

氏名 (本籍) 今<sup>こん</sup>野<sup>の</sup>博<sup>ひろ</sup>行<sup>ゆき</sup>

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 薬博第 258 号

学位授与年月日 平成 11 年 3 月 25 日

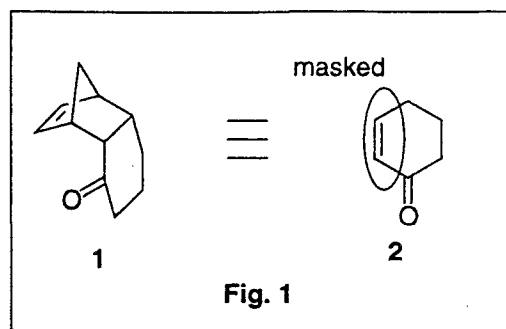
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 シクロヘキサノイド型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 大 島 吉 輝

# 論文内容要旨

生理活性の発現は分子のキラリティーに深く関わる。それゆえ、生理活性化合物の構築にはキラリティーの制御が最も重要な課題の一つとなり、多様な対象物のエナンチオ制御合成を可能にするのできる高い機能性を持つ人工的キラル素子を開発することは極めて重要である。そこで著者は、人工的キラル素子としてビスクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を有するシクロヘキサノン型化合物(1)を基本単位として選択し、本研究に着手した (Fig.

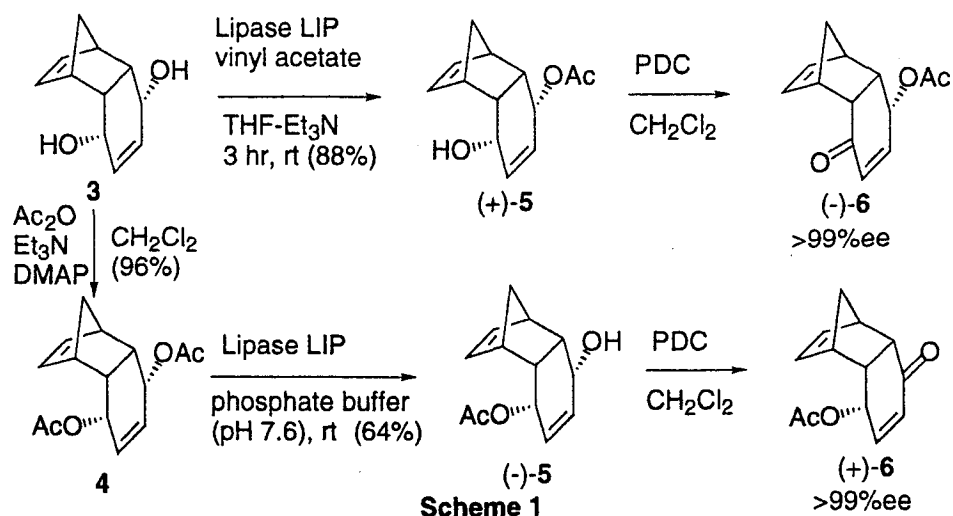


1)。すなわち、このビスクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を有するシクロヘキサノン型化合物(1)はカゴ状構造のため、空間的により空いている側、すなわちコンベックス面から様々な試剤と反応する。また、このオレフィン部の存在は加熱下に *retro* Diels-Alder 反応を引き起こしシクロペンタジエンを放出してシクロヘキセン(2)を形成する。このことは光学的に純粋な 1 を用いれば、多様なキラルシクロヘキセン化合物を獲得できることを意味している。天然にはシクロヘキサン骨格を有する化合物が数多く存在し、また得られたキラルシクロヘキセン化合物を開環し鎖状化合物に変換することも可能であることから、この基本戦略ははかり知れない可能性を有している。

