

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻
平成 26 年度博士課程入学
氏名 久保 伸一郎
指導教員名 渡邊 秀典

論文題目 抗マalaria活性を有する Myristicyclin 類の合成研究

医療技術は日進月歩であり、毎年多くの医薬品が当局により承認されている。しかしながら、未だ満足な治療法のない疾患、すなわちアンメットメディカルニーズに対する新たな医薬品の開発が望まれており、疾患メカニズムの理解はこれまでに以上に重要性が増すと考えられる。また、医薬品の費用対効果が近年議論される中で、製造・物流コストが比較的安価な低分子化合物は今後も医薬品の重要な一角を担うことが期待される。特に多くの感染症が流行している発展途上国では、医薬品が高額であることがアクセシビリティを妨げる一因となっている。中でもマalariaは、2015年において 32 億人が感染のリスクにさらされており、患者数は毎年 2 億人以上と推計されているが、低分子化合物の特徴である低コスト・経口剤の開発しやすさはアクセシビリティを改善する上で利点となりうる。

Ireland らにより 2014 年に *Horsfieldia spicata* から単離された Myristicyclin A (1) 及び B (2) は抗マalaria活性を有することが報告されている (Figure 1)。天然由来の低分子・活性物質は多様な構造を有しており、疾患メカニズムの理解・有望なリード化合物の創生へと繋がる可能性を秘めているものの、天然から得られる量は極微量であり、有機合成による化合物の供給が必須となる。上記背景のもと、筆者は Myristicyclin 類の合成手法による供給を目的として研究に着手した。

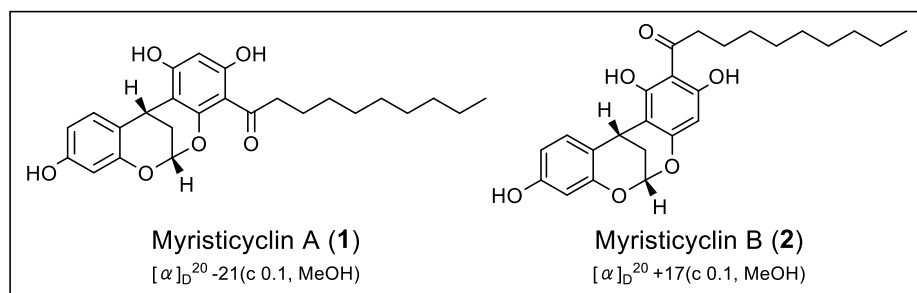
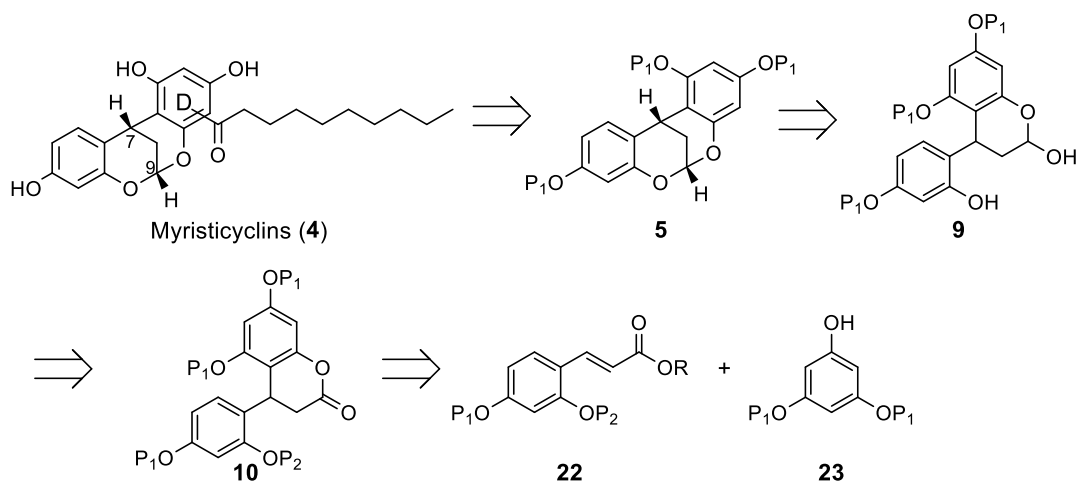


