

氏 名 (本籍) よし 吉 だ 田 なお 尚 ゆき 之

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 博 第 2 7 5 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 側鎖を有するシクロペンタノイド及び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 山 口 雅 彦

教 授 井 原 正 隆

論文内容要旨

リパーゼを触媒とするエステル交換反応は、その簡便さのためにラセミ化合物を光学分割してキラル合成素子に導くのに一般的に利用されている。しかしながら、一見容易に見えるリパーゼ触媒による反応も、合成素子を分子設計する段階でリパーゼの基質特異性（立体選択性）を向上させ、尚且つキラル合成素子としての適切な固有の立体要素を如何に備えさせるかという点に大いに工夫が必要であり、重要な点である。著者の所属する研究グループではその点に着目し、多種の天然物のジアステレオ制御下の構築を可能にするシクロペンタジエノン及びシクロヘキサジエノンとして機能するビスクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を有する3環性キラル合成素子を既に開発している。

シクロペンタジエノン及びシクロヘキサジエノン単位は、そのままでは不安定な化学的性質により直接的な活用は出来ない。すなわち、シクロペンタジエノン (3) は高いジエン性による二量体化が起り、シクロヘキサジエノン (4) では安定なフェノールへの芳香族化が進行する。また、両単位とも平面であるためキラリティーを持たない。これらの問題を解決するため、これらのキラル合成素子は、逆 Dieis-Alder 反応によって除去し得るシクロペンテン部によって一方の二重結合がマスクされている (Fig 1)。

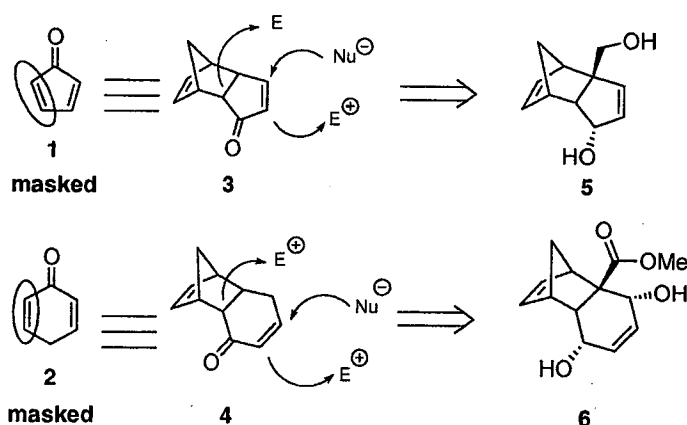


Fig.1

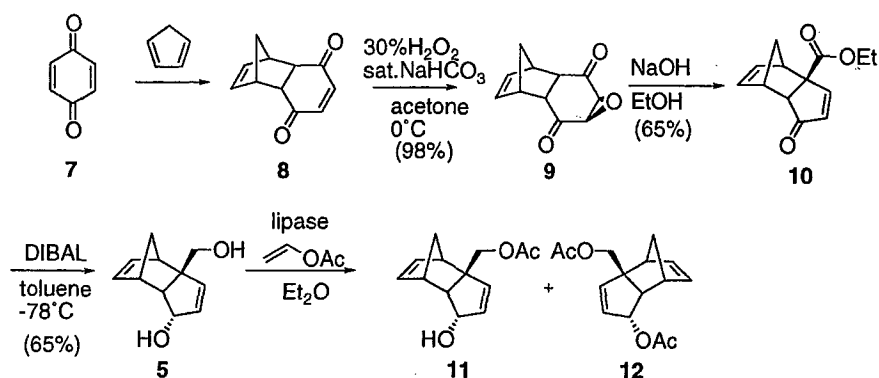
このマスクングが分子に偏りをもたらし、1) 化学的安定性、2) キラリティーの発現、3) コンベックス面選択性、という三つの効果的な特徴をもたらしている。また、リパーゼを触媒とするエステル交換反応でも非常に効率よく両鏡像体に光学分割される。

一方でこれらの3環性キラル合成素子は、 α' 位または β' 位に側鎖を導入するのが容易ではないという面を持っていた。そこで著者は、これらの化学的機能性と立体化学的な特性を保持しながら不足している機能性を改善するために、あらかじめ α' 位または β' 位に側鎖が導入されたビスクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を有する3環キラル合成素子をリパーゼを触媒としたエステル交換反応による光学分割法の利用を前提として開発するべく本研究に着手した。すなわち、シクロペンタノイド型としては、 β' 位が側鎖に導入された 2-hydroxy-methyl-5-hydroxytricyclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-3,8-diene (5) を、シクロヘキサノイド型として

