

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

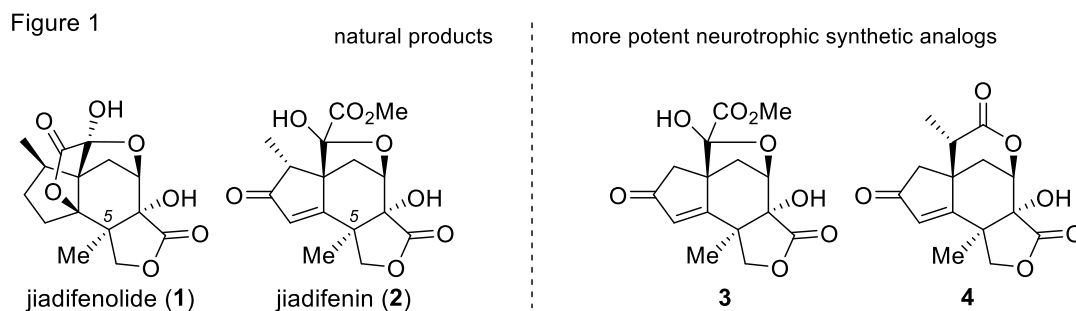
論文題目 エンジンの[2+2+2]環化付加反応を基軸とする
セコプレジザン型セスキテルペンの合成研究

氏名 川村 智祥

論文内容の要旨

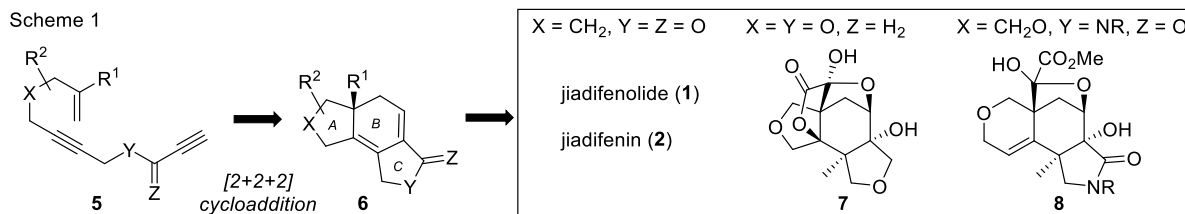
緒言

アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患は根本治療法が見出されておらず、これらの疾患に対する治療薬開発が強く望まれている。中国産シキミ *Illicium jiadifengpi* より単離されたセコプレジザン型セスキテルペン **jiadifenolide (1)** および **jiadifenin (2)** は、ラット胎仔大脳皮質由来初代培養神経細胞において神経突起伸展促進作用を示すことが報告されている (Figure 1)。このため、これらの化合物は神経変性疾患の治療薬開発におけるリード化合物として注目されている。また、**1** と **2** は 5-6-5 三環性骨格にさらにラクトンや環状ヘミケタールが縮環した高度に酸素官能基化されたカゴ型構造を有する。以上のように、これらの化合物は興味深い活性と構造を併せ持つことから、合成化学者から注目を集め、合成研究も多数報告されている。中でも Danishefsky らと Theodorakis らは、**1** および **2** の合成に加えて、多様な類縁体を合成し、天然物よりも強い神経突起伸展促進作用を有する合成類縁体 **3**, **4** を見出した。これらの結果より、セコプレジザン型セスキテルペンの多様な類縁体合成が可能となる方法が開発できれば、より有望な活性化合物が見出せるものと考えた。



そこで著者は、エンジンの分子内[2+2+2]環化付加反応を基軸としたセコプレジザン型セスキテルペンの合成ルートの開発を目指し研究を行った (Scheme 1)。この

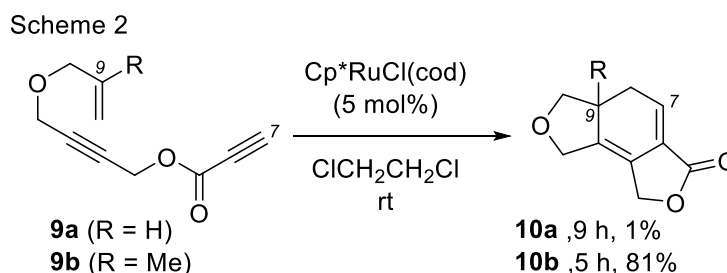
戦略では、鎖状エンジン 5 から一段階でセコプレジザン型セスキテルペンの ABC 環部に相当する 5-6-5 三環性化合物 6 を構築することができる。本反応を様々なテザーや置換基を有するエンジン 5 に適用することで、多様な人工類縁体 (7, 8 など) を合成できる柔軟な合成ルートが開発できると考えた。



本合成の課題は、1) エンジンの分子内[2+2+2]環化付加反応による 5-6-5 三環性骨格構築法の確立、2) ジエン部の立体選択的な官能基化法の開発、3) 5 位メチル基の導入法の開発である。本研究では、1) - 3) の手法を確立し、セコプレジザン型セスキテルペンの合成に有用な 5 位メチル基が導入された三環性ラクトンを合成することに成功した。