## 1. シクロヘキセン型キラル合成素子の改良合成

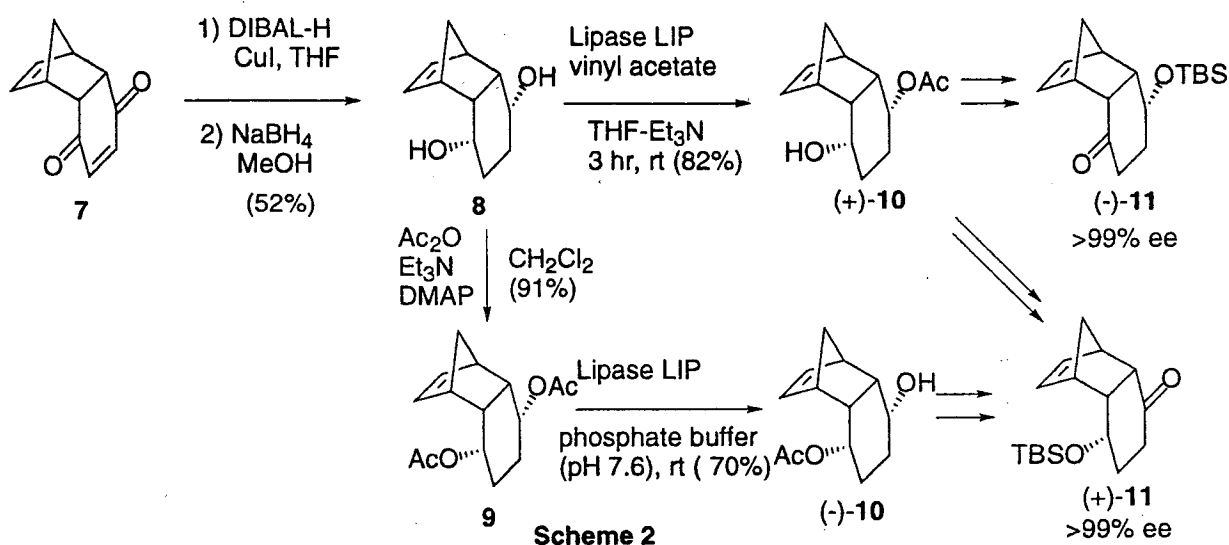
本研究において最初に、著者はシクロヘキサノイドキラル素子(6)および(11)について、酵素反応による合成を検討した。

その結果、まず {(-)-6} については Lipase LIP (*Pseudomonas cepacia*, TOYOBO) 存在下、トリエチルアミンを加えたテトラヒドロフラン中でトランスエステル化を短時間行うモノアセテート {(+)-5}



の合成法を確立し目的を達成した。さらに、これ迄未解決であった対掌体アセテート {(-)-5} の合成についてもメソジアセテート(4)を同一のリパーゼの存在下、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.6) 中で加水分解することにより達成し、これより対掌体エノン {(+)-6} の入手が可能となった<sup>1)</sup> (Scheme 1)。

一方、ケトン素子(11)についても、より簡便な酵素法による合成を検討し、その結果、Lipase LIP 存在下、トリエチルアミンを加えたテトラヒドロフラン中でトランスエステル化反応を行うことにより前駆体モノアセテート {(+)-10} を得、また8から得たジアセテート(9)を同一のリパーゼ存在下、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.6) 中で加水分解反応し、対掌体モノアセテート {(-)-10} を得、これら両対掌体から反応するケトン {(-)-11 および (+)-11} を得ることができた<sup>1)</sup> (Scheme 2)。

