

論文内容要旨

対掌体を有する生物活性化合物の作用発現は一方のエナンチオマー (eutomer) に依存し、他の一方 (distomer) は不要である場合が多い。それゆえ、より良い医薬品の合成に当たっては、distomer の生成を避け eutomer のみを効率的に合成するエナンチオ選択的な手法が要求される。著者はキラル素子法によるこの問題の解決を目的に、D-mannitol から得られるキラルグリセロール誘導体、特に *O*-benzylglycidol (1, Figure 1) に関わるキラル素子の合成とその活用を検討した。

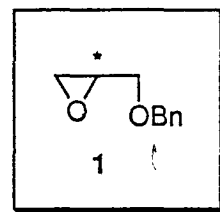
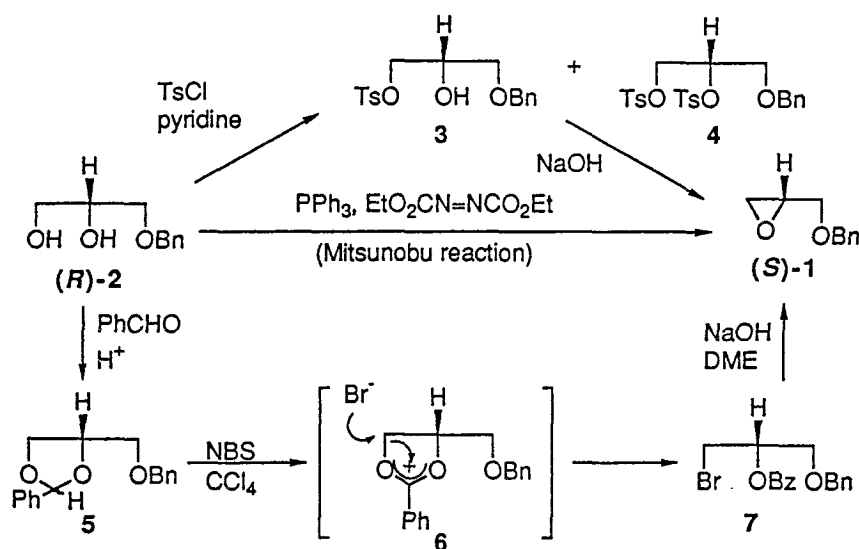


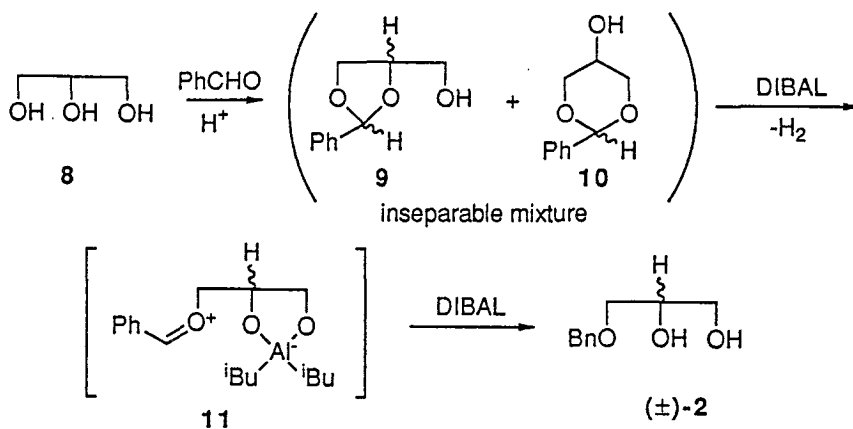
Figure 1

著者はまず、D-mannitol を原料とする *O*-ベンジルグリシドールの大量合成法について検討した。D-mannitol から得られる (*R*)-*O*-benzylglycerol [(*R*)-2] の (*S*)-*O*-benzylglycidol [(*S*)-1] への変換には、これまでモノトシル化を経る二段階合成法および光延反応による一段階法が用いられてきたが、前者においては分離困難なジトシル体 (4) が副生し、後者では高価な試薬の使用や試薬由来する大量の副産物の分離が必要なため大量合成は困難であった。著者はこの変換に対しベンジリデンアセタール体 (5) の *N*-bromosuccinimide (NBS) による位置選択的な酸化的開裂反応を用い、三段階を要するものの、大量合成においても困難な分離操作等を一切必要としない効率的な合成法を確立することができた (Scheme 1)。



