

主論文の要旨

論文題目

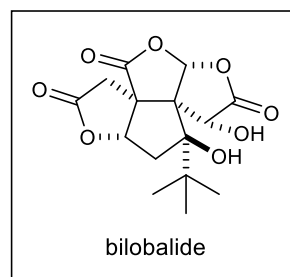
Bilobalide の合成研究

氏名

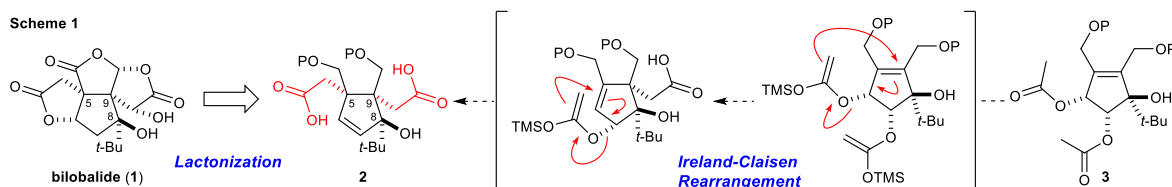
塩貝 亮博

論文内容の要旨

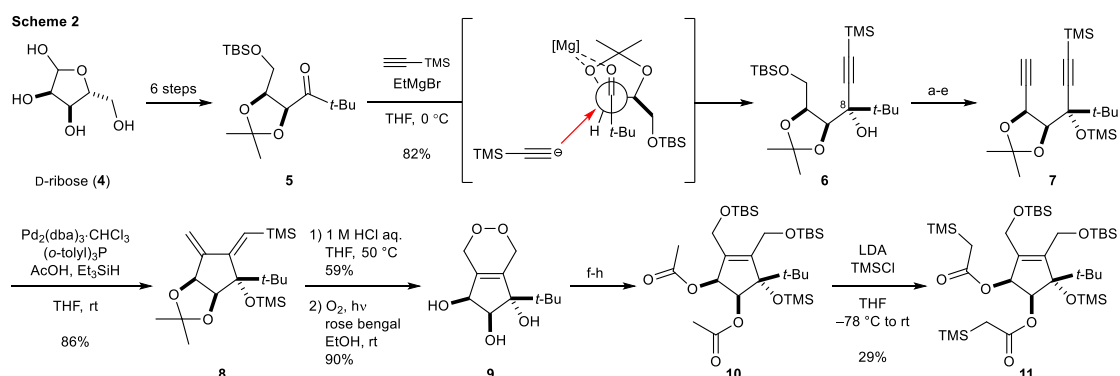
【背景・目的】 Bilobalide はイチョウの葉から単離されたセスキテルペノイドである¹⁾²⁾。欧州では古くからイチョウ葉エキスが虚血性脳疾患の治療薬として用いられてきた。bilobalide はその中に含まれる生物活性物質の一つであり、GABA 受容体の拮抗作用³⁾や神経保護作用等⁴⁾を有することからアルツハイマー病の創薬シーズとして期待され、網羅的な構造活性相関研究が望まれている。一方、bilobalide は酸素官能基が密集したトリラクトン骨格を持つことに加え、立体的に嵩高い *t*-Bu 基が置換した五員環上に三つの四置換炭素を有しており、その全合成は挑戦的な課題である。筆者は、bilobalide の特異な骨格を効率的に構築する全合成経路の確立を目的として合成研究に着手した。



【連続 Ireland-Claisen 転位反応を用いた合成戦略】 Bilobalide の有する特徴的なトリラクトン骨格は合成終盤に構築することとし、ジカルボン酸 **2** を鍵中間体に設定した。このジカルボン酸 **2** の有する 5,9,8 位の連続四置換炭素をいかに効率的に構築するかが本合成の鍵となる。このうち、5,9 位の第四級炭素は連続的な Ireland-Claisen 転位反応を用いて構築することとした (Scheme 1, **3**→**2**)。すなわち、ジアセテート **3** の二つのアセチル基をケテンシリルアセタールに変換した後、一段階目の転位反応が進行後、生じた二重結合を利用して二段階目の転位反応が進行すれば、5,9 位の第四級不斉中心の立体化学を制御し、効率的に二つの酢酸ユニットを導入できると考えた。

