

氏名（本籍） ^{すが}菅 ^た田 ^{はや}隼 ^と斗（島根県）
学位の種類 博士（薬科学）
学位記番号 乙第13号
学位授与の日付 2017年9月30日
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位論文題目 分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する
天然由来生物活性物質の全合成研究

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、分子内にデカヒドロフルオレ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。これらの化合物の合成研究については、国内外の多くの研究グループにより活発に展開されているものの、高度に歪んだ13員環構造の構築が困難であることから、これまでに Nicolaou らの研究グループ、および筆者らの研究グループにおいて、抗結核性物質 Hirsutellone B の全合成が達成されているのみである。そこで筆者は、これら一連の天然由来生物活性物質の作用機序の解明を目的とした全合成研究に取り組んだ。その内容について以下に詳細に述べる。

第一章 Hirsutellone 類の新規立体異性体の生成機構の解明

筆者らの研究グループでは、2011年に Hirsutellone B の不斉全合成を達成している。この際、高度に歪んだ13員環を直接的に構築するための分子内環化反応として、2008年に Buchwald らによって報告された Ullmann 型 C-O カップリング反応が効果的に用いられており、C19位が *R* 配置の環化前駆体を用いることにより、望みの13員環化体を収率良く得ることに成功している。一方、C19位が *S* 配置の前駆体を用いた場合には、同様の条件下で MOM エノールエーテル部位に関するアトロプ異性体を与えることが明らかとなった。また、この反応で得られるアトロプ異性体に対して、Hirsutellone B の全合成の際と

同様な官能基変換を行ったところ、Hirsutellone B の新規立体異性体が得られることも明らかとなった。

そこで筆者は、このような新規立体異性体が得られる機構を解明すべく、13員環化以降の各段階において得られる成績体の立体化学について精査した結果、環化前駆体の C19 位の点不斉が分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を通じて MOM エノールエーテル部位の面不斉に転写された後、その後の官能基変換を経て、再度 C19 位の点不斉に転写されていることを明らかにすることができた。

次いで筆者は、このような不斉回帰型の反応プロセスが成立する要因を明らかにすることを目的として、反応溶媒中における環化前駆体の立体配座解析を試みた。すなわち、13員環化反応前駆体の NOESY スペクトルの解析を通じて、両化合物の立体配座を精査したところ、いずれの前駆体においても、室温条件下では 5:3 の比率で異なる配座異性体由来するピークが観測されることが明らかとなった。一方、75°C の条件下においては、これら 2 つのピークは化学シフトの平均化された単一のピークに収束することを明らかにすることができた。これら 2 つのピークがどのような配座異性体によるものであるかは未だ不明ではあるものの、75°C 以上の温度条件下においては、環化前駆体の MOM エノールエーテル部位は自由に回転しうることが示唆されたことから、反応温度が 170°C である分子内 Ullmann 反応を利用した 13 員環の構築においては、MOM エノールエーテル部位の面不斉に由来するアトロプ異性体のいずれもが得られる可能性が示された。以上の結果から筆者は、環化前駆体における C19 位の立体化学の違いにより、13 員環化反応における特定の遷移状態のみが安定化される何らかの要因が存在しており、それはエノールエーテル部位と芳香環部位との π - π 相互作用に由来するものと考えた。すなわち、13 員環化反応の遷移状態のうち、 π - π 相互作用による安定化の寄与を受ける可能性のあるものは、C19 位の立体化学の異なる各環化前駆体において 2 通りずつ考えられるが、そのうちの一方ではエノールエーテル部位のニトリル基と C19 位のシロキシ基との立体反発に基づく不安定化が起こるため、残るもう一方の遷移状態から優先的に環化が進行したものと結論した。これは、エノールエーテル部位とベンゼン環部位との π - π スタッキングが分子内 Ullmann 反応における遷移状態の安定化に大きく寄与していることを示しており、その寄与が環化の際の面選択性を決定する要因となっていることを明確にしたことは、合成化学上極めて重要な研究成果であると考えている。

第二章 GKK1032A₂ の全合成を目的とした新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応の開発

続いて筆者は、Hirsutellone B の全合成において得られた知見に基づき、より複雑な化

学構造をもつ GKK1032A₂ の全合成を達成すべく研究を行った。GKK1032A₂ は、2001 年に協和発酵工業の研究グループによって見出された抗腫瘍活性物質であり、そのデカリン骨格部位の合成については、筆者らを含む国内外の幾つかの研究グループから報告されているが、その全合成は未だ達成されていない。