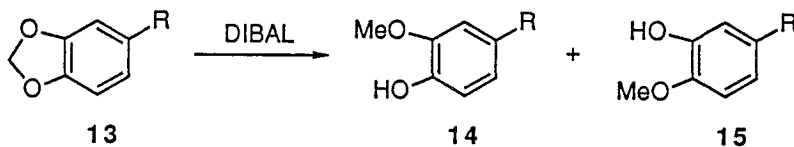
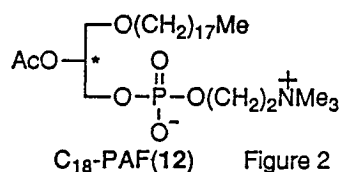
Scheme 1

この間、グリセロール単位の修飾法を検討する過程で、glycerol (8) から得られる分離困難なベンジリデンアセタール体混合物 (9 および 10) から diisobutylaluminum hydride (DIBAL) による還元的開環反応で特異的に単一の (±)-O-benzylglycerol [(±)-2] が得られることを見いだした (Scheme 2)。そこでこの反応を種々のグリコールのベンジリデンアセタール誘導体に対し適用し、DIBAL の基質に対する攻撃は立体的な障害の小さな方向から起こるものの、遊離の水酸基が隣接する基質では、DIBAL がルイス酸として水酸基酸素原子に配位するために常に水酸基の隣接位で開環が起こるといって極めて興味ある新知見を得ることができた。



Scheme 2

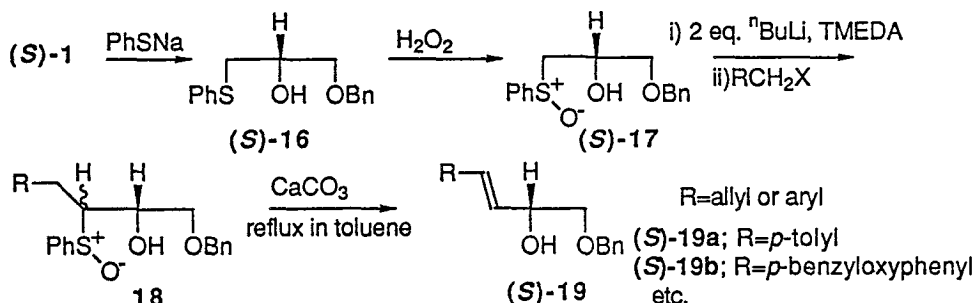
また、この成果を血小板活性化因子 (PAF, 12, Figure 2) 合成における中間体などのグリセロールエーテル類の合成に適用するとともに、メチレンジオキシベンゼン誘導体 (13) から 2-メトキシフェノール誘導体 (14, 15) への変換にも拡張することができた (Scheme 3)。



