

論文の内容の要旨

論文題目

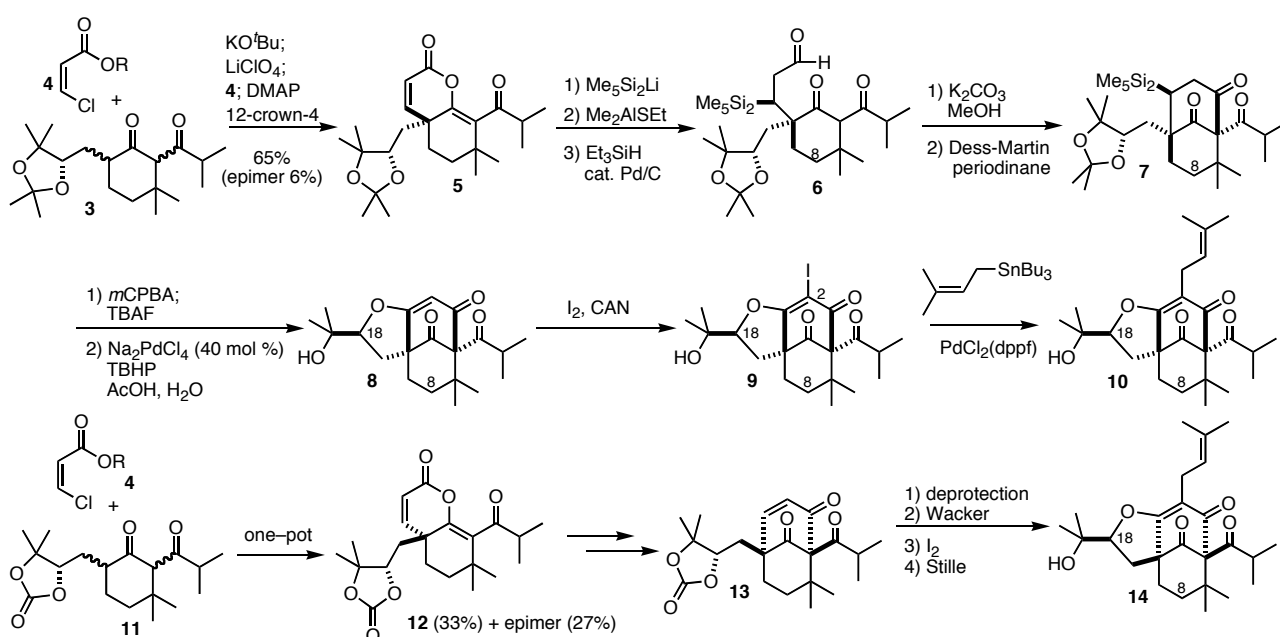
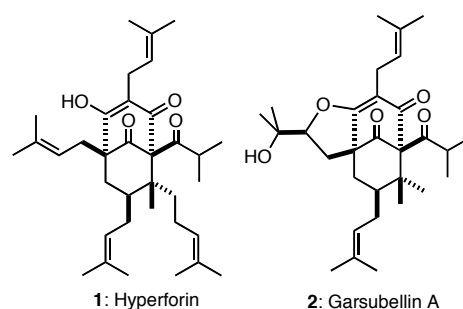
Synthetic Studies of Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols:  
Approach Using Novel Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reaction

(新規触媒的不斉 Diels-Alder 反応を用いた多環性テルペン類の合成研究)

氏名

白田裕之

近年、Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols (PPAPs)と総称される多環性テルペン類がその構造的な面白さ、及び興味深い薬理活性によって幅広い分野から注目を浴びている。中でも hyperforin (1)は、西洋ハーブの1種である St. John's wort が有する抑鬱作用の起因物質であると考えられており、また garsubellin A (2)はコリンアセチルトランスフェラーゼの誘導能を有しており、抗アルツハイマー病薬のシーズとしても考えら



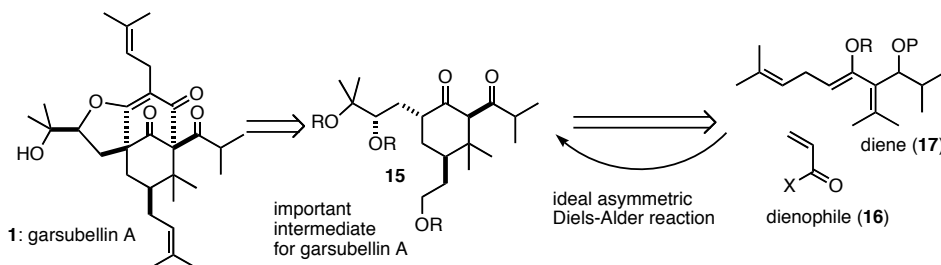
Scheme 1. Synthesis of 8-Deprenyl Garsubellin A