Figure 1

ラセミ体合成

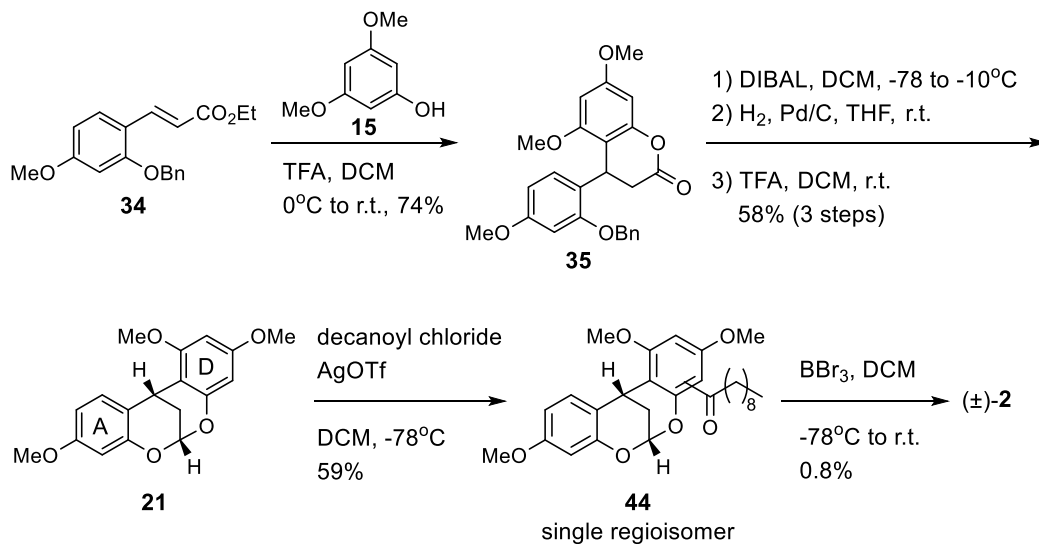
逆合成解析を Scheme 1 に示す。D 環から延びるアシル基は合成の終盤においてアセタール 5 に対して Friedel-Crafts アシル化反応を用いることにより、より電子豊富な芳香環へ選択的に導入できると考えた。鍵骨格であるビシクロ[3.3.1]構造を有するアセタール 5 については、ラクトン 10 の

還元によって得られるラクトール **9** を酸性条件にて処理することで導くこととした。4-アリーール-3,4-ジヒドロクマリン骨格を有するラクトン **10** については、不飽和エステル **22** に対して酸性条件下、Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応を行うことにより合成されると考えた。



Scheme 1

1,4-付加反応は酸性条件下で行われることから、ケイ皮酸エステル **22** 及びフロログシノール誘導体 **23** の保護基 (P_1 , P_2) は酸性条件に耐えることが条件となる。さらに、ビシクロ[3.3.1]構造を構築するためには、 P_1 存在下、選択的に P_2 のみを除去することが必要となる。そこで、 P_1 としてはメチル基、 P_2 としてベンジル基を利用することとした。実際の合成結果を Scheme 2 に示す。

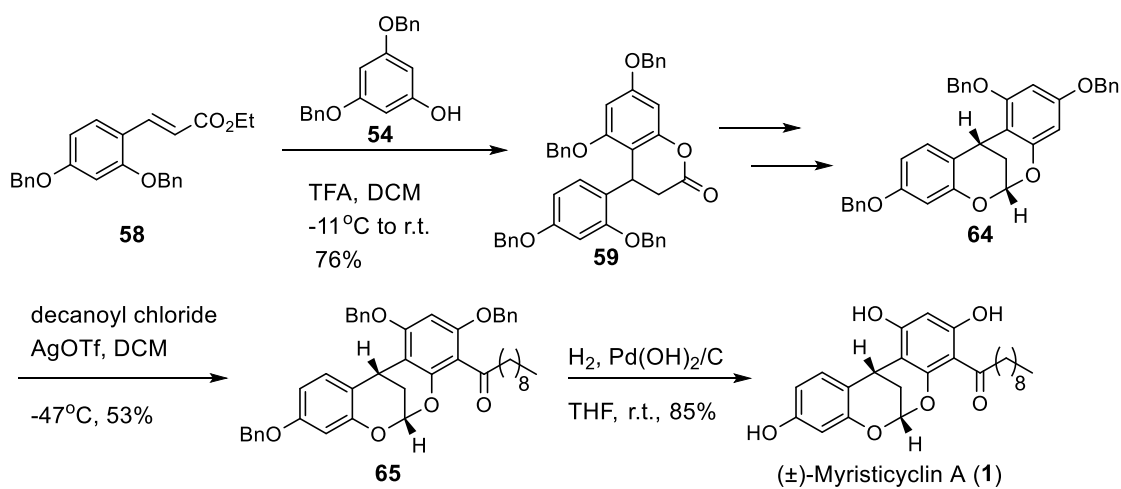


Scheme 2

TFA 存在下、不飽和エステル **34** に対してジメトキシフロログシノール **15** を作用させることにより C7 位にアリーール基を導入してラクトン **35** へと導いた。ラクトンをラクトールへと還元後、ベンジル

基を還元条件にて除去し、酸処理することによりビスクロ[3.3.1]構造を構築してアセタール **21** へと導いた。酸塩化物の活性化に銀トリフラートを利用することにより、2つのアリール基のうちより電子密度の高いD環へアシル基を導入し、その後保護基を除去することにより Myristicyclin B (**2**) のラセミ体合成を達成した。

