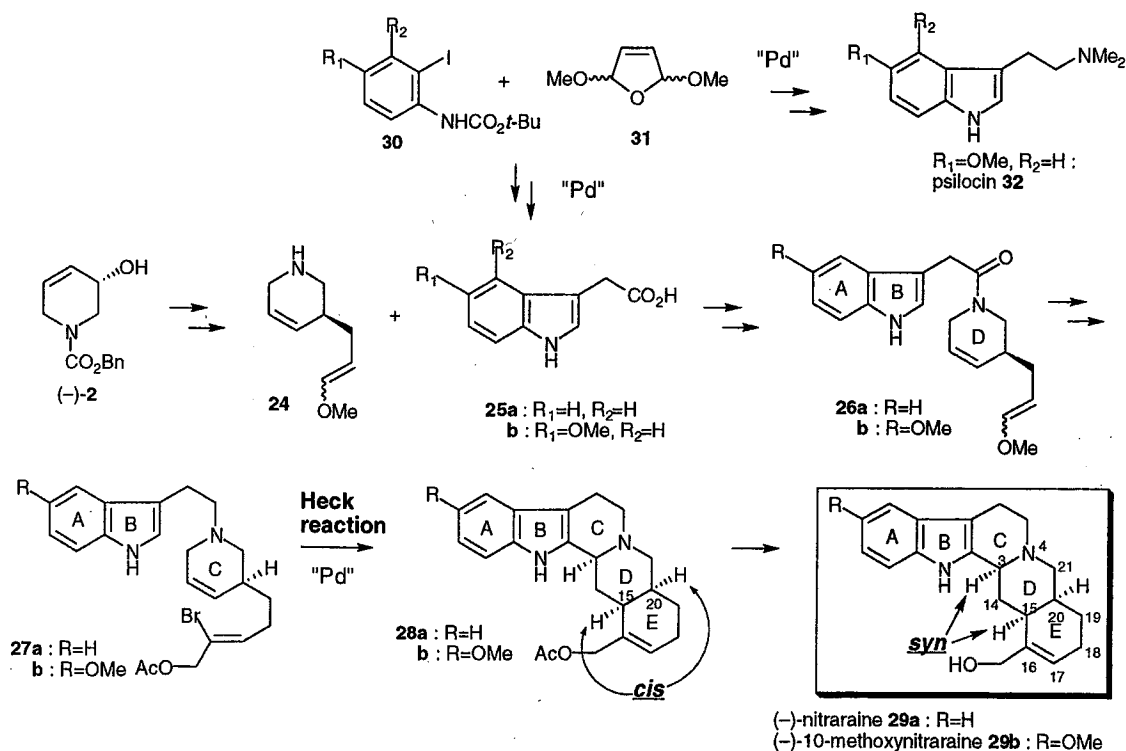
Scheme 6

一方、ホモアリルアルコール (9) から目的とするアリルアルコール (2) への変換も効果的に行うことが出来た。すなわち、メタノール中、NBS との反応、続く DBU による脱臭化水素によって 22 とした後、ルイス酸存在下にこれを還元することによって 2 に導き、目的を達成した (scheme 7)。



Scheme 7

一方、アリルアルコール (2) をヨヒンビン型インドールアルカロイドのD環部に組込む従来とは趣の異なるヨヒンビン型アルカロイド類の合成法を確立した。まず Claisen 転位反応によるキラリティーの転移を経て分割体 [(-)-2] を鍵前駆体 (27a,b) に導いた。本化合物の Heck 反応下に一段階でE環部とC環部をもたらすジアステレオ選択的な二重の閉環を起こし、一挙にヨヒンビン型化合物 (28a,b) をもたらすことを見出したアセチル基を除去した成績体のスペクトルが (-)-nitraraine (29a) と完全に一致し、対応するメトキシ体 (29b) も類似のスペクトルを示したことから閉環体は *syn*-3/15H 配置を持つことを決定した (Scheme 8)。この間 Heck 反応の適用により psilocin (31) の簡便な合成も達成した。



Scheme 8

審査結果の要旨

本研究は多様なアルカロイド類の効果的なエナンチオ制御合成を可能にするピペリジノールキラル合成素子の開発と活用を目的として行われ、今後のこの分野の発展に資する興味ある成果を得ている。

まず、既存の手法で合成したラセミのピペリジンアリルアルコールをリパーゼ存在下の光学分割によって両対掌体を得る手法を確立している。これまでピペリジン骨格を有する化合物の分割例は少ないことから、得られた結果は今後の多様なアルカロイド類のエナンチオ制御下の合成寄与する非常に重要な知見である。

ついで、ラセミ基質の新たな合成に際し、3-ヒドロキシピペリジンの前例のない還元的カルバモイル化反応を見い出している。本反応は従来困難であったエナミン型2重結合を含むピペリジノール単位の獲得を初めて可能にしたものであり、機構的な観点からも極めて興味深い。さらに、成績体であるピペリジンホモアリルアルコールのリパーゼ存在下の分割法を確立し、これより先のアリルアルコール合成素子へ至る効率的な変換法を確立したこともまた実用的意義が高い。

一方、獲得した2種のキラル合成素子の持つ潜在的機能性の開発に関しても興味ある成果を挙げている。まず、ホモアリルアルコール合成素子からは脳代謝促進作用を持つ(-)-GABOBや2種のピペリジンアルカロイド、(+)-pseudoconhydrine および(+)-*N*-methylpseudoconhydrine, に至る簡便かつ極めて効率的な合成を達成している。

ついで、アリルアルコール合成素子からアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する(+)-(*R*)-decarbomethoxy-15,20;16,17-tetrahydrosecodine の新たなエナンチオ制御合成を達成し、同一の手法を適用して同族の天然物(+)-(*R*)-crooksidine の最初のキラル合成を行い絶対配置を決定している。さらに、Heck 反応を利用する一段階でジアステレオ選択的にE環部とC環部をもたらす前例のない *allo* 型ヨヒンビン骨格構築法を確立し、自ら得たキラル合成素子の柔軟な適用性の一端を示している。

以上、本論文提出者が見出した新知見ならびに獲得したキラル合成素子とそれを効果的に活用する合成化学的手法は、学術的な価値ならびに実用的見地の両面から高く評価に価するものであり、今後の創薬分野の発展に大きく貢献するものと期待される。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として合格と認める。