れている。構造的には garsubellin A は PPAPs の特徴である高度に酸化された bicyclo[3.3.1]nonane-1,3,5-trione 環に、テトラヒドロフラン環が連結した中心骨格と、2カ所の4級不斉中心を含む4カ所の不斉中心を有する、複雑で魅力的な構造である。このため、多くのグループがその合成研究に取り組んでいるが、全合成例はラセミ体を含めて現在まで報告されていない。これらの PPAPs の不斉全合成研究に取り組む前に、鍵となるビシクロ環構築についての知見を得るために、私はモデル化合物である 8-deprenyl garsubellin A (18-*epi* 体:**10**, 18-natural 体:**14**)の合成研究を本学修士課程で行なった (Scheme 1)。

高度に酸化され、官能基化されたビシクロ[3.3.1]骨格を構築するために、ジケトンからのワンポットでの2環性ラクトン構築(**3+4**→**5**, **11+4**→**12**)とそれに続く形式転位反応(**5**→**7**, **12**→**13**)を行なった。テトラヒドロフラン環構築と2位のプレニル鎖の導入は Wacker 型酸化反応(**7**→**8**)とそれに続く Stille カップリング(**9**→**10**)によって行ない、モデル化合物の合成に成功した。<sup>1</sup>

このようにモデル化合物の合成に成功したため、博士課程では PPAPs 全般を効率的に不斉合成する方法論の開発に着手した。モデル

**Scheme 2.** Challenge toward Structural Complexity Using Asymmetric Catalysis

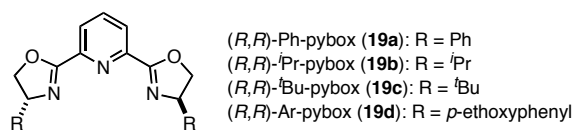


合成での知見より、多置換シクロヘキサノン **15** (Scheme 2)がその重要中間体と考えられたので、これらを短行程で構築できるような強力な触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発に取りかかることとした。触媒的不斉 Diels-Alder 反応はキラルな6員環を合成する有用な反応であり、そのため現在までに数多くの研究例が報告されている。しかしながらそれらの多くはシンプルなジエンを用いたものであり、分子間反応で複雑なジエン、とりわけ末端(4位)が2置換のジエンを用いた有用な例は報告されていなかった。

そのため、初めに **16a**, **17a** を基質として反応の開発を行なった (Scheme 1)。キラル配位子と中心金属のスクリーニングを行なったところ、Ph-pybox (**19a**)とカチオン性の鉄、 $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  からなる触媒を用いたときに高い不斉が誘起されることがわかった (entry 1)。しかしながらこの場合、その再現性が問題となった。私は市販の  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  に含まれる結晶水がその再現性の低さの原因ではないかと考え、 $\text{FeBr}_3$  に対して銀試薬を *in situ* で加えることによって水を含まない、カチオン性の鉄錯体を調製しようと試みた。銀塩の種類及び添加量について検討を行ったところ (entry 2-5)、 $\text{FeBr}_3$  と  $\text{AgSbF}_6$ 、1 : 2の割合からなる触媒を用いた

**Table 1.** Optimization of the Reaction Condition

entry	$\text{FeX}_3$	additive (x mol %)	ligand	time <sup>a</sup> (h)	yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$	none	<b>19a</b>	21	35	76
2	$\text{FeBr}_3$	$\text{AgClO}_4$ (30)	<b>19a</b>	23	71	64
3	$\text{FeBr}_3$	$\text{AgSbF}_6$ (10)	<b>19a</b>	16	36	82
4	$\text{FeBr}_3$	$\text{AgSbF}_6$ (20)	<b>19a</b>	16	64	86
5	$\text{FeBr}_3$	$\text{AgSbF}_6$ (30)	<b>19a</b>	16	42	80
6 <sup>d</sup>	$\text{FeBr}_3$	$\text{AgSbF}_6$ (4)	<b>19a</b>	7	75	92
7	$\text{FeBr}_3$	$\text{AgSbF}_6$ (20)	<b>19b</b>	16	12	22 <sup>e</sup>
8	$\text{FeBr}_3$	$\text{AgSbF}_6$ (20)	<b>19c</b>	16	11	8



<sup>a</sup> Not optimized. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC using chiral stationary phases. <sup>d</sup> 2 mol % of  $\text{FeBr}_3$  and 2.4 mol % of (*R,R*)-Ph-pybox was used. The reaction was performed at  $-50^\circ\text{C}$ . <sup>e</sup> Absolute configuration was determined to be *R*.