1) エンジンの分子内 [2+2+2]環化付加反応による 5-6-5 三環性骨格構築法の確立

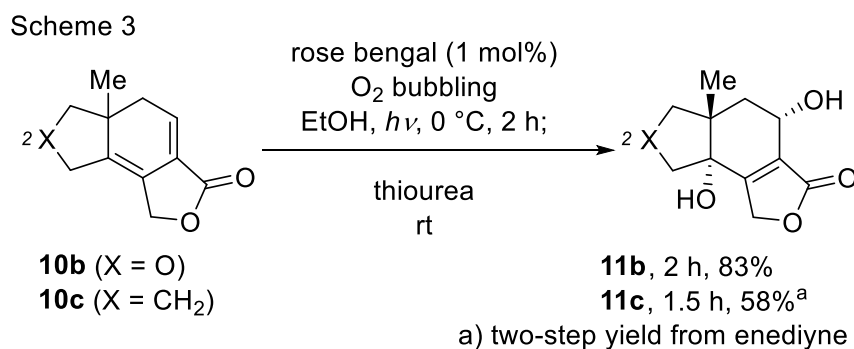
はじめに、合成容易なエーテルテザーを有するエンジン 9a を用いて[2+2+2]環化付加反応の検討を行った (Scheme 2)。その結果、9 位に置換基を持たない基質 9a では、環化付加反応は進行



するものの、シクロヘキサジエンの 4 つ以上の異性体が生成した。そこで、異性体の生成を抑制する目的で、エンジン 9a の 7,9 位への置換基導入を検討した。その結果、9b のように 9 位にメチル基を有する基質では、目的の三環性ラクトン 10b が高収率で得られることを見出した。これより、9 位に置換基を有するエンジンを設計すれば、セコプレジザン型セスキテルペンを効率的に合成できるものと考えた。

2) ジエン部の立体選択的な官能基化法の開発

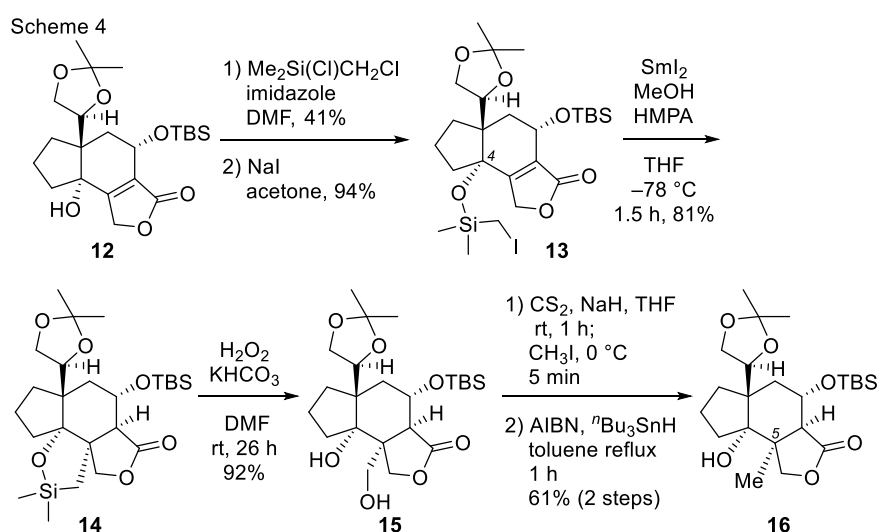
次に、シクロヘキサジエンの官能基化を検討した (Scheme 3)。エーテルテザーを有するモデル化合物 10b での検討より、一重項酸素との



Diels–Alder 反応が核間位メチル基の反対面から立体選択的に進行し、続く還元によってジオール **11b** が得られること、及びエポキシ化が核間位メチル基と同じ面から立体選択的に、かつ電子不足オレフィンにおいて位置選択的に進行することが分かった。そこで、上記[2+2+2]環化付加反応によって **1** と同じく 2 位にメチレンを有するジエン **10c** を調製し官能基化を検討した結果、この基質からもジオール **11c** が収率よく得られた。

3) 5 位メチル基の導入法の開発

著者が計画した合成戦略では混み合った位置に存在する 5 位四置換炭素上のメチル基を 5-6-5 三環性骨格構築後に導入する必要がある。加えて、ブテノリド丫位の脱プロトン化が進行しやすいため、5 位メチル基の導入は挑戦的な課題である。



種々の検討を行ったところ、4 位の水酸基を利用したシリルテザーによる方法で 5 位メチル基を立体選択的に導入することに成功した (Scheme 4)。すなわち、アルコール **12** からクロロメチルシリル化/ヨウ素化によってヨードメチルシリルエーテル **13** を調製した後、ヨウ化サマリウムを用いた環化反応によって 5 位に炭素–炭素結合が形成された環状シリルエーテル **14** を得た。その後 **14** から玉尾酸化と Barton–McCombie 反応によって、5 位にメチル基を持つ三環性ラクトン **16** を収率よく得ることに成功した。

結論

本研究によって、セコプレジザン型セスキテルペンの ABC 環部に相当する 5-6-5 三環性ラクトンの鎖状エンジインからの [2+2+2]環化付加反応による効率的構築法、得られる三環性ラクトンのジエン部に対する立体選択的修飾法、および 5 位メチル基導入法というセコプレジザン型セスキテルペン合成のための基盤技術の開発に成功した。本研究で得られた知見を基に、セコプレジザン型セスキテルペンおよびその多様な類縁体の合成ができるものと考えている。