Scheme 3

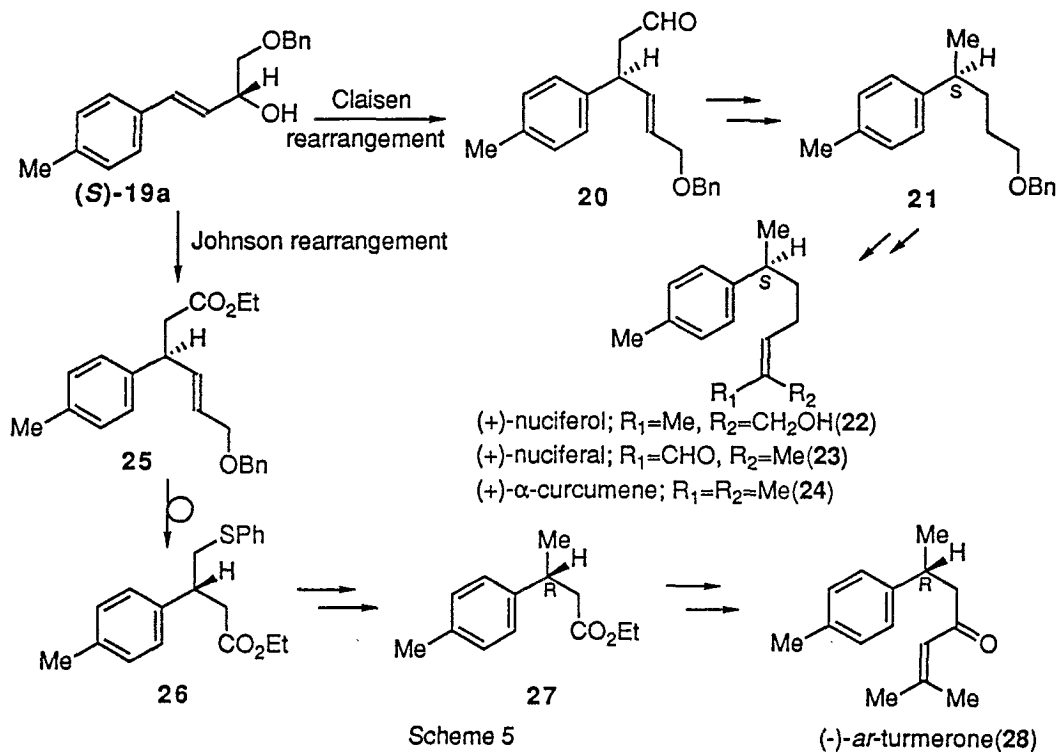
次に O-ベンジルグリシドール素子のもつ特長、すなわち三個の連続した酸素官能基と活性なエポキシド部および潜在的対称性をもとに、この分子からさらに多彩な利用が可能な二次的なキラル素子への展開を検討した。まず、(S)-O-benzylglycidol [(S)-1] から導かれるチオグリセロール誘導体 [(S)-16] の特性を利用したキラルアリルアルコール誘導体 [(S)-19] の合成を試み、

その結果、スルフォキシドのアルキル化体 (18) の熱脱離反応によって生ずるオレフィンの配置は二重結合に対して芳香環あるいはオレフィンが共役する基質で選択的に*E*-体を形成することを見出し、また飽和アルキル化体の場合には*E/Z*-混合物が形成されるという限界も明らかにすることができた (Scheme 4)。



Scheme 4

アリルアルコールは [2,3]-あるいは [3,3]-シグマトロピー転位、ラジカル閉環反応、分子内 Diels-Alder 反応などの基質として多彩な応用が期待でき、さらにこれらの反応は多くの場合新しい σ 結合の形成に際し立体制御下に行進することも良く知られているので、キラル合成におい