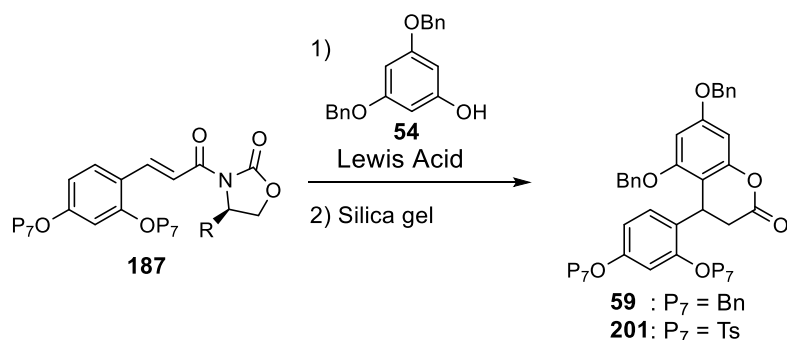
保護基 P₁としてメチル基を用いた先の検討では、最終の脱保護工程の収率が 0.8%と満足の良い結果ではなかった。そこで最終脱保護工程における収率の向上を目指し、P₁としてベンジル基を用いた検討を実施することとした (Scheme 3)。アシル体 **65** まではメチル基を保護基として用いた場合とほぼ同様の手法にて合成を行った。最終の脱ベンジル反応は容易に進行し、収率 85%にて Myristicyclin A (**1**) を与えた。



Scheme 3

不斉合成に向けた検討

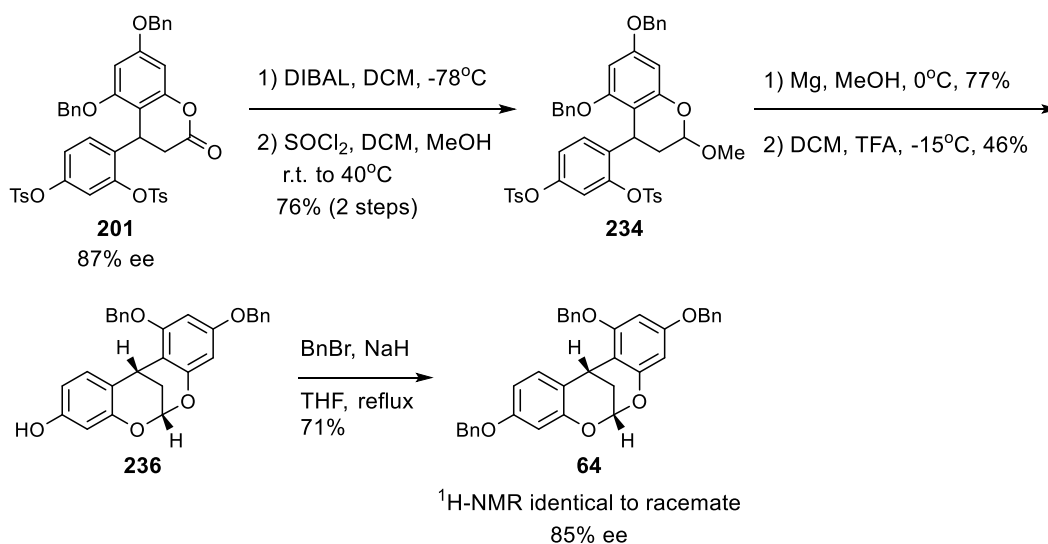
過去の不斉1,4-付加報告例 (Macmillan触媒、キラルロジウム触媒とアリールボロン酸、アリール銅試薬) を参考に、合成中間体である 4-アリール-3,4-ジヒドロクマリンの不斉誘導を検討した。しかしながら、いずれの手法も 1,4-付加生成物を与えなかった。そこで、筆者はルイス酸存在下、光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いた不斉誘導を検討した (Scheme 4)。



Scheme 4

187 の保護基 (P₇) として Bn を用いた場合には目的とする反応の進行とともに基質の分解が認められた。そこで電子吸引性を有する Ts 基を用いたところ、副反応を抑制するとともに目的とするラクトン **201** が得られた。光学活性なオキサゾリジノン補助基の置換基 (R) としては Ph 基が適しており、最適化された条件にて >80% 収率、>80% ee を達成した。本条件は Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応において、光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いて不斉誘導を達成した初めての例となる。

続いて、ラクトン **201** から Myristicyclin A (**1**) に向けた官能基変換を行った (Scheme 5)。ラクトンをラクトールへと還元後、メチルアセタール **234** へと導いた。還元的にトシル基を除去した後、酸性条件下でピシクロ[3.3.1]構造を構築し、さらにフェノール性水酸基をベンジル化することでラセミ体合成時の共通中間体 **64** へと導いた。中間体 **64** の鏡像体過剰率は 85% ee であり、ラクトン **201** の鏡像体過剰率が保たれていることが分かった。得られた **64** は少量のため再結晶するに至ってはいないが、**64** のラセミ体が結晶であったことから、その光学活性体も結晶化することが期待される。



化合物 **236** 及び **64** はその相対立体配置を示す

Scheme 5

以上、本研究では抗マラリア活性を有する Myristicyclin A (**1**) 及び B (**2**) のラセミ体合成を達成した。また Myristicyclin 類の不斉合成に向けた検討を行う中で、光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いて、Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応によって不斉誘導を達成した初めての例を報告した。本研究にて報告した合成法によって Myristicyclin 類あるいは天然に認められる 4-アリアル-3,4-ジヒドロマリン類の不斉合成に貢献できれば幸いである。