ときに、最も高い選択性で成績体が得られることがわかった (entry 4, 6). 一方、配位子側鎖のフェニル部位を脂肪鎖に変えた、*i*Pr-pybox (**19b**) や *t*Bu-pybox (**19c**)を配位子として用いた時は反応性、選択性ともに激減した (entry 7, 8).

しかしながらこの反応の成績体 **18a** から中間体 **15** への変換は、その2位に置換基を導入することができなかつたため、成功しなかつた。そこで基質を合成的に進めて、よりチャレンジングな4置換のジエン **17b** (Table

2)を用いて反応を行なうことにした。この基質に対して先に最適化した触媒の条件を適用してみたところ、その不斉収率はわずか 68%にとどまった (entry 1)。そこで先の知見より、配位子のフェニル部位が不斉収率に大きな役割を占めているのではないかと考え、そのパラ位に電子供与性の置換基を導入してみた。検討の結果、パラエトキシフェニル基を側鎖に有する配位子 **19d** (Table 1)を用いることで不斉収率が 86%に向上することがわかった (Table 2, entry 2)。以上のように最適化した条件を様々な基質に適用したところ、多くの場合成績体の多置換シクロヘキサノン誘導体を高収率、高選択的に与えた (entry 2-7)。特に hyperforin 合成の中間体を与える基質の場合、非常に高エナンチオ、ジアステレオ選択的に成績体が得られた (entry 7)。

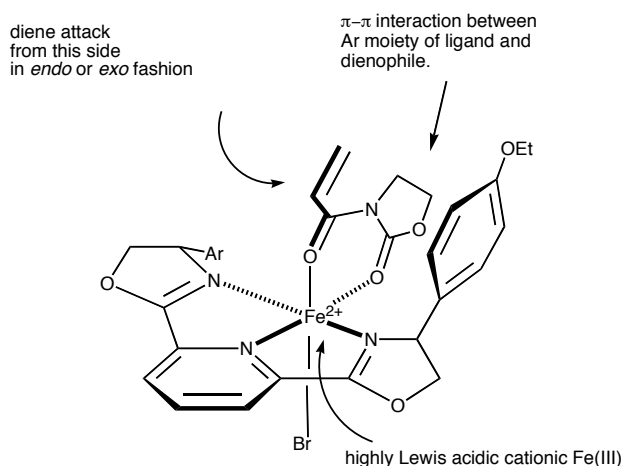
この反応の想定される遷移状態を Figure 1 に示した。強力なLewis酸性を有するカチオン性の3価の鉄に求ジエン体が bidentate に配位する際、この求ジエン体は配位子側鎖の電子供与性の aryl 部位との  $\pi$ - $\pi$ 相互作用によって位置固定と安定化を受けていると考えられる。そして配位子側鎖の aryl 部位を避ける方向からジエンが *s-trans* を取っている求ジエ

Table 2. Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reaction<sup>a</sup>

entry	substrates	product	yield <sup>b</sup> (%); ee <sup>c</sup> (%) (endo : exo) <sup>d</sup>	entry	substrates	product	yield <sup>b</sup> (%); ee <sup>c</sup> (%) (endo : exo) <sup>d</sup>
1 <sup>e</sup>	16a + OTIPS	18a	56; 68	5	16a + OTIPS, 17e	18d	83; 86,88 (63:27)
2	16b + OTIPS	18b	87; 86	6	16a + OTIPS, 17f	18f	61; 76 <sup>f</sup> (1>30)
3	16b + OTBS	18c	96; 85	7	16a + OTIPS, 17g	18g	93; 96 <sup>f</sup> (1>30)
4	16a + OTIPS	18d	70; 41,80 (14:86)				

a The absolute configurations were temporarily assigned based on the analogy to **18a**. The relative configurations were determined based on NMR analysis. b Isolated yield. c Determined by <sup>1</sup>H NMR. d Determined by chiral HPLC after appropriate conversions. e **19a** was used as ligand. f Ee of *exo* product.