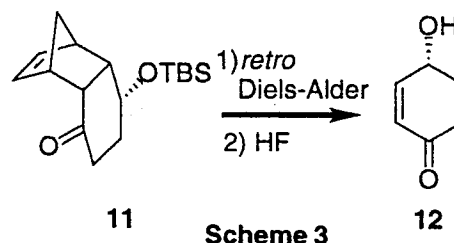


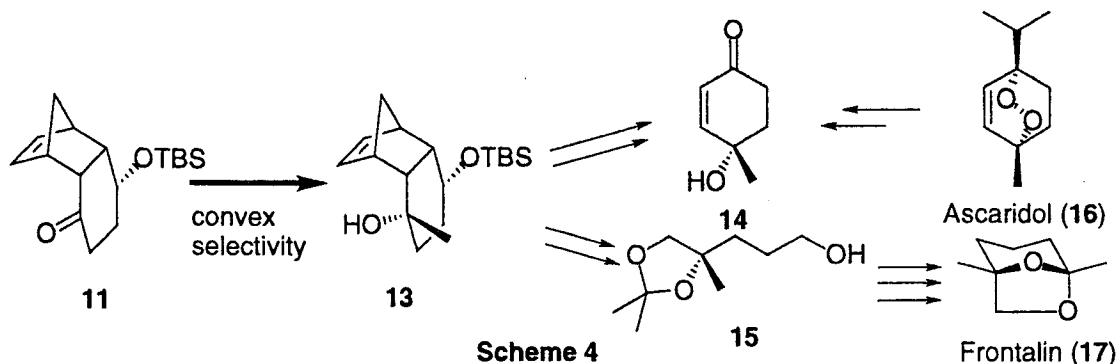
## 2. シクロヘキセノン型キラル合成素子の活用

ついで簡便な合成法を確立したシロキシケトン {(+)-11 および (-)-11} の持つ機能性の反映下にくつかの天然物の合成を試みた。

2-1. シクロヘキセノン型キラル合成素子の活用の原則：(i) 4-Hydroxycyclohex-2-en-1-one, (ii) Ascaridol 代謝産物および (iii) Frontalin 合成中間体の立体制御合成

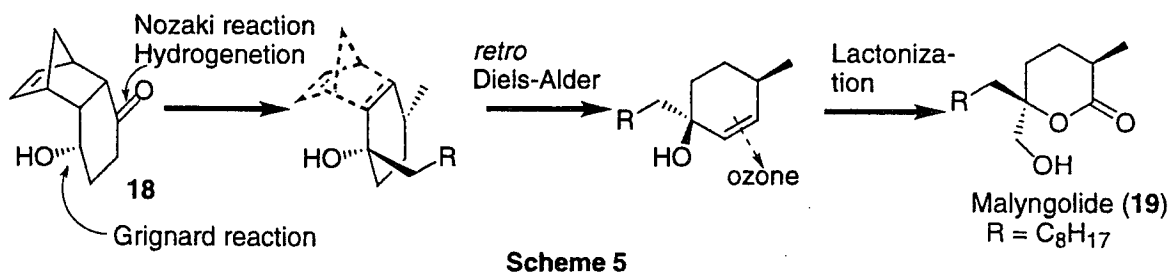
まず、著者は素子(11)が熱分解下に容易に *retro* Diels-Alder 反応を起し高収率で12のシリルエーテルを与えることを見出し、これにより 4-hydroxy-cyclohex-2-en-1-one (12)の簡便な新合成法を確立した (Scheme 3)。さらにこの素子(11)がメチルリチウムとコンベックス面選択的に反応しエンドアルコール(13)を与えることを示し、これより ascaridol (16) の代謝産物 (-)-4-hydroxy-4-methylcyclohex-2-en-1-one (14) および昆虫集合フェロモン frontalin (17) の合成中間体(15)を合成した (Scheme 4)。





