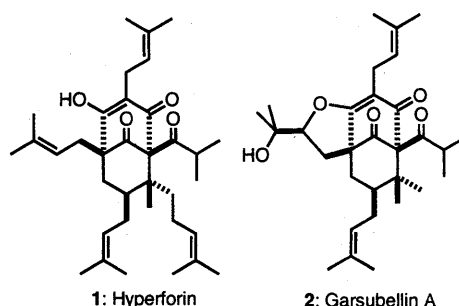


審査の結果の要旨

氏名 白田 裕 之

白田裕之は「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」のタイトルで博士課程の研究をおこなった。

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。中でもおだやかな抑鬱作用を発現する hyperforin (1)や、コリンアセチルトランスフェラーゼの誘導能を有し抗アルツハイマー病薬のシーズとしても考えられている garsubellin A (2)が代表的な化合物である。



現在までに、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まだ報告されていない。白田裕之は博士課程において、PPAPs 全般を効率的に不斉合成する方法論の開発に着手し、

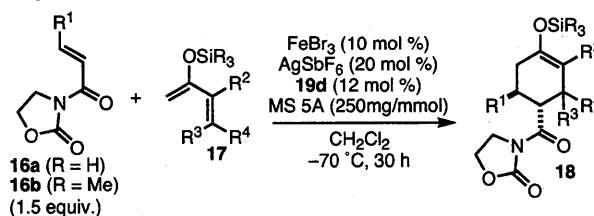
多置換シクロヘキサノンを一挙に構築できるような強力な触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発に成功した (Table 1)。

さらに開発した触媒的不斉 Diels-Alder 反応を鍵として、PPAPs の重要合成中間体の短工程合成法を確立した。

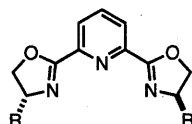
予備的な実験においてキラル配位子と中心金属のスクリーニングを行なったところ、キラル配位子として Ph-pybox (19a)、中心金属として FeBr₃ と AgSbF₆、

1 : 2 の割合からなるカチオン性金属の組み合わせを用いたときに、

Table 1. Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reaction Targeting PPAPs Synthesis



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

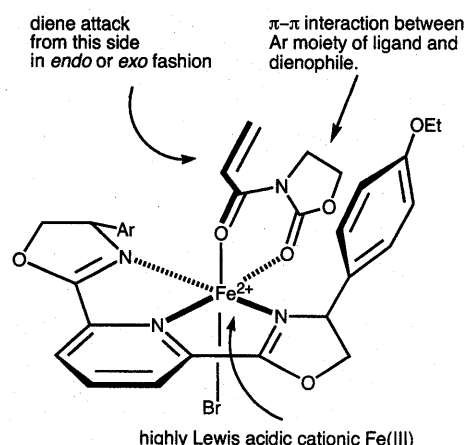


(*R,R*)-Ph-pybox (19a): R = Ph
(*R,R*)-Ar-pybox (19d): R = *p*-ethoxyphenyl

最も高い選択性で成績体が得られることがわかった。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** を用いて反応を行なうことにした。この基質に対して Ph-pybox を不斉配位子とした反応を試みたところ、その不斉収率はわずか 68%にとどまった (Table 1, entry 1)。不斉収率の改善を目指し配位子のフェニル部位のパラ位に電子供与性の置換基を導入した **19d** を用いたところ、不斉収率が 86%に向上することを見いだした (Table 1, 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、高選択的に与えることがわかった (entry 2-7)。さらに、高エナンチオ、ジアステレオ選択的に合成可能であった (entry 7) 成績体 **18g** から、hyperforin の想定重要合成中間体へと効率良く変換できる合成ルートの確立に成功した。

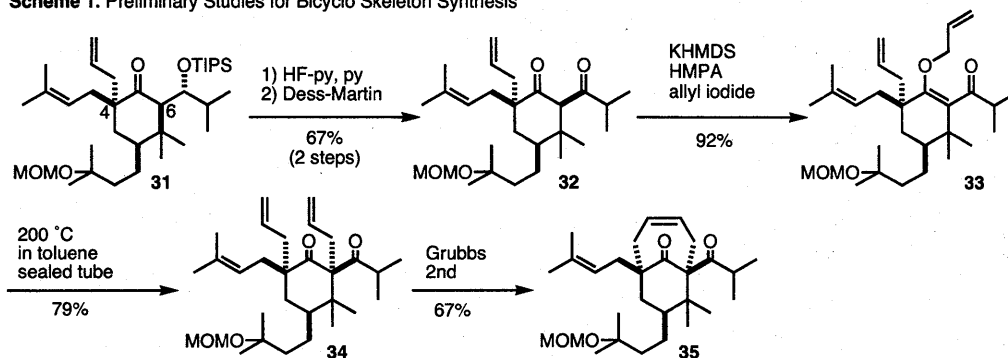
この反応の想定される遷移状態を Figure 1 に示した。強力なルイス酸性を有するカチオン性の3価の鉄に求ジエン体が bidentate に配位する際、この求ジエン体は配位子側鎖の電子供与性の aryl 部位との π - π 相互作用によって位置固定と安定化を受けていると考えられる。そして配位子側鎖の aryl 部位を避ける方向からジエンが *s-trans* を取っている求ジエン体と反応することによって、前述の多置換キラルシクロヘキサノン誘導体を得られたと考えている。

Figure 1. Proposed Transition State



一方で、ピシク口環骨格構築を指向して、新しい環化法の開発も行なった (Scheme 1)。すなわち、Diels-Alder 体から数工程で合成できると

Scheme 1. Preliminary Studies for Bicyclo Skeleton Synthesis



期待されるジケトン **32** をアリルエノールエーテル **33** へと変換した後、封管中 200 °C で加熱したところ Claisen 転位が起こり、6 位にアリル基が導入されたジケトン **34** が高収率で合成できた。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 員環が構築された(**35**)。本知見は、hyperforin や garsubellin A の触媒的不斉全合成の端緒を開いたものと考えられる。

以上のように臼田裕之は、構造的にも生物活性の面からも注目を集めている PPAPs を一般性高く不斉合成するための基盤となりうる新規触媒的不斉 Diels-Alder 反応を開発するとともに、全合成上最も困難と予想される立体的に込み入ったピシク口環構築に対する有望な解答を示した。これらの成果は有機合成化学における重要な知見であり、博士(薬学)の授与に相当するものと考えられる。