

# 論文の要約

氏名 菅田 隼斗

## 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

## 論文要約

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、これら一連の天然有機化合物が示す生物活性の発現機構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、2002 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関して、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 の新規異性体を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が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。また、各化合物のメジャーピークから両前駆体においては、エノールエーテル部位の MOM 基がデカヒドロフルオレン骨格のβ面側に位置する配座が有利であ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。両化合物におけるマイナー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、いずれにせよ 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、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を利用した 13員環構築においては、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相互作用が分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応における反応点同士の接近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、有機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 GKK1032A<sub>2</sub>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 GKK1032A<sub>2</sub> の全合成を達成すべく検討を行った。GKK1032A<sub>2</sub> 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、そのデカヒドロフルオレ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グループでは、GKK1032A<sub>2</sub> 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 型 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協力的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 らの方法を超えた優れた特徴を持つ 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 GKK1032A<sub>2</sub> 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 $\eta^6$ -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 GKK1032A<sub>2</sub> の全合成

以上に述べた研究結果に基づき、筆者は GKK1032A<sub>2</sub> 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環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 $\pi$ - $\pi$ 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、 $\eta^6$ -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 $\pi$ - $\pi$ 相互作用が形成されることにより、望みの環化成績体が収率良く得られるものと考えた。

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、GKK1032A<sub>2</sub> 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 型 C-O カップリング反応を開発することができた。さらに、GKK01032A<sub>2</sub> 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、GKK1032A<sub>2</sub> 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多く含むものであり、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解明に大きく寄与するものであると考えている。