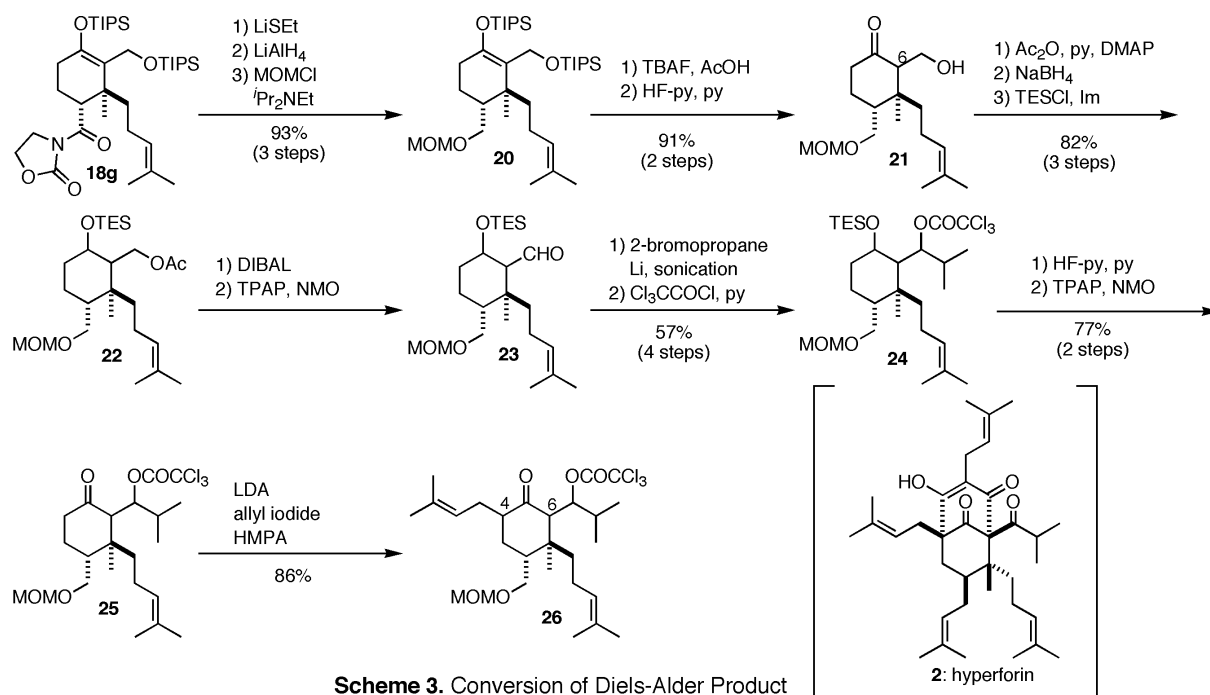
Figure 1. Proposed Transition State



ン体と反応することによって、前述の多置換キラルシクロヘキサノン誘導体が得られたと考えている。

2

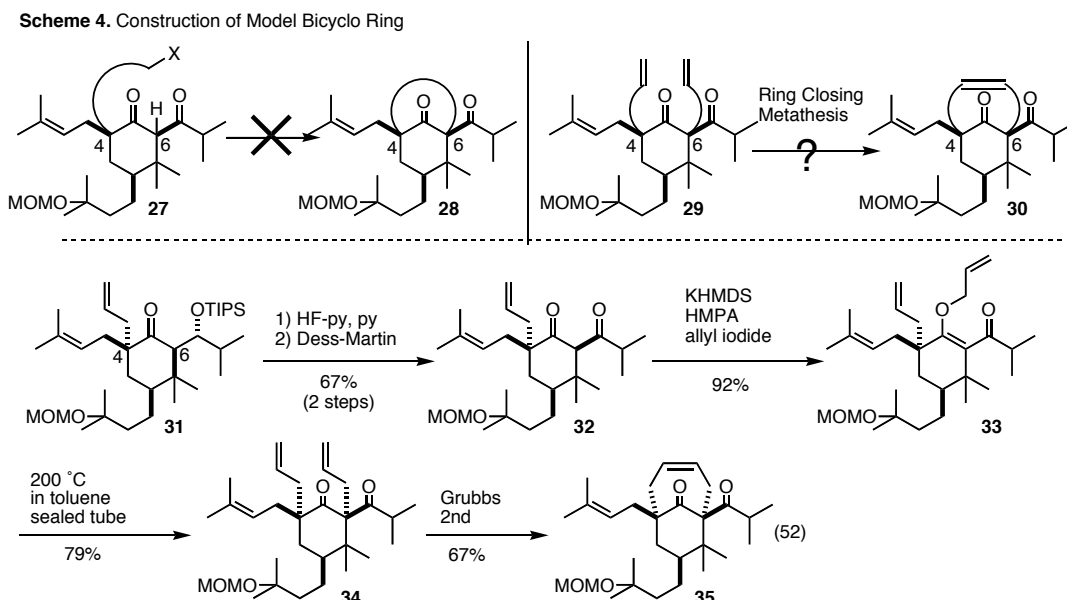
このように hyperforin 合成の前駆体となる基質から連続する不斉中心が制御された成績体を得られたので、この Diels-Alder 成績体 **18g** を用いてその後の変換に取組んだ (Scheme 3). 初めに **18g** の oxazolidone 部位をチオールエステルを経て MOM で保護されたアルコール **20** へと変換した. エノールエーテル部位は中和された TBAF を用いることによって収率よくケトンへと加水分解され、分離可能な 6 位のジアステレオ混合物 **21** を与えた. モデル合成の知見より、6 位の立体化学は後の変換で消滅すると考えられるので、この両ジアステレオマーともに今後の変換に用いることができると考えている. この末端のアルコールはシクロヘキサノン部位を立体選択的に還元して **22** へと変換した後、アルデヒド **23** へと酸化された. アルデヒドに対するイソプロピルアニオンの付加は Barbier 法によって立体選択的に進行し、**24** へと変換された. 最後に脱保護、酸化、ケトンの立体選択的 $\alpha$ -プレニル化によって $\alpha,\alpha'$ -2 置換シクロヘキサノン誘導体である **26** を得ることができた. この化合物は Scheme 2 の **15** に対応しており、モデル合成の知見より、ビシクロ環構築の重要中間体であると考えられる.



Scheme 3. Conversion of Diels-Alder Product

しかしながら一方で、共同研究者の修士課程 2 年の倉持によって、8 位に置換基を有する基質の場合、ビシクロ環を構築する分子内アルドール反応(Scheme 1, **6**→**7**)が進行しないことが報告された. そこでビシクロ環構築のための汎用性の高い、新しい方法論の開発を行なった (Scheme 4). これまでのストラテジーは 4 位に炭素-炭素結合を構築した後、分子内反応によって 6 位に炭素-炭素結合を構築する手法をとっていたが (**27**→**28**)、4 位と 6 位にあらかじめ炭素鎖を導入しておいて、オレフィンメタセシスによって最後の環を構築しようと考えた (**29**→**30**). このストラテジーは未だモデル反応の段階であるが、以下のように実証された. 