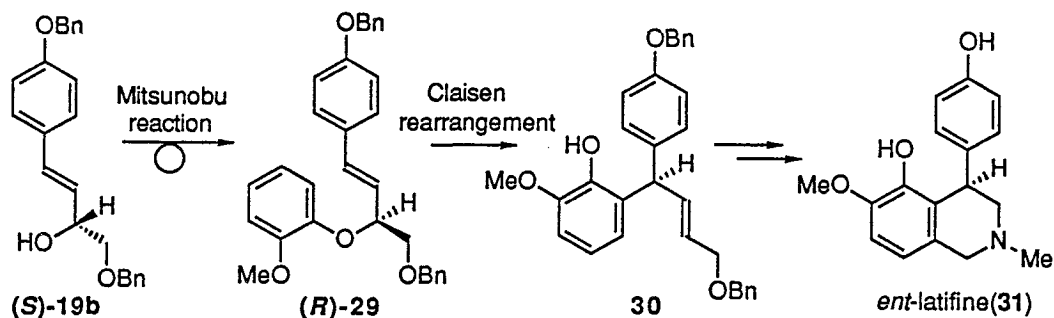


Scheme 5

でも良い基質として活用できるものと思われる。そこで、まずラセミのアリルアルコール誘導体を用いて数種の天然物合成の新手法の開発を試み、それらを*O*-ベンジルグリシドール素子から得られたキラル基質を用いるエナンチオ制御合成に適用すべく研究を進めた。

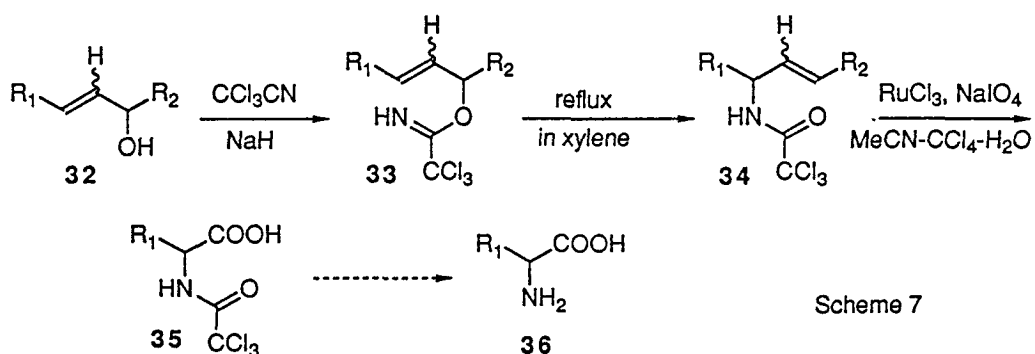
O-ベンジルグリシドール素子から導いたキラルなアリルアルコール誘導体 [(*S*)-19] の端的な適用例として、まず天然に両対掌体が存在する bisabolane 型セスキテルペン類のエナンチオダイバージェント合成を以下の如く検討した。すなわち、キラルアリルアルコール [(*S*)-19a] から Claisen 転位あるいは Johnson 転位を経て、これらの天然型体掌体のそれぞれの鍵合成中間体を合成した (Scheme 5)。

次に自然界に存在する唯一の 4,5,6-置換様式を持つイソキノリンアルカロイド latifine (31) の合成を検討した。*O*-ベンジルグリシドール素子から導いたキラルなアリルアルコール体 [(*S*)-19b] のキラリティーをフェニルアリルエーテル [(*R*)-29] の Claisen 転位を経て latifine 対掌体 (31) に組み入れ、その最初のエナンチオ選択的全合成を達成した (Scheme 6)。しかしながら、この際の光学収率は 36%e.e. と低いものであり、過去の例からもフェニルアリルエーテルは立体選択的な Claisen 転位反応の基質としては不適切であることが示唆された。