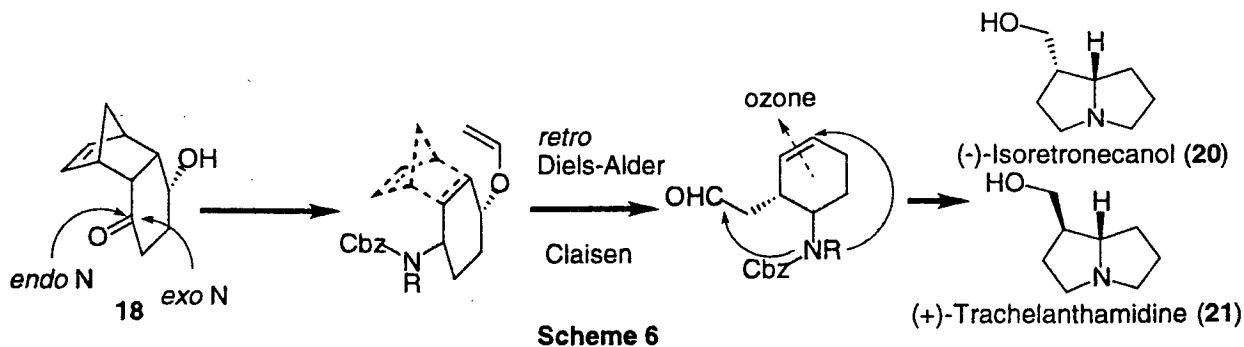
## 2-2. 海産抗生物質 (-)-Malyngolide の立体制御合成

(-)-Malyngolide (19) はらん藻植物 *Lyngya majuscula* より単離された化合物で抗菌活性を示す。著者は malyngolide (19) の2つの不斉中心をコンベックス面選択性の反映下に制御する合成を試みた。その結果、ケトアルコール (18) に対し、野崎反応と接触水素化によるエンドメチル基の導入と Grignard 反応による第3級水酸基中心の構築を完璧なコンベックス面選択的に行った後、retro Diels-Alder 反応、オゾン分解、ラクトン化を経て目的を達した<sup>2)</sup> (Scheme 5)。



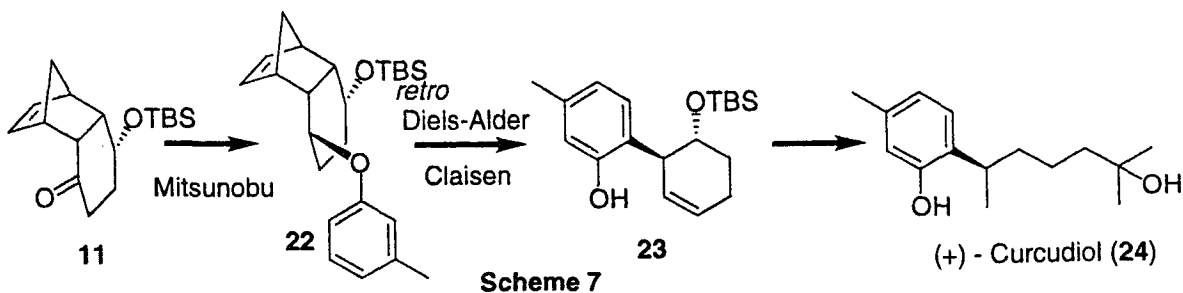
## 2-3. (-)-Isoretronecanol および (+)-Trachelanthamidine のジアステレオ二元的合成

(-)-Isoretronecanol {(-)-lindelofidine (20)} は *Thesium minkwitzianum* および *Mimusops elengi* から、また (+)-trachelanthamidine {(+)-laburnine (21)} は *Plachonella anteridifera* および *P. thyrsoidea* から単離されたジアステレオマーの関係にあるピロリチジンアルカロイドである。しかしながら、同一の出発原料からジアステレオ二元的に両者を作り分けている例はない。そこで著者は本キラル素子のもつ機能性を反映させることにより両化合物のジアステレオ二元的合成を試み目的を達成した<sup>3)</sup> (Scheme 6)。