は α' 位に側鎖が導入された methyl 3,6-dihydroxytricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-diene-2-carboxylate (6) の二種のキラル合成素子について開発を検討した (Fig 1)。

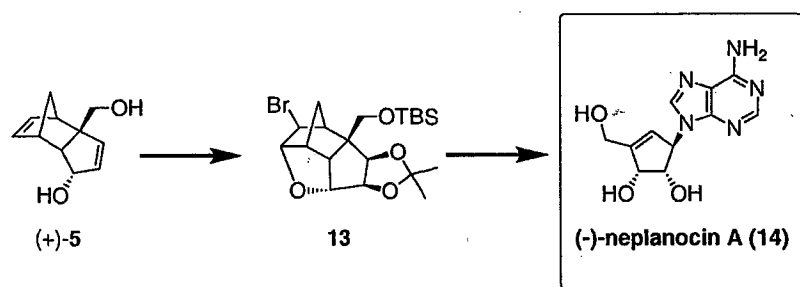
Herz らの方法によって得られる化合物 (10) は酸性条件下, [3,3]-シグマトロピー転位が起こり易く不安定であるが, 著者は水素化ジイソブチルアルミニウムを用いた還元工程によって, 転位反応を誘起しない化学的に安定なジオール (5) が得られることを見出した。

5 は, *Pseudomonas* 菌由来のリパーゼを触媒とするエステル交換反応で最も効率よく両対掌体に分割することが出来た (Scheme 1)。



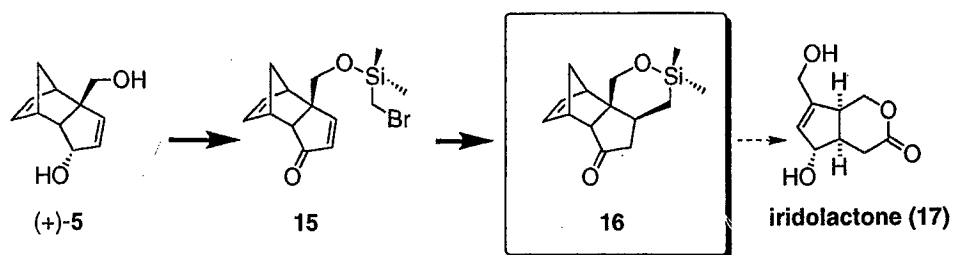
Scheme 1

次に 5 の絶対配置を決定することと機能性を確認するため, カルバヌクレオシドである (-)-neplanocin A (14) の合成を試みた。コンベックス面選択性を反映させたヒドロキシ基の導入を経て, (+)-11から 10工程で総収率45%という従来よりも高効率的な合成法を確立した (Scheme 2)。



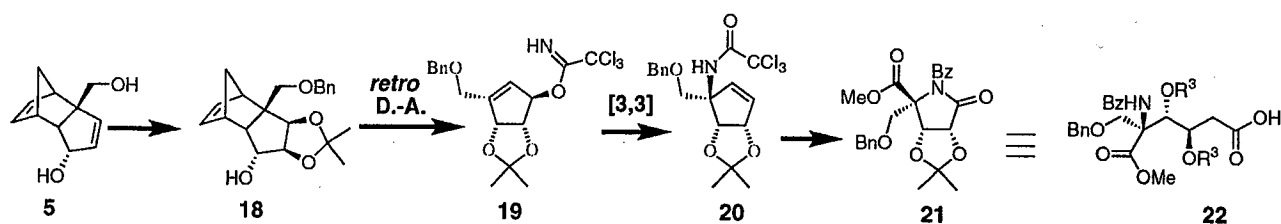
Scheme 2

本キラル合成素子 (5) の β' 位に導入した側鎖を活用し, かつコンベックス面選択性を反映させたラジカル環化反応を鍵工程とする iridolactone (17) の合成を試み, 基本骨格 (16) を構築することができた (Scheme 3)。