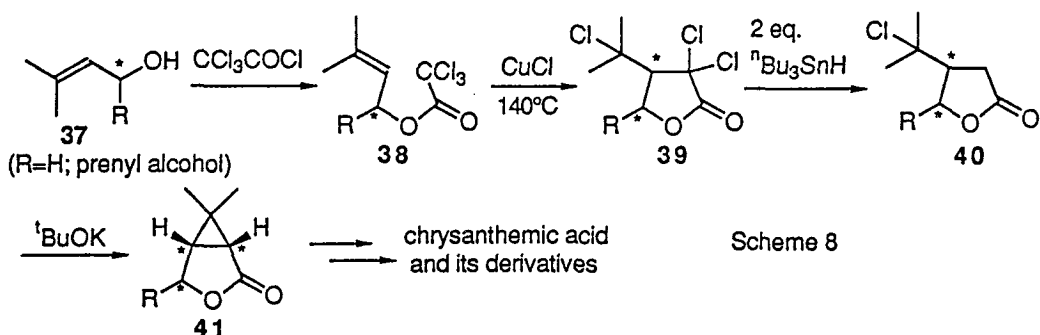


Scheme 6

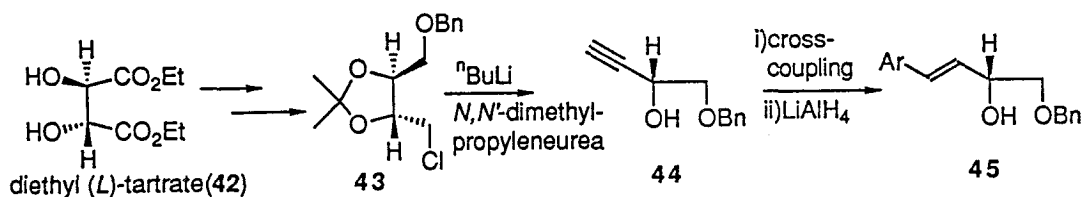
つづいて、ラセミのアリルアルコール誘導体 (32) を用いて α -アミノ酸誘導体 (36) の新規一般合成法を確立した。この方法の特長はアリルアミン誘導体 (34) の ruthenium oxide による酸化分解にあり、これはアリルアルコール誘導体 (32) のトリクロロアセトイミデート転位により酸化反応に耐え得る *N*-トリクロロアセチルアリルアミン誘導体 (34) が効率よく得られることに基づいている (Scheme 7)。トリクロロアセトイミデート転位は他の [3,3]-シグマトロピー転位と同様、立体選択的に進行することが知られており、本合成法のキラル基質への適用により光学活性 α -アミノ酸が得られるものと期待される。



さらにアリルアルコール誘導体のラジカル閉環反応による天然物合成への応用として菊酸前駆体 (41) の合成を検討した。アリルアルコールトリクロロアセテート (38) のラジカル閉環により生成するラクトン (39) の β 位の置換基は γ 位の置換基に対してシスに配位する事が知られており、本手法もキラル合成への適用が可能であると考えられる (Scheme 8)。



最後にチオグリセロール誘導体 [(*S*)-17] を経るキラルなアリルアルコール誘導体合成法の限界を克服する手段の一つとして、酒石酸エステル (42) から導かれる α -クロロアセトニド (43) の *n*-butyllithium による二重脱離反応を経てキラルプロパルギルアルコール誘導体 (44) を得、つづくクロスカップリング反応および lithium aluminum hydride による還元を経てキラルな *E*-アリルアルコール誘導体 (45) を得る合成法を確立した。(Scheme 9)。本法はまた、末端アセ



チレン部への各種アルキル基の導入を経て任意のオレフィン配置を持つアリルアルコール誘導体の合成をも可能にするものである。

以上、キラルグリセロール単位、特に *O*-ベンジルグリシドール素子に着目してキラル素子法の効率的なエナンチオ制御合成への展開をはかり、その大量手法の確立ならびに利用法の拡大を検討し所期の成果を得ることができた。

審査結果の要旨

本研究は、多様な生物活性天然有機化合物のエナンチオ選択的合成に適用可能な共通キラル素子として D-mannitol より得られる (*R*)-および (*S*)-*O*-benzylglycidol に着目し、その効率的大量合成法を開発するとともに、血小板活性化因子、芳香族 bisabolane 型セスキテルペンおよび特異な置換様式を持つフェノール性イソキノリンアルカロイド latifine 等を含む数種の天然物の新規なエナンチオダイバージェント合成手法を確立したものである。

D-mannitol より得られる (*R*)-1-*O*-benzylglycerol から (*S*)-*O*-benzylglycidol への従来の変換法にはモノトシル化を経る二階段法、あるいは光延反応による一般階法があるが、前者では副生するジトシル体の分離が困難であること、後者では高価な試薬の使用とそれに由来する複数の副生物からの分離精製が容易でないことなどのため大量合成が困難であった。

