

博士論文の内容の要旨

氏名	齊藤 泰千
学位名	博士 (工学)
学位授与年月日	2022年 9月 30日
論文題目	ドナー・アクセプター型シクロプロパンを用いる高立体選択的反応の開発と生理活性リグナンの不斉全合成への応用

(博士論文の内容の要旨)

炭素小員環であるシクロプロパンは堅固なエクリプス配座を有するため、立体配座をコントロールする足場として活用することができる。また、シクロプロパン環上に電子供与性基 (Donor) と電子求引性基 (Acceptor) が置換されたドナーアクセプター (D-A) シクロプロパンは、2つの置換基から生じるプッシュ-プル効果のため、開環反応を引き起こしやすく、高立体選択的合成への応用が可能である点で有機合成化学的に有用性が高い。その中で、電子供与性基としてアリール基、電子求引性基として2つのカルボニル基をそれぞれ有する D-A シクロプロパンは有機合成化学への活用例が多く報告されている。当研究室ではラクトンを有する光学活性な四置換 D-A シクロプロパンを用いた、立体制御された分子間、または分子内反応の研究を行ってきた。本論では、この D-A シクロプロパンを用いた研究として、i) D-A シクロプロピルカルビノールを用いる中心から軸への不斉変換、ii) D-A シクロプロピルカルビノールの分子内開環-環化を用いる生理活性リグナンアミドの不斉全合成と機構解明、iii) D-A シクロプロパンの高立体選択的オキシホモマイケル (OHM) 反応を用いるツピキリグナンの不斉全合成と構造訂正を行ったのでこれらについて報告する。

まず、i) 中心から軸への不斉変換について述べる。本研究では、ベンゼン環にオルト置換基を有する高光学活性 D-A シクロプロピルカルビノールから不斉転写型分子内開環-環化を経由する1-アリールナフタレンへの変換により、高立体選択的な中心から軸への不斉変換を達成した。この分子内開環-環化は、シクロプロピルカルビノールにルイス酸を作用させると、エナンチオ、ジアステレオ選択的にジヒドロナフタレンを与える反応であり、当研究室ではこの反応を用いてポドフィリックアルデヒドの全合成を達成した。分子内開環-環化により、光学活性な D-A シクロプロピルカルビノール (97~>99% ee) からベンゼン環にオルト置換基 (Me, Br, OMe, OBn, O^tPr) を有する 1-アリール-1,2-ジヒドロナフタレンをエナンチオ、ジアステレオ選択的に得た (97~>99% ee)。続いて、不斉変換のステップとして、得られた光学活性 1-アリール-1,2-ジヒドロナフタレンの DDQ を用いた脱水素化により、軸不斉を有する 1-アリールナフタレンを高エナンチオ選択的に得ることができた (90~>99% ee)。特に重要な点は、ベンゼン環のオルト置換基にアルコキシ基を有する軸不斉 1-アリールナフタレンの高立体選択的な合成を達成したことである。さらに、不斉変換の方法を改善することで、高収率かつ高 ee でオルト位にアルコキシ基が置換されたナフタレンを得ることを達成した。

次に ii) 生理活性リグナンアミドの不斉全合成と機構解明について述べる。2016年、Magoulasらは、コーヒー酸エステルの二量化により 1-アリール-1,2-ジヒドロナフタレン骨格を有するセグメント (ラセミ体) を合成し、L-アミノ酸由来の L-DOPA セグメントとの縮合により2種類のリグナンアミド (ジアステレオマー) を合成し、それぞれをカラムクロマトグラフィーにより単離した。そして、生物活性試験により、これらのリグナンアミドは肺がん細胞に対して強い増殖抑制効果を示すことを明らかにした。しかし、このリグナンアミドの択一的な不斉合成は報告されていない。そこで本研究では、有機触媒を用いた不斉シクロプロパン化と前述の高立体選択的な分子内開環-環化を用いることで、リグナンアミドの択一的な不斉合成を達成した。このリグナンアミドは、11ステップを経て総収率 12% で得られた。一方で、以前当研究室では、開環-環化反応について、トランス選択的な S_N1 機構で進行することを報告した。最近、D-A シクロプロパンの環拡大の機構研究が注目されており、Marekらは S_N1 機構による立体保持を伴う 5-endo-tet 型環化反応を、Ivanova, Trushcov, Alabuginらは、6-endo-tet 型環化反応による S_N2 的な反転を伴う 7員環形成法をそれぞれ報告している。これら文献に基づき、今回の開環-環化反応の機構研究を行った。今回の反応は、ベンゾイル基の隣接基効果により生じる環状のオキシニウム中間体を経由した反応機構が適していると考えられたが、実験結果からカチオン中間体を経由する

トランス選択的な S_N1 機構であることを明らかにした。

最後に iii) D-A シクロプロパンの高立体選択的オキシホモマイケル (OHM) 反応を用いるツピキリグナンの不斉全合成と構造訂正についてである。当研究室では、ルイス酸触媒存在下、ラク톤を有する光学活性な D-A シクロプロパンの S_N2 機構を経由するアルコールの高立体選択 OHM 反応により、三連続不斉中心を有するラク톤の合成を達成した。本研究では、OHM 反応を鍵反応として、生理活性リグナン類であるツピキリグナン A の不斉全合成を達成した。さらに、ツピキリグナン A の 7 位の水酸基の立体配座を 7*R* から 7*S* に訂正した。また、ツピキリグナン A の合成法と様々な置換様式の Ar^1 を有する D-A シクロプロパンを用いることで 7*S*-ヒドロキシマタイレシノール、7*R*-ヒドロキシアークチゲニンの不斉全合成も達成した。また、OHM 反応の **scope and limitation** として、シクロプロパン環上のアリール基と反応性の相関、ii) チオールとアミンを求核剤として用いた反応についても検討した。