



Title	光学活性多置換シクロヘキサン構造の新規構築法の開発とその応用
Author(s)	古徳, 直之
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44154">https://hdl.handle.net/11094/44154</a>
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	こ 徳 直 之 古 徳 直 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 7 5 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学 位 論 文 名	光学活性多置換シクロヘキサン構造の新規構築法の開発とその応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 田 中 徹明 教 授 今 西 武 教 授 小 林 資正

### 論 文 内 容 の 要 旨

多置換シクロヘキサン構造は、多くの光学活性天然物に見られる構造ユニットであるため、それら天然物を不斉合成するには、いかにしてシクロヘキサン環に立体選択的に官能基を導入できるかが重要となる。しかし、一般にシクロヘキサン構造はその立体配座が不安定で、容易に環の反転を起こすため、官能基変換における立体制御が比較的困難である。

一般に、天然物の不斉合成においては、1) 糖やアミノ酸、テルペノイドなどの入手容易な光学活性天然物、または、2) エナンチオまたはジアステレオ選択的な反応により合成されるキラルシントン、などを出発物質として用い、種々の変換反応により目的化合物を合成する。1) の光学活性天然物を利用する場合、光学的に純粋なものを容易に入手できる利点があるが、必ずしも目的に見合った構造のものが存在するとは限らないため、すべての場合に用いることはできない。一方、2) のキラルシントンをを用いる場合には、目的に合わせて自らデザインしたキラルシントンを合成すれば良いので、より効率的な合成ルートを見出せる可能性がある。しかし、そのような有用なキラルシントンを合成するための方法論の確立が必要となる。

そうした方法論の一つとして、不斉非対称化法 (Asymmetric Desymmetrization) が、近年注目を集めている。不斉非対称化とは、 $\sigma$  対称化合物あるいはメソ化合物のエナンチオトピックな官能基を識別して、一方のみを選択的に変換することで光学活性体を得る操作であり、同一分子から、目的の光学活性体の両エナンチオマーを容易に作り分けられること、光学分割とは異なり、理論的には 100% の収率で目的物が得られることなどが利点として挙げられる。また、反応基質は対称化合物であるため、比較的容易に入手可能である。さらに、通常の不斉合成反応は、反応点にのみキラリティーを発生するものがほとんどであるが、もともと多数のプロキラル中心を有する基質を用いて不斉非対称化を行えば、一挙に多数の不斉中心を構築することが可能であるため、極めて効率的な不斉合成法となりうる。以前は、酵素を用いた生物学的手法が主流であったが、最近では、純化学的な手法も数多く報告されるようになっていく。

著者らの研究室の、光学活性  $C_2$  対称ジオール由来の  $C_2$  村称性アセタールを用いた新規不斉合成反応の開発研究の一環として、最近、アセタール炭素とプロキラル炭素に同時に不斉を誘導するという新反応を開発した。すなわち、光学活性  $C_2$  対称ジオールとエンアルデヒドより合成したエンアセタール体に村し、アルコール存在下、ハロゲン陽イオン種を反応させると、中間体として強固に固定されたオキソニウムイオンを経由して立体選択的に反応が進行し、

新たな不斉中心が構築されるというものである。また、これを鍵反応とした、光学活性な 1,4-および 1,5-ジオール類の簡便な合成法を確立している。さらに、この反応に不斉非対称化の概念を取り入れることで、より多くの不斉中心を一挙に構築できる有用な手法となると考え、光学活性ヒドロベンゾイン由来の  $\sigma$  対称シクロヘキサジエンアセタールで検討し、二個の不飽和結合が非対称化され、複数の新規な不斉中心が一挙に構築された、八員環アセタール構造を有する光学活性シクロヘキセン誘導体 **1** が構築されることを見出している。

著者は、このような背景下、化合物 **1** の特異な構造に着目し、本方法論を光学活性多置換シクロヘキサン構造の新たな構築法へと展開すべく本研究に着手し、以下の成果を得た。

1) 既存の **1** の合成法では多工程を要し、総収率も良くなかったが、分子内ハロエーテル化反応において求核種として用いていた 2-メトキシエタノールをメタノールに変えることで収率の向上に成功し、**1** と同様の構造を有する化合物 **2** を大量に入手する手法を確立した。

2) **2** の脱プロモ体の X 線結晶構造解析から、**2** は、嵩高いアセタール環によって強固に固定されたコンホメーションをとり、アセタール環のメチレン基がシクロヘキサン環の上側の面をブロックするような構造を有することを明らかにした。実際に、**2** のオレフィンの酸化反応が、アセタール環の立体障害を避けるように下側の面から立体選択的に進行し、**2** が、光学活性多置換シクロヘキサン構造の有用なキラルシントンとなりうることを見出した。

3) 次に、化合物 **2** を出発物質とする、多置換シクロヘキサン構造を有する生物活性天然物の不斉合成を検討し、(1)二酸化セレンによるアリル位の酸化が位置および立体選択的に進行したのを足掛かりに、ジアステレオ選択的なエポキシ化などの変換を経て、中性スフィンゴミエリナーゼ阻害作用を有する **scyphostatin** のエポキシシクロヘキセノン部に相当する化合物の短工程かつ立体選択的な合成に成功した。

(2)より多くの不斉中心を有する化合物として、*Stemona* アルカロイドの代表的な化合物である *stenine* の **9a** 位エピマーの合成を検討し、

- ・  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンに対する、1,4-付加からメタル交換を経る連続的なアルキル化により、三つのアルキル側鎖を目的の立体配置で立体選択的に導入することに成功した。続いて、ケトンの立体選択的な還元を利用して、位置選択的に増炭し、合成に必要な炭素鎖を形成した。
- ・ 数工程を経て、窒素官能基を導入した環化前駆体を得、分子内 *aza*-Wittig 反応によるイミン形成とその立体選択的な還元により五員環を、分子内縮合によって七員環を構築した。最後に、八員環アセタールをラクトン環へ変換し、**9a-*epi*-stenine** の不斉合成を達成した。

## 論文審査の結果の要旨

多置換シクロヘキサン構造は、多くの光学活性天然物に見られる構造ユニットであるため、それら天然物を不斉合成するには、いかにしてシクロヘキサン環に立体選択的に官能基を導入できるかが重要となる。しかし、一般にシクロヘキサン構造はその立体配座が不安定で、容易に環の反転を起こすため、官能基変換における立体制御が比較的困難である。このような背景下、著者は、光学活性ヒドロベンゾイン由来の  $\sigma$  対称シクロヘキサジエンアセタールに対する分子内ハロエーテル化反応によって得られるシクロヘキセン誘導体の特異な構造に着目し、嵩高いアセタール環をさらに活用することで、シクロヘキサン環への官能基変換が立体選択的に進行することを見出した。また、上記で得られたシクロヘキセン誘導体を出発物質とする、光学活性多置換シクロヘキサン構造を有する生物活性天然物の不斉合成を目指して検討し、位置および立体選択的なアリル位の酸化を足掛かりとして、新規 *SMase* 阻害剤として注目を集めている **scyphostatin** のエポキシシクロヘキセノン部に相当する化合物を、短工程で立体選択的に合成することに成功した。さらに適宜修飾した  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンに対して、1,4-付加から、メタル交換を経る連続的なアルキル化によって、一挙に三つのアルキル側鎖を立体選択的に導入することに成功し、側鎖の官能基変換、分子内閉環反応を経て、*stemona* アルカロイドの代表的な化合物である *stenine* の **9a-*epi*-stenine** の不斉合成を達成した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。