## 2-4. 連続 retro Diels-Alder-Claisen 転位反応を用いる (+)-Curcudiol の合成

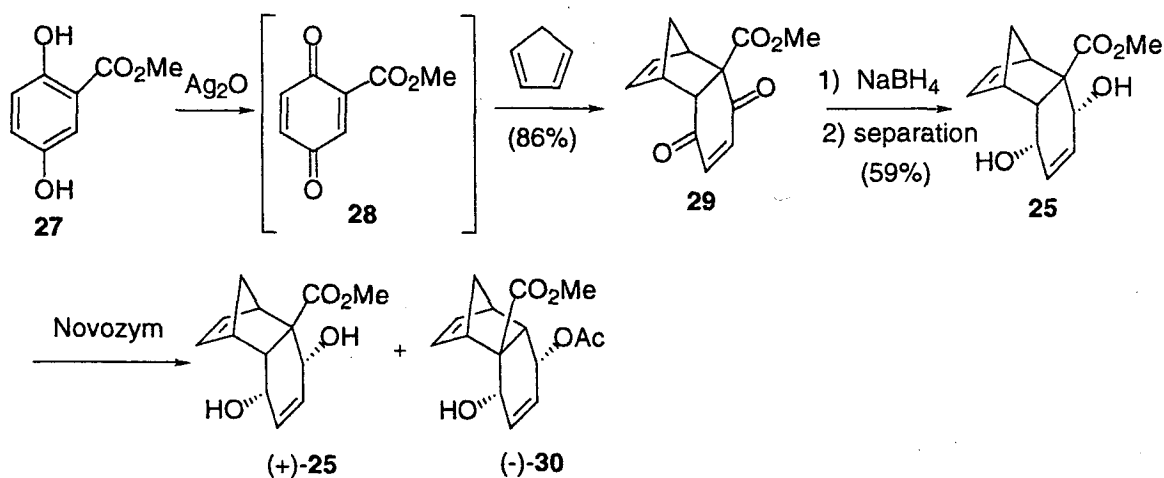
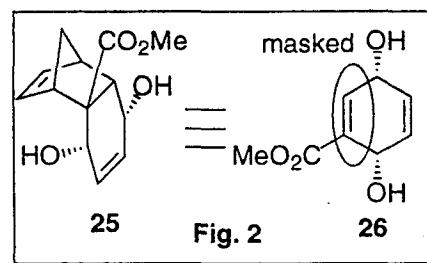
一回の操作で複数の反応を行うことができれば合成効率は飛躍的に向上する。キラル素子(11)から得たアリールエーテル(22)をジフェニルエーテル中加熱還流し retro Diels-Alder と Claisen 転位反応を連続的に行い光学純度の低下を招くことなくフェノール(23)を一挙に得た。これより *Discus flavus* より単離された抗菌活性を有する芳香族ピサボランセスキテルペノイド (+)-curcudiol (24) の最初のキラル合成を達成し、その絶対配置を決定した<sup>4)</sup> (Scheme 7)。



## 3. メトキシカルボニル基を有するシクロヘキセノン型キラル合成素子の開発と活用

### 3-1. メトキシカルボニル基を有するシクロヘキセノン型キラル合成素子の合成

天然には26のような構造単位を持つ化合物が数多く存在し、この素子の獲得は合成化学的に高い意義を持つ (Fig.2)。まず White らの報告に従いベンゾキノンエステル(27)を発生させ、シクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応を行いビスシクロ [2.2.1] ヘプテン骨格を有するジケトン体(29)をエンド-エキソ比9:1の収率86%で得た。エンド体を分離後、Novozyme (*Candida antarctica*, NOVO INDUSTRIOUS) 存在下、トランスエステル化条件下に光学分割を行い、両対掌

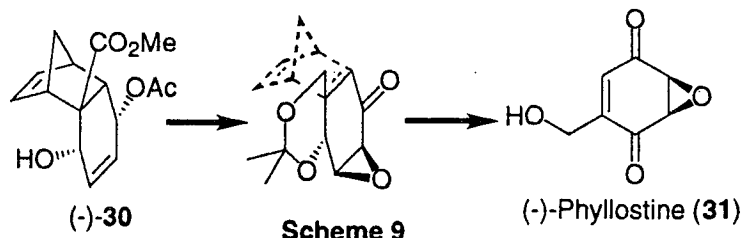


体を得た (Scheme 8)。

### 3-2. (-)-Phyllostine の合成とメトキシカルボニル基を有するシクロヘキセノン型キラル合成素子の絶対配置の決定

Phyllostine (31) は赤クローバー黒葉枯病の罹病組織より分離された *Phyllosticta* 菌の代謝産物として単離され、抗腫瘍、発根促進、植物病

