論文内容の要旨

博士論文題目 新しい架橋中員環構築法の開発とタキソール合成への応用

氏名 嶋田 祐美

(論文内容の要旨)

生物活性を示すテルペン系天然物の中には、中心骨格として1炭素架橋中員環を有するものが多い。しかし、このような架橋構造は大きな立体的歪みエネルギーを持つため、一般に合成困難である。これまでに6-4縮環型ケトンに酸を作用させると、1炭素で架橋された8員環化合物が得られることを明らかにしている。本反応をより複雑な高次構造化合物の合成へ応用するためには、多官能性基質への適用が必要となる。

本研究では、さらなる化学変換の手掛かりとして、分子内にエキソメチレン基を導入した6-4縮環型ケトンから官能性架橋8員環化合物への酸触媒転位反応の開発を行なった。さらにこの転位反応を利用し、抗がん活性タキソールの部分骨格(AB環部)の合成に展開した。

シクロヘキセノン誘導体とアレンとの光付加反応により容易に合成できるビスクロ[4.2.0]オクタノン類は、分子内にカルボニル基とエキソメチレン基を持ち、各々が酸などの求電子試薬に対して反応性を示すことから、その転位挙動が興味深い。その反応の選択性と効率よい架橋中員環構築について、種々の酸を用いて検討した。その結果、用いる酸によって作用する官能基が異なることが明らかになった。*p*-TsOHやAlCl₃を用いた場合、酸はエキソメチレン基に作用してシクロブタン環の開裂、6員環カチオン中間体の生成を経由した生成物を得た。ルイス酸性の強いTiCl₄やBCl₃を用いた場合、酸はカルボニル基に作用し、中心結合の開裂による8員環カチオン中間体の生成、続く骨格の組換え反応により目的とした架橋8員環化合物を導くことができた。

さらに本反応を応用して、5位にイソプロピル基を有するメチレンビスクロ[3.2.0]ヘプタノンにTiCl₄を作用させると、イソプロピリデン架橋7員環化合物を導くことができた。得られた架橋化合物のエキソメチレン基をカルボニル基へと変換し、そのα位にアリル基の導入による増炭を行った。次いでエノールトリフラート化を経た分子内鈴木カップリング反応により三環性化合物を得ることができた。この化合物の酸素官能基を、異性化による橋頭位二重結合の導入を考慮に入れ、エキソメチレン体へと変換した。次に、5-5縮環部の二重結合を選択的に酸化してジオールへと導き、続く酸化的ジオールの開裂で架橋10員環骨格を得ることができた。エキソメチレンの異性化による橋頭位二重結合の導入により、目的のタキソールのAB環骨格を有する化合物を合成することができた。さらに高次構造への変換を想定して、官能基の立体選択的導入を行なった。

本研究により、1炭素で架橋された中員環を形成する高効率な新規手法を開発し、本反応を抗がん活性タキソールの部分骨格合成へと展開することができた。

(論文審査結果の要旨)

高度かつ多様に発達した植物二次代謝により、複雑な環状構造を有するテルペン類が数多く産出され、その中には医薬として有用なものが少なくない。しかしながら、これらの多くはその需要に対して天然からの供給が少なく、化学合成による供給が強く望まれている。生物活性を示すテルペン系天然物の中には、一般的に合成が困難とされる 1 炭素架橋中員環を中心骨格として有するものが多く、架橋構造が容易に構築できれば高度な反応制御を要する天然物合成の有効な手段として期待できる。

本論文では、新しい 1 炭素架橋中員環化合物の構築法として、エキソメチレン基を分子内に組み込んだ 6-4 縮環型オクタノン類の酸触媒骨格変換法により、官能性架橋 8 員環化合物を導く手法を確立するとともに、抗がん活性タキソールの架橋構造部分 (AB 環部) の骨格合成へと展開し、以下の重要な結果を得た。

1. エキソメチレン基を 4 員環に有する 6-4 縮環オクタノン類に、ルイス酸性の強い TiCl_4 や BCl_3 を用いて反応を行うと、カルボニル基に酸が作用して反応が進行することが明らかとなった。この場合、*t*-ブチル基や *i*-プロピル基が縮環部に置換されていると、中心結合の開裂による安定な 8 員環カチオン中間体を經由し、骨格の組換えにより目的の 1 炭素架橋 8 員環化合物を効率よく与えた。
2. 抗がん活性タキソールの AB 環部からなる架橋化合物の合成計画が、1. で確立された骨格変換反応を鍵反応とすることにより立案できた。この計画に基づき、まず、縮環部に *i*-プロピル基を有する 5-4 縮環型ヘプタノンと TiCl_4 との反応により *i*-プロピリデン架橋 7 員環化合物に導いた。エキソメチレン基を手掛かりとした化学修飾と分子内カップリング反応により三環性化合物へ変換し、縮環部の四置換二重結合を選択的に酸化的開裂することで、タキソールの AB 環部を効率よく合成した。さらに、タキソールの C 環部の構築に必要な官能基が、B 環部に立体選択的に導入できることが明らかとなった。

以上のように、本論文は、官能性架橋中員環化合物を構築する手法として縮環化合物の骨格変換反応が有用であることを示した。その有用性は、タキソールの AB 環部からなる架橋化合物の効率よい合成法の確立によって実証された。この成果は、架橋構造を有する生物活性天然物の合成への本法論の適用性の高さを示しており、学術上の価値が高い。よって、審査委員一同は本論文が博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。