4 位にアリル基を有するジケトン **32** を塩基性条件化でヨウ化アリルと反応させ、アリルエノールエーテル **33** へと変換した. 続いて **33** を封管中 200 °C で加熱したところ、Claisen 転位が起こり、**29** に対応する、6 位にアリル基が導入されたジケトン **34** へと変換された. この

ジケトン **34** を第 2 世代の Grubbs 触媒と反応させたところ、閉環メタセシスによって新たに 7 員環が構築され(**35**)、このストラテジーの妥当性が証明された。今後は **26** (Scheme 3) の 4 位にビニル基を導入して同様の反応を行なうことによって、bicyclo[3.3.1]nonane 環を構築し、hyperforin の不斉全合成につなげていきたいと考えている。



以上私は、カチオン性の Fe(III) と Ar-pybox の組み合わせからなる触媒を用いた新規触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発を行なった。この反応は末端 2 置換の非環状ジエンを用いた初めての実用的な不斉 Diels-Alder 反応であり、その成績体のキラル多置換シクロヘキサノン誘導体は PPAPs を初めとする多くの生理活性物質合成における重要キラルビルディングブロックとして高い有用性を宿している。そしてこの Diels-Alder 成績体から hyperforin への変換を研究し、重要中間体である、 $\alpha, \alpha'$ -2 置換シクロヘキサノン誘導体へと簡便な方法で誘導することに成功した。最後に、PPAPs 合成において鍵となる bicyclo[3.3.1]nonane 構築における新しい方法論の開発を行ない、hyperforin を初めとする PPAPs 全般の不斉全合成に向けての道を拓いた。

<sup>1</sup> a) Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 859-862. b) Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3621-3624.

<sup>2</sup> Usuda, H.; Kuramochi, A.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4387-4390.