



Title	ジベンジルラクトン型リグナン類の立体選択的合成
Author(s)	盛谷, 恭典
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40376
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	もり盛 たに谷 やす恭 のり典
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 12722 号
学位授与年月日	平成8年10月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	ジベンジルラクトン型リグナン類の立体選択的合成
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造 (副査) 教授 今西 武 教授 大森 秀信 教授 北 泰行

論 文 内 容 の 要 旨

リグナン類は天然に広く分布する植物代謝産物の一群である。その中の一つの類型である α -ヒドロキシ-*trans*-および *cis*- α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン類の中には興味ある生物活性を有する化合物が数多く存在している。たとえば、2つのベンジル基がトランスに配置した trachelogenin は Ca^{2+} 拮抗作用を示し、シスに配置した guayadequiol は PAF 拮抗作用を示す。しかし、それぞれのジアステレオマーにはそのような生物活性は認められない。著者は、2つのベンジル基の立体配置の違いにより異なる生物活性が発現するという興味深い事実に着目し、これらの化合物をそれぞれ立体選択的に合成する手法を確立することは新規医薬品を開発する上で非常に重要な意味を持つものと考え、未だ効率的合成法が知られていない α -ヒドロキシ-*trans*-および *cis*- α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン類の立体選択的合成法の開発を目的として検討を行なった。

著者は、 α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン類を塩基を用いて処理したときに生成するメタルエノラートのコンホメーションが 1,3-allylic strain ($A^{1,3}$ -strain) によって固定され、 α -ベンジル基のフェニル基と β -ベンジル基が互いにアンチの立体配置をとるものと考えた。このエノラートに対する親電子剤の攻撃は、 α -ベンジル基のフェニル基がエノラートの α 側を立体的に強く遮蔽するために β -ベンジル基と同じ側から起こり、 α -ヒドロキシ-*trans*- α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン類 (以下トランス体) が優先的に生成するのではないかと考えた。この合成計画に従って検討を行なった結果、本反応が立体選択的に進行し、トランス体が優先的に得られることを見出した。さらに、他の親電子剤を用いて本反応について検討した結果、非常に高い立体選択性が発現することが明らかになった。

一方、上記の結果に基づくと、同じ α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン類を出発原料として用いて α -ヒドロキシ-*cis*- α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン類 (以下シス体) を合成することは非常に困難であると考えられる。そこでシス体を合成するために新たに合成計画を立案した。すなわち、 α -ベンジル- β -メチルオキシメチル- γ -フェニル- γ -ブチロラクトン類に対して水酸基導入反応を行なえば、上記と同様にエノラートそのコンホメーションが $A^{1,3}$ -strain によって固定され、 α -ベンジル基のフェニル基の立体障害のために親電子剤が β -メチルオキシメチル基と同じ側から反応し、 α -ベンジル基と β -メチルオキシメチル基がトランス配置の生成物が優先的に得られるものと考えた。この反応

により得られる生成物を用いることにより、目的とするシス体が効率的に合成できるものと考えた。

この合成計画に従って出発原料となる α -ベンジル- β -メチルオキシメチル- γ -フェニル- γ -ブチロラクトン類を立体選択的に合成し、これに対する水酸基導入反応について検討した。その結果、予想通り α -ベンジル基と β -メチルオキシメチル基がトランス配置の生成物が高収率かつ高立体選択的に得られることがわかった。また、得られた生成物から目的物であるシス体への変換法について検討し、簡便かつ効率的な方法論を確立した。さらに、他の親電子剤を用いた場合にも、親電子剤導入反応および目的物への変換反応がともに好適に進行し、シス体が好収率かつ高立体選択的に得られることを見出した。

次に、本親電子剤導入反応の一般性を明らかにするため、3-ヒドロキシ-1-アリアルテトラリンリグナン類の合成に本法を応用することを計画した。すなわち、 α, β -ジベンジルラクトン類の β 位ベンジル基の α' 位に酸素官能基を有する基質を用いてそのメタルエノラートに対して水酸基導入反応を行なった場合にも、これまでと同様立体選択的に反応が進行し2つのベンジル基がトランス配置の生成物が優先的に得られるものと考え、本反応を鍵反応として用いる3-ヒドロキシ-1-アリアルテトラリンリグナン類の合成計画を立案した。

合成計画に基づき、基質を立体選択的に合成し、これを用いて水酸基導入反応を検討した。その結果、この場合にも高立体選択的に反応が進行し、 α' -ヒドロキシ-*trans*-ジベンジルラクトンが好収率で得られることがわかった。また、得られた生成物を目的とする3-ヒドロキシ-1-アリアルテトラリンリグナン類に変換する方法について検討した結果、Friedel-Crafts 型の分子内環化反応を用いることによって収率良く目的物が得られることがわかった。この知見を応用して天然物 cyclooolivil を含む3-ヒドロキシ-1-アリアルテトラリンリグナン類の高立体選択的合成に成功した。

さらに、得られた知見を利用して *trans*- α, β -ジベンジルラクトン類の立体選択的合成を行なうことを計画した。出発基質として α -ベンジリデン- β -ベンジルラクトン類を用い、ヒドライドの1,4-付加によってエノラートを発生させ、このエノラートを立体選択的にプロトン化することができれば *trans*- α, β -ジベンジルラクトン類が効率的に得られるものと考えた。

この考え方にに基づき、 α -ベンジリデン- β -ベンジルラクトン類を合成し、このものの1,4-還元条件について検討した。その結果、 $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2/\text{THF-MeOH}$ という条件で還元反応を行なうことにより、*trans*- α, β -ジベンジルラクトン類が収率良く、立体選択的に得られることを見出した。また、本反応の反応機構を明らかにするために NaBD_4 と MeOH あるいは NaBH_4 と MeOD の組み合わせを用いてD化実験を行ない、本反応が主としてヒドライドのエノンへの1,4-付加とこれに続く立体選択的プロトン化を経て進行しているという事実を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

リグナン類の中の1つの類型である、 α -ヒドロキシ-*trans*-および *cis*- α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン類の中には、興味ある生物活性を有する化合物が数多く存在している。これらの化合物の中で立体構造の違いにより、異なる生物活性を有することが知られており、それぞれの化合物を立体選択的に効率よく合成することは、新規医薬品を開発する上で、非常に重要な意味を持っている。そこで、未だ効率的合成法が知られていない α -ヒドロキシ-*trans*-および *cis*- α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン類の立体選択的合成法の開発を目的として研究を進め、その結果、 β -置換 α -ベンジルラクトン類のメタルエノラートに対する立体選択的親電子剤導入反応を開発し、これを利用して、 α -ヒドロキシ-*trans*- α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン型リグナン、 α -ヒドロキシ-*cis*- α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン型リグナンおよび3-ヒドロキシ-1-アリアルテトラリンリグナン類を立体選択的に合成することに成功した。また、 α -ベンジリデンラクトン類の1,4-付加還元による *trans* α, β -ジベンジル- γ -ブチロラクトン型リグナン類の立体選択的合成法も開発した。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として、価値あるものと認める。