すでに筆者らの研究ループでは、GKK1032A₂ の 13 員環構造を構築するにあたり、Hirsutellone B と同様な分子内 Ullmann C-O カップリング反応を利用する方法が試みられていた。その結果、3,3-ジメトキシプロピルエーテル構造を有する環化前駆体を用いることにより、望みの 13 員環構造の構築に成功していたが、その収率は極めて低いものであり、この成果を全合成の達成に繋げることはできなかった。そこで筆者は、Buchwald らの方法に代わる新たな Ullmann 型 C-O カップリング反応を開発すべく検討を行った。

筆者はまず、Ullmann 型 C-O カップリング反応に関して提唱されている反応機構について考察した結果、強配位性の単座配位子を用いることにより、活性種である三配位型銅錯体の生成を促進しうるものと推測した。このような考察に基づいて実際に検討を行った結果、銅原子に対して過剰量の DMAP を配位子として用いる条件下において、これまでに報告されていない顕著な反応促進効果が発現し、目的物の収率が飛躍的に向上することを見出した。また、この反応促進効果は、12 当量の DMAP を用いる条件下で最大となることも明らかにした。さらに、配位子の配位力が強くなるにつれて反応促進効果が強力に発現することを見出すとともに、4-pyrrolidinopyridine が最も優れた配位子であることを明らかにすることができた。以上の検討を通じて見出した最適条件を用いて、種々のアルコールとアリアルヨージドとの反応を試みた結果、Buchwald らの方法において低収率であることが知られている嵩高い第二級アルコールや鎖状の第二級アルコールを基質として用いた場合においても、高収率で目的物を得ることができた。

以上の研究を通じて、Buchwald らの方法を越えた優れた特徴をもつ Ullmann 型 C-O カップリング反応を開発することができた。しかしながら、この反応を用いた場合においても GKK1032A₂ の 13 員環構築の収率を改善することはできなかった。

第三章 η^6 -アレーン型クロム錯体を用いた芳香族求核置換反応による 13 員環構築法の開発と GKK1032A₂ の全合成

以上に述べた研究結果に基づき、筆者は GKK1032A₂ の 13 員環を構築するためには、より穏和な条件下で進行するエーテル化反応を選択することにより、エノールエーテル部位と芳香環部位との π - π 相互作用に基づく効果を最大限に発揮させることが重要であると考えた。そこで筆者は、 η^6 -アレーン型クロム錯体を用いる芳香族求核置換反応に着目した。ここでは、錯体の形成によって電子不足となった芳香環部位とエノールエーテル部位との

間でより強固な π - π 相互作用が形成されることにより、反応点同士の接近がより容易なものとなり、望みの環化成績体を収率良く得ることができるものと考えた。

そこで、芳香環部位が錯体化された 13 員環化前駆体を合成すべく検討を行った。まず、最終段階での錯体化を意図した合成経路について検討したが、望みの前駆体を得ることはできなかった。そこで、あらかじめ錯体化された芳香環フラグメントをデカヒドロフルオレン骨格部位に導入する合成経路について再度検討を行った結果、この場合には望みの環化前駆体を得ることができた。このようにして得られた前駆体を用いて、塩基性条件下での芳香族求核置換反応による 13 員環構築を試みた。その結果、大過剰量の水素化カリウムを塩基として用いる条件下で反応は円滑に進行し、望みの 13 員環化体を高収率で得ることができた。これは同種の反応を高度に歪んだ大員環の形成に利用した初めての例である。このようにして得られた環化体から 4 工程の官能基変換を経て、GKK1032A₂ の初となる不斉全合成を達成することができた。

以上に述べたように、筆者はデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の全合成を目的として研究を行った結果、Hirsutellone 類の非天然型類縁体の合成において見出された不斉回帰型の反応プロセスが成立する機構を明らかにすることができた。また、過剰量の強配位性単座配位子を用いる新しい Ullmann C-O カップリング反応を開発することができた。さらに、GKK1032A₂ の高度に歪んだ 13 員環構造を高収率で構築することのできる新たな方法を確立するとともに、GKK1032A₂ の初となる不斉全合成を達成することができた。これらの研究成果は、合成化学上有用な知見を数多く含むものであるとともに、デカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の作用機序の解明に大きく寄与するものと考えている。