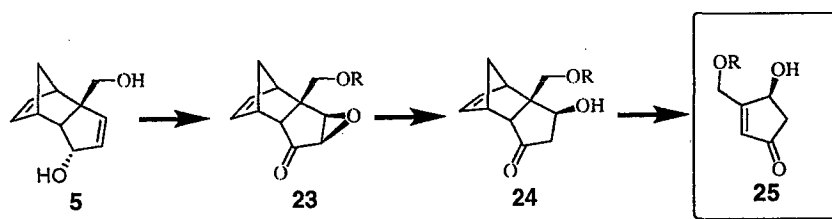
Scheme 3

Myriocin や sphingofungin 類は共通な構造単位を有する天然記念物で、その生理活性が近年注目されている。著者は、 α, α' -ジ置換 α -アミノ酸骨格 (22) を、これらの天然化合物合成のキラル合成中間体としてデザインし、その合成検討を行った。5 を出発物質として逆 Diels-Alder 反応を経て得られた 19 に Overman 型の Claisen 転位反応を行いアミン (20) を得た。この 20 の 5 の員環構造を酸化開裂して鎖状構造へ変換することが出来た (Scheme 4)。



Scheme 4

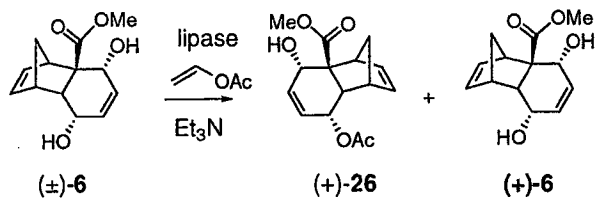
また、5 から誘導されたエポキシド (23) の選択的開環反応によって β -ヒドロキシケトン (24) へ導くことが可能であることを示した (Scheme 5)。



Scheme 5

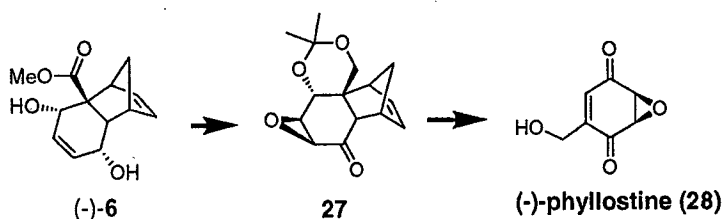
次にシクロヘキサノイド型キラル合成素子として、 α' 位にメトキシカルボニル基を有する methyl 3,6-dihydroxy-tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-diene-2-carboxylate (6) の開発を検討した。Candina Antarctica

菌由来のリパーゼを触媒に用い、トリエチルアミンを添加剤として6のエステル交換反応を試み、短時間でモノアセテート ((+)-26) とジオール ((+)-6) を高光学純度で得ることを見出した (Scheme 6)。



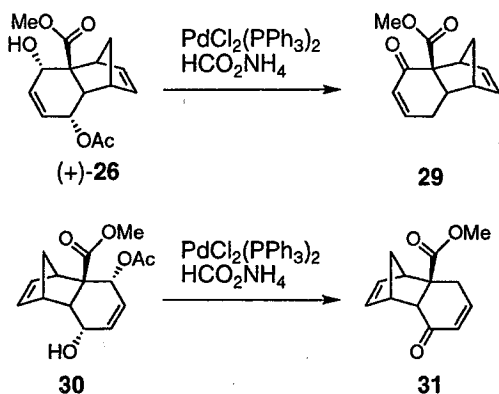
Scheme 6

(+)-26 をアルコリスすることによって得られる (-)-6 からコンベックス面選択性を反映させて得たエポキシド (27) を逆 Diels-Alder 反応を経て (-)-phyllostine (28) に誘導し、その旋光性から (-)-6 の絶対配置を確認した (Scheme 7)。