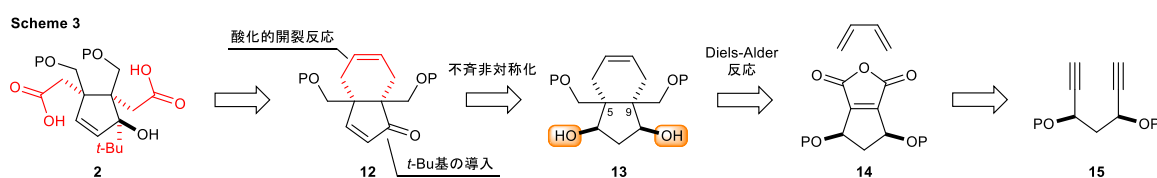


D-ribose (**4**)から調製したケトン **5** に対するグリニャール試薬の付加により、8位の立体化学の制御を試みた。その結果、ブラケット内に示すように金属がキレートした配座で反応が進行することで、目的の立体化学を有する第三級アルコール **6** を得た。次に5段階の変換によりジエン **7** へと導いた後、Pd触媒を用いた還元的環化反応によりジエン **8** を調製した⁵⁾。続いて酸性条件下、アセトニドとTMS基を除去した後、一重項酸素との Diels-Alder 反応を試みることで二つの酸素官能基の導入と四置換オレフィンを構築し、トリオール **9** を得た。その後、第二級水酸基に対するアセチル基の導入、酸素-酸素結合の開裂、および、水酸基の保護を行うことで Ireland-Claisen 転位反応前駆体 **10** を合成した。しかし、ジアセテート **10** を Ireland-Claisen 転位反応の条件に付したところ、望みの転位反応は進行せず、カルボニル基の α 位に TMS 基が導入された α シリル体 **11** を得る結果となった。この原因は、反応点近傍に存在する *t*-Bu 基の立体障害によって転位反応が進行せず、ケテンシリルアセタールからの熱平衡によって α シリル体が生成していると考察した⁶⁾。以上の結果から、*t*-Bu 基を導入した後に連続第四級炭素を構築することが困難であると想定し、合成戦略を見直すこととした。