論文審査の結果の要旨

近年、分子内にデカヒドロフルオレ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。これらの化合物は、いずれもその分子内に多くの不斉炭素原子をもつだけでなく、アリールエーテル結合を含む高度に歪んだ 13 員環構造を内包していることから、生体内での機能解明を目指した全合成研究が世界中の著名な合成研究者によって活発に展開されている。このような背景の下、筆者は未だその全合成が報告されていない抗腫瘍性物質 GKK1032A₂ の不斉全合成を達成することを最終的な目標として研究に取り組んだ。

まず第一章では、GKK1032A₂ の類縁化合物の 1 つである抗結核性物質 Hirsutellone 類の新規立体異性体の生成機構の解明について述べている。筆者の所属する研究室では、2011 年に抗結核性物

質である Hirsutellone B の不斉全合成が達成されており、C19 位に異なる立体配置の不斉炭素原子をもつ前駆体を使い分けることにより、Hirsutellone B およびその非天然型立体異性体を完全な立体選択性をもって作り分けることにも成功していた。この際、C19 位の点不斉が 13 員環化体のエノールエーテル部位の面不斉に転写された後、その後の官能基変換を経て再度 C19 位の点不斉に転写される不斉回帰型の反応プロセスが成立することが明らかにされていた。そこで筆者は、この不斉回帰型の反応プロセスが成立する要因について様々な観点から考察を加えた結果、分子内 Ullmann C-O カップリングによる 13 員環構築の際に、芳香環部位とエノールエーテル部位との間に π - π 相互作用が生じたより安定な遷移状態を経て反応が進行すると考えれば、高い面選択性を発現する理由を合理的に説明できることを明らかにした。

続いて第二章では、強配位性単座配位子を用いる新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応の開発について述べている。Hirsutellone 類の 13 員環構築においては、2002 年に Buchwald らによって報告された銅触媒を用いる Ullmann 型 C-O カップリング反応が効果的に用いられている。しかしながら、本反応を GKK1032A₂ の 13 員環構築に利用した場合には、望みの環化体は極めて低収率でしか得られないことが先行研究によって明らかにされていた。これは Buchwald らの反応において指摘されていた、立体障害の大きな第二級アルコールを基質として用いた場合の問題点と符合していた。

そこで筆者はまず、Buchwald らの反応の問題点について考察した結果、1,10-phenanthroline 型の二座配位子が銅原子から解離しにくいことにより、反応の活性種である三配位型銅錯体の生成速度が遅いことが低収率の原因に繋がっているものと考えた。そこで、二座配位子のようなキレート効果をもたない DMAP 型の強配位性単座配位子を用いる条件下で反応を試みた結果、これらの配位子を銅原子に対して過剰量用いた場合にのみ、顕著な反応促進効果が発現することを初めて見出した。これにより、立体障害の大きな第二級アルコールを基質として用いた場合にも、高収率で望みのアリールエーテル類を与える新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応を開発することに成功した。しかしながら、本反応を GKK1032A₂ の 13 員環構築に利用した場合には、予期に反して望みの環化体を収率良く得ることはできなかった。

以上の研究結果を踏まえて第三章では、GKK1032A₂ の 13 員環構造を構築する新たな手法として、 η^6 -アレーン型クロム錯体を用いる芳香族求核置換反応に着目した研究に取り組んだ。ここでは、環化反応前駆体の芳香環部位がクロム錯体の形成に伴って電子不足となり、エノールエーテル部位との間の π - π 相互作用が増強されることにより、13 員環構築の際の遷移状態の安定性がさらに増大するものと期待した。

このような観点に基づいて詳細な検討が行われた結果、 η^6 -アレーン型クロム錯体化された前駆体に塩基として水素化カリウムを作用させる条件下において、GKK1032A₂ の 13 員環構造を 90% 以上の高収率で構築することに初めて成功した。さらに数段階の官能基変換を経て、GKK1032A₂ の世界初となる不斉全合成を達成することができた。

以上に述べたように、筆者は分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の不斉合成研究に取り組んだ結果、抗腫瘍性物質 GKK1032A₂ の高度に歪んだ 13 員環構造を構築す

る新たな手法を開発するとともに、これを利用した世界初の不斉全合成に成功したものであり、その成果は国内外の研究者から高い評価を得ている。よって本論文の内容は、博士（薬科学）を授与するにふさわしい優れた内容であると認められる。