Scheme 7

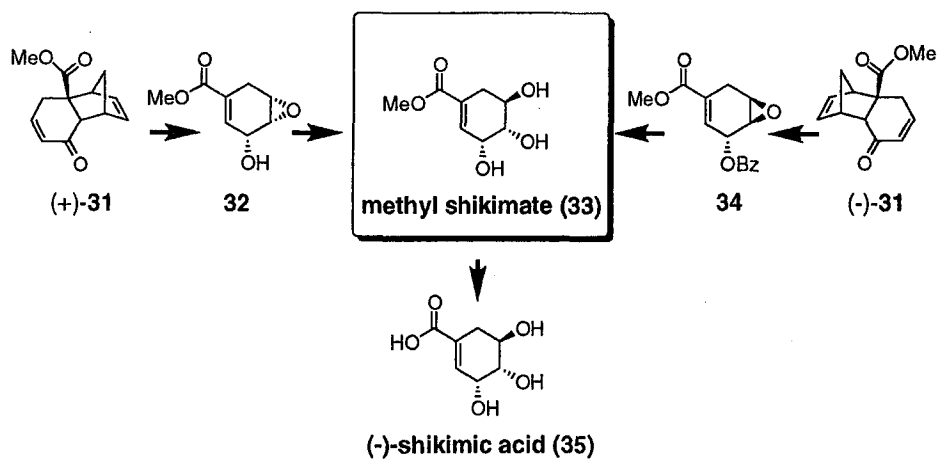
著者の所属する研究グループが見出したパラジウム触媒下の 1,4-水素移動反応を 6 に適用し、エノン (29,31) を合成した (Scheme 8)。



Scheme 8

次にエノン (31) を用いて本キラル合成素子の機能性を反映させる (-)-shikimic acid (35) の合成を検討した。(+) -31 に対しコンベックス面選択性にエポキシ化を行い、逆 Diels-Alder 反応後 Luche 還元を行

うことによって32を得た。32は、2段階で methyl shikimate (33) に導かれることが報告されており、(+)-31 から短工程で (-)-shikimic acid (35) を得る合成経路を開発することができた。また、(-)-31 を出発物質に用いた場合もエポキシドを還元した後ベンゾエート化、逆 Diels-Alder 反応を経て (34) とし、Prystas らのエポキシ開環反応で33へ導くことができた。すなわち、光学分割で得られた両鏡像体から同一のキラリティーを有する目的物へ導くエナンチオ集約的な合成経路を確立した (Scheme 9)。



Scheme 9

審査結果の要旨

有機合成化学は創薬の根幹であり、それゆえ効率的な合成方法論の確立は極めて重要な意義を持つ、本研究は医薬品の活性発現を左右するキラリティーの制御を基質性御型の合成方法論に求め、多様な変換を可能にするキラル合成素子の獲得とその機能性の開発をはかっている。

まず高い潜在能力を持つシクロペンタノイド型およびシクロヘキサノイド型キラル合成素子として各々に適切な側鎖部を導入した基質を設計し、リパーゼを触媒とする速度論支配的エステル交換反応による光学分割で高光学純度の両対掌体を獲得することに成功している。

ついで獲得した化合物の多目的キラル合成素子としての機能性の開発をはかり、その一端を示している。すなわち、シクロペンタノイド型キラル合成素子についてはその本質的な特徴であるコンベックス面選択性を反映させて抗ウィルス性カルバヌクレオシド (-)-neplanocin A の従来にない効率的な合成法を確立し、さらにラジカル環化反応にも良く適応できることを示し、モノテルペン iridolactone の鍵中間体をジアステレオ制御下に獲得している。そしてさらにコンベックス面選択性の反映下に Overman 型の Claisen 転位反応を可能にするアリルアルコールを得、冬中夏草中の成分である生理活性アミノ酸類 myriocin などの鍵中間体として α, α -ジ置換- α -アミノ酸等価体の合成を達成している。また、エノン部へのコンベックス面選択的エポキシ化と、その位置および立体選択的開環による β -ケトールの効果的な合成法を見出し、この適用により抗ヘルペスウィルス活性を有する 4',1'-a-methanocyclic thymidine の合成をはかっている。

一方、シクロヘキサノイド型キラル合成素子についてはまず、基質の持つ本質的なコンベックス面選択性を反映させて (-)-phyllostine の合成を達成している。さらに、1,4-エンジオールモノアセテートのパラジウム触媒下の 1,4-水素移動反応が本キラル合成素子に適用可能であることを示し、その適用によって得られた両対掌体から単一の (-)-shikimic acid に到達する前例のないエナンチオ集約的な合成法を確立している。

以上、本論文提出者は適切な側鎖部を導入した基質を新たに設計することによって、既存のシクロペンタノイド型およびシクロヘキサノイド型キラル合成素子の包含していた問題点を見事に解決している。さらに、これら新規なキラル合成素子の機能性を一連の生理活性化合物の立体制御合成によって実証し、基質制御型のエナンチオ制御合成方法論の持つ柔軟な適応性を示している。これらの知見は創薬の根幹となる有機合成化学の発展に大きく寄与するものであり、その学術的且つ実践的価値は極めて高い。

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。