そこで改良合成を検討した結果、(*R*)-1-*O*-benzylglycerol をベンジリデンアセタール体とした後 N-bromosuccinimide により位置選択的な酸化的環開裂反応に付して 2-benzyloxy-3-benzyloxypropyl bromide に誘導後これを methanol 中 potassium carbonate にて処理することにより高光学純度の (*S*)-*O*-benzylglycidol を総収率 71% で効率よく製造できる方法を見いだした。1-*O*-benzylglycerol の効果的なキラリティー反転方法はすでに確立されているので、本法は (*R*)-benzylglycidol の製法をも意味する。

なお *O*-benzylglycidol 素子の原料である glycerol の簡便な末端モノ-*O*-ベンジル化法を検討中、分離困難な 5 員環および 6 員環の glycerol のベンジリデンアセタール体混合物を diisobutylaluminum hydride で処理するとこれら環状アセタール体に対する還元的開裂反応が水酸基の隣接基関与により位置選択的におこり、単一の dl-1-*O*-benzylglycerol が得られることを見いだした。そこで本反応の一般性を明らかにするとともに、その成果を血小板活性化因子 (PAF) 合成の鍵中間体を含むグリセロールエーテル類のキラル合成に適用した。

さらに *O*-benzylglycidol 素子のエナンチオ制御合成への活用に関し、二次的なキラル素子としてキラルアリルアルコール体の誘導を企図し、*O*-benzylglycidol 素子から (*S*)-1-*S*-phenyl-3-*O*-benzyl-1-thioglycerol を経由する数種の (*S*)-(*E*)-1-benzyloxy-3-alken-2-ol 体の合成法を確立するとともに、これらを天然物の立体選択的キラル合成に活用した。

すなわち、(*S*)-(*E*)-1-benzyloxy-4-(*p*-tolyl)-3-buten-2-ol を Claisen 転位反応に付すことにより重要中間体を得、芳香族 bisabolane 型セスキテルペン ; nuciferol, nuciferal, α -curcumene ならびに ar-turmerone のエナンチオダイバージェントな形式合成を達成した。

また、(*S*)-(*E*)-1-benzyloxy-4-(*p*-benzyloxyphenyl)-3-buten-2-ol の Claisen 反応を経由してフェノール性イソキノリンアルカロイド latifine のエナンチオ選択的合成法を確立した。

一方、キラル基質への適用を前提に、N-trichloroacetyl-1-benzyloxy-2-amino-3-butene, N-trichloroacetyl-1-phenyl-2-amino-3-butene および N-trichloroacetyl-2,2-dimethyl-3-amino-4-pentene を含む7種のラセミアリルアルコール誘導体よりのアセトイミデート転位を鍵反応とする α -アミノ酸の一般合成法も開拓した。

なお、酒石酸エステルより (2S,3S)-1-benzyloxy-4-chloro-2,3-(O-isopropylidene) butane-2,3-diol を誘導し、これに n-ブチルリチウムを作用させてキラルプロパルギルアルコール誘導体を得、ついでこれにクロスカップリング反応を適用して各種キラルアセチレンアルコール誘導体に導く合成経路を開発した。これらキラルアセチレンアルコール誘導体からはアセチレン還元法を選択により E, Z 任意の配置のキラルアリルアルコール体が得られ、O-benzylglycidol 素子を用いる方法におけるアルキル置換体合成時の欠点を補うことにも成功した。

以上、本研究は効率的なエナンチオ制御合成への適用を目的として、キラル O-benzylglycidol 素子ならびにその二次的各種キラル素子の製法を開発し、さらにそれらを活用することにより、血小板活性化因子、芳香族 bisaborane 型セスキテルペンおよび latifine 等を含む数種の天然物の新規なエナンチオダイバージェント合成手法を確立したもので、薬学博士の学位論文に値するものと認める。