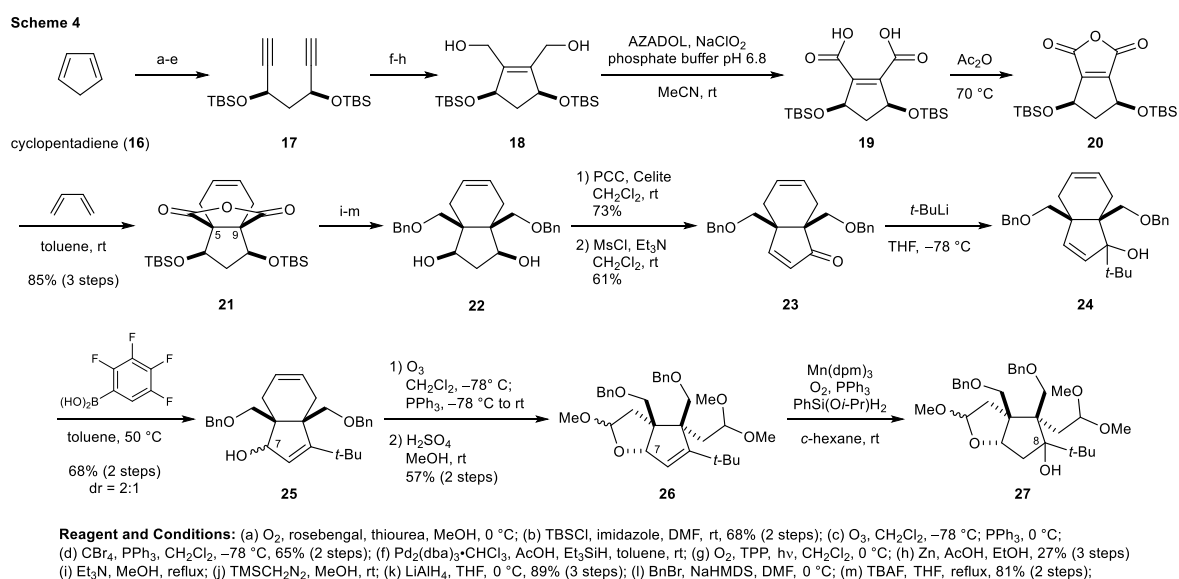


Reagent and Conditions: (a) 1 N HCl aq., THF, rt; (b) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C; (c) 0.1 N HCl aq., THF, rt, 88% (3 steps); (d) Dess-Martin reagent, CH₂Cl₂, rt, 88%; (e) LDA, Trimethylsilyldiazomethane, THF, -78 °C to rt, 78%; (f) Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 71%; (g) Zn, AcOH, EtOH, rt, 74%; (h) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C; TMSOTf, 0 °C, 78%;

【Diels-Alder 反応を用いた合成戦略】5,9位の第四級炭素を構築した後に、*t*-Bu 基を導入する合成経路を立案した。逆合成解析をいかに示す(Scheme 3)。上記と同様のジカルボン酸 **2** を中間体として設定し、二つのカルボン酸ユニットをオレフィンの酸化的開裂反応、*t*-Bu 基をカルボニル基への付加反応により導入することを想定してエノン **12** へと逆合成した。エノン **12** は不斉非対称化反応を用いて対称形ジオール **13** から導くことができると考えた。**13** は対称形分子の特性を利用し、二つの官能基を同時に変換していくことで短段階にて合成できると推察した。ジオール **13** の有する5,9位の連続第四級炭素は、酸無水物 **14** の Diels-Alder 反応により一挙に構築できると想定した。そして酸無水物 **14** は、これまでの知見を活かし、ジエン **15** の還元的環化反応により調製できると考えた。



cyclopentadiene (**16**)を出発原料とし、5段階の変換を経てジイン **17** を合成した。次に、Pd 触媒を用いた還元的環化反応を含む3段階の変換でジオール **18** を調製した。続いてAZADOLを触媒として用いた酸化反応によりジカルボン酸 **19** を単一の生成物として得た後、無水酢酸溶媒中、加熱を行うことでDiels-Alder反応前駆体 **20** を合成した。酸無水物 **20** に対してブタジエンを作用させたところ、室温条件下、円滑にDiels-Alder反応が進行し、5,9位の連続第四級炭素を一挙に構築することに成功した。続いて酸無水物 **21** から5段階の変換で対称形ジオール **22** へと導き、一方の水酸基を酸化して、対称分子を非対称化し、もう一方の水酸基を脱離させることでエノン **23** を調製した。**23** に対し *t*-BuLi を作用させるところ、*t*-Bu 基が導入された第三級アルコール **24** を単一のジアステレオマーとして合成することに成功した。これにより、全合成に必要なすべての炭素ユニットの導入を完了した。その後、ボロン酸触媒を用いたアリルアルコールの転位反応⁷⁾を用いることで7位に水酸基を有するアリルアルコール **25** をジアステレオマー混合物として得た。この両ジアステレオマーいずれにおいても、続くオゾン分解と酸性条件における環化反応の2段階で環状アセタール **26** に収束することを見出し、7位の立体化学を効率的に制御することに成功した。そして、向山水和反応⁸⁾を用いることで8位に水酸基を導入した。



【参考文献】1) R. T. Major *et al.*, *Science*, **157**, 1270 (1967); 2) K. Nakanishi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3544 (1971); 3) J. Klein *et al.*, *Brain. Res.*, **1425**, 155 (2011); 4) J. Klein *et al.*, *Pharmazie*, **68**, 584 (2013); 5) B. M. Trost *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **11**, 7255 (1988); 6) A. Heydari *et al.*, *Chem. Lett.*, **32**, 226 (2003), 7) D. G. Hall *et al.*, *Chem. Sci.*, **2**, 1305 (2011), 8) R. A. Shenvi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 4962 (2016)