

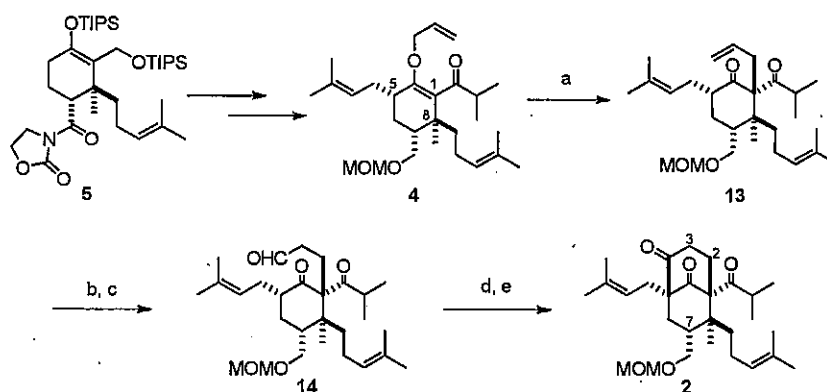
## 審査の結果の要旨

氏名 清水 洋平

清水洋平は、「*ent*-Hyperforinの触媒的不斉全合成」というタイトルで、以下の述べる博士課程の研究を行った。

セイヨウトギリソウより単離された hyperforin は抗鬱作用、抗マラリア活性や CYP3A4 の発現を促進し、薬物間相互作用を起こすなど様々な生物活性を有する興味深い化合物である。合成的な観点からも、置換基が密に存在するビスクロ[3.3.1]骨格、連続する3つの不斉点を含む4つの不斉中心、また2つの橋頭位がいずれも4級炭素となっているなど、その全合成には困難が予想される。清水は独自に開発した触媒的不斉 Diels-Alder 反応基盤とし、世界初となる *ent*-hyperforin の全合成を達成した。

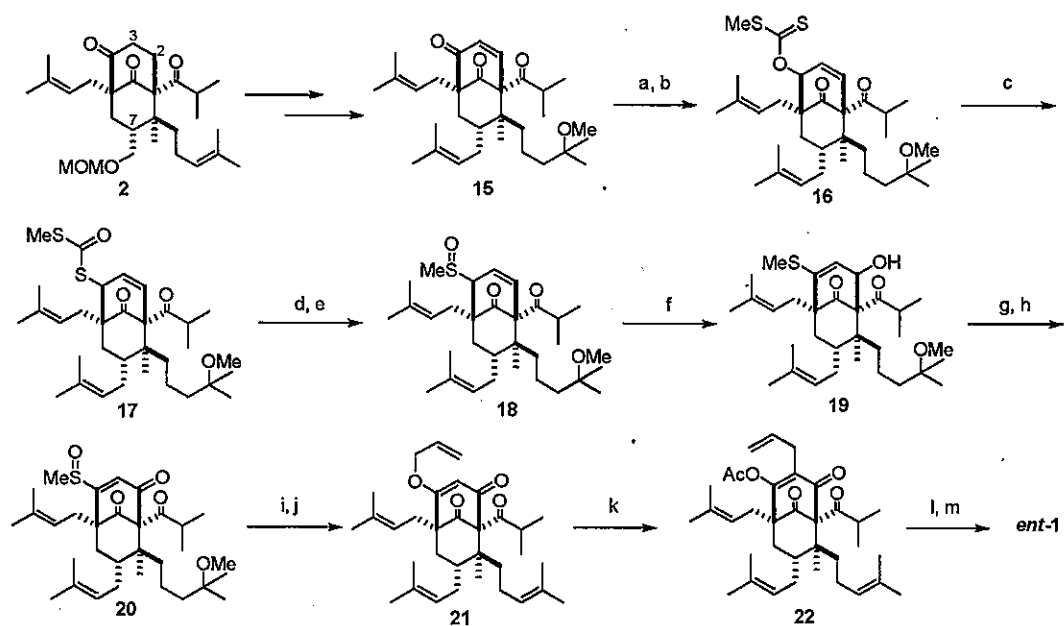
既報の触媒的不斉 Diels-Alder 反応によって得られた化合物 5 より Claisen 転位前駆体である *O*-アリル化体 4 を合成した。これをトルエン中 170 °C に加熱することで Claisen 転位が高収率、高立体選択的に進行し、1 位 4 級炭素の構築に成功した。続いて、末端二重結合選択的にヒドロホウ素化し酸化的処理に付すことでアルデヒド 14 へと変換した。ビスクロ[3.3.1]骨格構築の鍵となる分子内アルドール反応は塩基性条件下円滑に進行し、得られた 2 級アルコールを酸化することで重要中間体 2 の合成に成功した (Scheme 1)。



**Scheme 1.** Construction of bicyclo[3.3.1] core. Reagents and conditions: (a) toluene, *N,N*-diethylaniline, 170 °C, >99% (dr = 12:1). (b) (Sia)<sub>2</sub>BH, THF; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aq., NaOH aq., EtOH, 81%. (c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 91%. (d) NaOEt, EtOH. (e) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 86% (2 steps).

さらなる変換により、7位プレニル基を導入したのち、中間体 15 を用いて 2 位への酸素官能基導入を行った。隣接する 1 位 4 級炭素に由来する立体障害により 2 位への酸素官能基導入は非常に困難であったが、詳細な検討により、vinylogous-Pummerer 転位が良好に

進行することを見出した。すなわち、キサントレート 16 の[1.3]転位によって4位に導入された硫黄原子を利用しスルホキシド 18 を合成した。これを TFAA にて処理することによって vinylogous-Pummerer 転位が進行し、2 位への酸素官能基導入に成功した。続く 3 位へのアリル基の導入をパラジウム触媒を用いた転位反応によって行い、クロスメタセシスおよびアセチル基の除去によって *ent*-hyperforin の触媒的不斉合成に世界で初めて成功した (Scheme 2)。



Scheme 2. Completion of the Total Synthesis. Reagents and conditions: (a)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 95% (dr > 33:1). (b)  $\text{CS}_2$ , NaH, THF; MeI, >99%. (c) toluene, 150 °C. (d) EtSLi, THF; MeI, NEt<sub>3</sub>, 98% (2 steps). (e)  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , AcOH (dr = 1.3:1), 95%. (f) TFAA, 2,6-di-*t*-butylpyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -40 °C;  $\text{H}_2\text{O}$ , 65% (dr > 33:1). (g)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , HFIP, 87% (dr = 9:1). (h) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 86%. (i) Amberlyst 15DRY, toluene, 55%. (j) LiH, allyl alcohol, 67%. (k)  $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (10 mol %), (*S*)-tol-BINAP (20 mol %), THF;  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, 50%. (l) Hoveyda-Grubbs 2nd cat. (15 mol %), 2-methyl-2-butene,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 34%. (m)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 94%.

以上のように、清水の業績は医薬品等の生物活性化合物の触媒的不斉合成に有意に貢献するものであり、博士（薬学）の授与に相当するものと判断した。