原菌への抗菌活性を示す。本研究においてはアセテート {(-)-30} からコンベックス面選択的にエポキシドを得、これより *retro* Diels-Alder 反応を含む数工程を経て立体制御下に天然型



(-)-phyllostine (31) に誘導した。その旋光性からキラル素子の絶対立体配置を Scheme 9 のように決定することが出来た (Scheme 9)。

#### 参考文献

- 1) H.Konno and K.Ogasawara, *Synthesis*, submitted.
- 2) H.Konno, K.Hiroya, and K.Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6023-6026.
- 3) H.Konno, M.Kishi, K.Hiroya, and K.Ogasawara, *Heterocycles* 1998, 49, 33-38.
- 4) H.Konno and K.Ogasawara, *Synlett* 1998, 1004-1006.

## 審査結果の要旨

生理活性の発現は分子のキラリティーに深く関わる。それゆえ生理活性化合物の合成にはキラリティーの制御が最も重要な課題の一つとなる。本研究では立体化学の制御を含む多様の変換を可能にする人工的キラル合成素子の開発を目的とし、天然物のエナンチオ制御下の合成を行うことによってその機能性を実証している。開発したシクロヘキサノイド型キラル合成素子は本質的立体要素としてコンベックス面選択性を有し、これがエナンチオならびにジアステレオ選択的な官能基の導入をもたらす、さらに逆ディールス・アルダー反応によってシクロヘキセンオレフィンを形成させ、より高い機能性をもたらす様工夫されている。天然には六員環骨格を有する化合物が数多く存在し、さらに開環し鎖状化合物としても利用可能であることから、この機能性に富むキラル合成素子の利用価値は非常に高いと思われる。

本研究においては、まずはじめに既存のシクロヘキサジエノン等価キラル素子の改良合成を検討し、リパーゼ存在下のエステル交換法の飛躍的な改善を行い、さらに従来試みられていなかった加水分解下の不斉化を初めて達成し両対掌体の合成を可能にした。

つぎに、従来不斉触媒法で得られていたシクロヘキセノン等価キラル素子について新たに合成法を検討し、より安全で穏和な条件下に大量合成を行い得る酵素法によるエナンチオダイバージェント合成法を開発した。

一方、得られたキラル合成素子の機能性の開発についても検討し、各種の天然物の鍵中間体となる 4-hydroxycyclohex-2-en-1-ol, ascaridol 由来の天然シクロヘキサノイドの合成、昆虫集合フェロモン frontaline の形成合成、ジアステレオメリックなピロリチジンアルカロイド (-)-isoretronecanol および (+)-trachelanthamidine の最初のジアステレオ二元的なエナンチオ制御合成、を達成し素子の持つ機能性を実証している。さらにキラル素子のコンベックス面選択的反応性を二重に反映させる海産抗生物質 (-)-malynolidine の完全立体制御合成ならびに連続逆ディールス・アルダー・クライゼン転位反応を鍵反応とする芳香族ビスボランセスキテルペノイド (+)-curcudiol の最初のエナンチオ制御合成をも達成している。

さらに、メトキシカルボニル基を有する新たなシクロヘキサノイドキラル合成素子の開発を検討し、酵素法による光学分割法によってこれを達成し、植物毒素 (-)-phyllostine のエナンチオ制御合成によってその絶対配置を決定している。

以上本研究において得られたキラル合成素子は、分子中の官能基の持つ特性を本質的な立体要素であるコンベックス面選択性と熱分解下の逆ディールス・アルダー反応によるオレフィン部の生成という特性の反映によって多数の対象物のエナンチオ制御下の構築に柔軟に適應させ得るものであり、多種多様な生物活性化合物のエナンチオ制御合成に有効に活用出来るものと思われる、今後大いなる実用的発展が期待できる。

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。