

氏名（本籍） 佐野 竜太（神奈川県）
学位の種類 博士（薬科学）
学位記番号 甲第16号
学位授与の日付 2018年3月19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 三環性ピロリジジノン骨格を有する天然由来生物活性物質の全合成およびエーテル化合物の新規フェニルセレニル化反応に関する研究

論文審査委員 （主査）教授 内呂 拓実
教授 青木 伸 教授 和田 猛
教授 羽田 紀康 嘱託教授 望月 正隆

論文内容の要旨

近年、分子内に三環性ピロリジジノン構造を有する天然有機化合物が相次いで見出され、その興味ある生物活性から注目を集めている。これらの化合物群は、ファーマコフォアの一部と推測される α 、 β -不飽和ラクタム部位（Michael acceptor）が分子内 α xy-Michael反応によりマスキングされた化学構造を有しており、その生体内における分子機能についても興味もたれる。しかしながら、これら三環性ピロリジジノン類の化合物の構造と作用機序との関係については、その詳細は未だ明らかにされておらず、これを解明することは極めて重要な研究課題である。

このような三環性ピロリジジノン類の合成については、これまでに幾つかの研究グループにより、テロメラゼ阻害活性物質である UCS1025A の全合成研究を通じて報告されている。また最近になり、Nicolaou らの研究グループによって抗菌活性物質 CJ-16,264 の初の不斉全合成が報告された。このような背景の下、筆者は三環性ピロリジジノン類の新しい効率的な合成法を確立するとともに、これを基盤とする独自性の高い合成戦略に基づき、未だ達成されていないプロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone の不斉全合成の達成に向けた研究に取り組んだ。

一方、このような研究の過程において、筆者はエーテル化合物の α 位にフェニルセレニル基を導入しうる極めて興味深い反応を見出し、その詳細な反応機構の解明と基質一般性

の拡大に向けた研究にも取り組んだ。

これらの研究の内容について、以下にその概略を述べる。

第一章 三環性ピロリジジノン骨格の新規効率的構築法の確立

天然由来生物活性物質である三環性ピロリジジノン類の全合成研究を行うにあたり、本章ではコアとなる三環性ピロリジジノン骨格の新たな構築法を確立すべく検討を行った。ここでは、 α 、 β -不飽和ラクタムに対して Michael 反応と retro Michael 反応を繰り返す新たな合成戦略を立案し、モデル基質を用いた基礎的な検討を行った。その結果、ワンポット 6 段階連続反応を含む三環性ピロリジジノン骨格の新規効率的構築法を確立することに成功した。

第二章 テロメラゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成

前章において確立した三環性ピロリジジノン骨格構築法を利用して、テロメラゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成を達成すべく研究を行った。ここでは Paintner らによって報告されている方法に基づき、*trans*-デカリン骨格もつカルボン酸を得た後、さらに数工程の官能基変換を行うことによって、UCS1025A の構造的要求を満たしたデカリンフラグメントを得ることができた。このフラグメントに対して、先に確立した三環性ピロリジジノン骨格構築法を適用することにより、UCS1025A の不斉全合成を達成することができた。本研究を通じて、前章において確立した三環性ピロリジジノン骨格構築法が、天然由来生物活性物質の全合成にも応用しうる力量をもつことを明らかにすることができた。

第三章 プロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone の不斉全合成研究

以上に述べた研究結果を踏まえて、プロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone の全合成研究に着手した。本化合物は橋頭位に第四級不斉炭素原子をもつ *cis*-デカリン骨格を有しているが、このような構造的特徴をもつデカリン化合物の合成はこれまでにほとんど報告されていない。そこで筆者は、この課題を解決する基本戦略として、Feringa らによって報告されているキラルなジエノフィルとシロキシジエンとの Diels-Alder 反応を基盤とする新たな合成経路を立案した。ここではまず、メンチルオキシ基を不斉補助基として有するジエノフィルに対して、立体反発の少ない α 面側から *endo* 選択的に Diels-Alder 反応が進行することにより、縮環部にシリルエノールエーテル構造を有する三環性化合物を立体選択的に得ることができるものと考えた。この三環性化合物のシリルエノールエーテル部位に対して、立体的に空いた β 面側から選択的にメチル化反応を行うことができれば、橋頭位に望みの立体化学で第四級不斉炭素原子を導入することができるものと考えた。

このような合成戦略に基づいて実際に検討を行った結果、橋頭位に第四級不斉炭素原子を

有する *cis*-デカリン化合物を得ることに成功し、Pyrrolizilactone の不斉全合成に繋がる重要な成果を得た。

第四章 エーテル化合物の新しいフェニルセレン化反応の開発

Pyrrolizilactone の不斉全合成研究の過程において、筆者はジフェニルジセレンイドとトリブチルホスフィンを組み合わせ用いる条件下、溶媒として用いたテトラヒドロフランの α 位にフェニルセレンニル基が導入された化合物が得られることを見出した。このような穏和な条件下で進行するフェニルセレン化反応については、これまでに全く報告されていない。そこで、詳細な反応機構の解明と基質一般性の拡大を目的とした検討を行った結果、本反応にはジフェニルジセレンイドとトリブチルホスフィン以外に酸素も重要な役割を果たしていることを明らかにするとともに、これら 3 成分の反応を通じて生成する 2 分子のフェニルセレンラジカルが反応に関与する全く新規な反応機構を提案することができた。また、この反応が様々なエーテル化合物に適用可能であり、合成化学的にも有用なものであることを明らかにすることができた。

以上述べたように、筆者は三環性ピロリジジノン骨格を有する天然由来生物活性物質の不斉全合成を目的として研究を行った結果、三環性ピロリジジノン骨格の新しい効率的な構築法を確立することに成功し、テロメラゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成を達成することができた。また、プロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone のデカリン骨格部位の合成にも取り組んだ結果、最重要課題である橋頭位に第四級不斉炭素原子を有する *cis*-デカリン化合物を得ることができた。この成果に基づき、近い将来に Pyrrolizilactone の不斉全合成が達成できるものと期待している。さらに、これらの研究の過程において、穏和な条件下で進行するエーテル化合物の新しいフェニルセレン化反応を見出すことができた。これらの研究成果は、いずれも有機合成化学上有用な知見を数多く含むものである。また、ここで開発した合成手法は、三環性ピロリジジノン骨格を有する生物活性物質の構造活性相関を解明する上で極めて重要なものであり、医薬化学の発展にも大きく貢献しうるものであると考えている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、三環性ピロリジジノン骨格を有する天然有機化合物の全合成研究、およびその過程において見出されたエーテル化合物の新規フェニルセレン化反応に関する研究の内容について、三章に亘って述べたものである。

近年、三環性ピロリジジノン骨格を有する天然有機化合物が相次いで見出されており、その特徴的な化学構造と興味ある生物活性から注目を集めている。著者はこれらの化合物の三環性ピロリジジノン部位がマスキングされた **Michael acceptor** としての性質を有していることに着目し、これらの化合物群を効率良く合成するための新しい手法を開発することを通じて、次世代の **Covalent drug** を創出することを目的として研究を開始した。

まず第一章においては、三環性ピロリジジノン類の新規合成法の開発とそれを利用したテロメラーゼ阻害物質 **UCS1025A** の全合成研究について述べている。三環性ピロリジジノン類の全合成研究については、これまでに **Danishefsky, Hoye** および菅らのグループによって、テロメラーゼ阻害物質 **UCS1025A** の全合成が報告されていた。しかしながら、これらの方法ではデカリンフラグメントとラクタムフラグメントとを連結するにあたって、大量合成に不向きなラジカル反応が利用されていたり、両フラグメントの連結後の官能基変換に多段階を要しているなど、改善すべき幾つかの問題点が残されていた。著者は三環性ピロリジジノンのマスキングされた **Michael acceptor** としての性質をうまく利用することにより、不飽和ラクタムに対して **Michael** 反応と **retro Michael** 反応を繰り返す独自の合成戦略を立案し、それに基づく新しい合成法の確立に向けて詳細な検討を行った。その結果、上述の両フラグメントを塩基性条件下の縮合反応によって連結することを可能にするとともに、その後僅か4段階の反応によって望みの三環性ピロリジジノン類に導くことのできる効率的な合成法の確立に成功した。さらに、この方法を利用してテロメラーゼ阻害物質 **UCS1025A** の全合成について検討した結果、これを達成することができた。

続いて第二章においては、天然由来の三環性ピロリジジノン類の中でも、未だその全合成が達成されていないプロテアソーム阻害物質 **Pyrrolizilactone** の全合成研究について述べている。**Pyrrolizilactone** は、プロテアソームのトリプシン様活性を選択的に阻害することから、次世代の抗がん剤のリード化合物として注目されている化合物である。本化合物の全合成における最重要課題は、橋頭位に第四級不斉炭素原子をもつ *cis*-デカリン部位を合成する方法を確立することであった。著者は、**Diels-Alder** 反応を利用して縮環部にシリルエノールエーテル部位を有する三環性化合物を *endo* 体選択的に得ることができれば、その立体的に空いた *convex* 面側からメチル化反応を行うことにより、橋頭位への第四級不斉炭素原子の導入と *cis*-デカリン骨格の構築が同時に達成できるものと考え、詳細な検討を行った結果、見事にこれを達成した。さらに、その後の官能基変換工程を経て、**Pyrrolizilactone** の全ての構造的要求を満たしたデカリンフラグメントの合成を完了することができた。このデカリンフラグメントに対して、第一章において確立された方法を適用することにより、近い将来に **Pyrrolizilactone** の世界初の全合成が達成されることが期待される。

さらに第三章においては、エーテル類の新規フェニルセレニル化反応に関する研究について述べている。筆者はジフェニルジセレニドとトリフェニルホスフィンとの反応に

よって生じるフェニルセレニルアニオンを利用して、Pyrrolizilactone 中間体のラクトン部位を開環させる反応を試みた。この際、目的とする開環体を得ることはできなかったものの、溶媒として用いていたテトラヒドロフランの α 位にフェニルセレニル基が導入された化合物が僅かに生じていることを見出した。このような反応は従来全く報告されていなかったことから、反応の進行に必須となっている要因を明らかにすべく研究を行った結果、ジフェニルジセレニドとトリフェニルホスフィンに分子状酸素を組み合わせ用いた場合にのみ、エーテル類の α -フェニルセレニル化反応が進行することを明らかにするとともに、一般性の高い合成反応として確立することにも成功した。

以上に述べた研究内容は、いずれも独自の発想に基づいて綿密に行われており、その成果も有機合成化学および医薬化学の分野にインパクトを与える新規性の高いものである。以上のことから、本論文は博士（薬科学）論文として十分な内容をもつ優れたものであると認められる。