

氏名	武田 滋充
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第3392号
学位授与の日付	平成19年 3月23日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	分子内ビアリールカップリング反応を利用する天然有機分子の合成研究
論文審査委員	助教授 竹内 靖雄 教授 廣田 喬 教授 佐々木健二

学位論文内容の要旨

ビアリール骨格を有する天然物は多数報告されているが、それら化合物群には非常に興味深い生理活性を示すものが多く、医薬品候補あるいはそのリード化合物として注目を浴びている。一方、ビアリール骨格は天然物の他にも医薬品や様々な機能性有機材料の構成成分として用いられる重要な骨格であり、その構築については盛んに研究が行われ様々な構築法が報告されている。ビアリール骨格構築法の一つである Pd 反応剤による分子内アリール-アリールカップリング反応は、カップリング位置に官能基を一つしか必要としない点、基質の調製が容易である点などで優れておりその実用性は高い。著者は (-)-steganone をターゲットとし、Pd 反応剤による分子内アリール-アリールカップリング反応を鍵反応として、その軸不斉ビアリール部位の構築を試みた。また本反応の有用性を確認するため、他の基質への応用も検討した。

まず steganone 中のビアリール部位の構築を目的として各種フェニルベンゾエート型エステルおよびベンジルベンゾエート型エステルについて種々条件下でカップリング反応を検討したところ、フェニルベンゾエート型エステルの Pd 反応剤によるカップリング反応によって目的の官能基を持つビアリールラクトン体が良好な収率で得られることがわかった。続いて、steganone 中の軸不斉部位の構築を目指し、まずラセミ体の光学分割による軸不斉ビアリール化合物の合成を検討した。ジアステレオマーへの誘導および各種リパーゼによる分割を検討したがこれらの手法では良好な結果が得られなかった。そこで Bringmann らの報告に従いビアリールラクトンの立体選択的開環反応を検討したところ不斉還元剤を用いる手法で良好な結果が得られた。さらにここで得られた軸不斉ビアリール化合物を既知化合物へ誘導することで、得られた軸不斉化合物の絶対配置が *R* であると決定し、(-)-steganone の形式的不斉全合成を達成した。

続いて本手法の有用性を確認するため、graphisactones および高度に酸素官能基化された軸不斉ビアリール化合物の合成への適用を検討した。6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-one 骨格を有する graphisactone A-C は、(-)-steganone 合成時のカップリング条件を用いると収率良く反応が進行し目的のビアリール体得られ、これを脱保護することでその全合成を達成した。一方、ベンジルベンゾエート型エステルのカップリング反応では構築の困難であった 5*H*,7*H*-dibenz[*c,e*]oxepine-5-one 骨格を有する graphisactone D は Pd 反応剤によるカップリング反応によって合成した 6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-one 骨格からの開環・再環化反応により収率良く目的の骨格を構築し、続く脱保護により全合成を達成した。高度に酸素官能基化された基質におけるカップリング反応は、これまで良好な結果が得られていたカップリング条件は適しておらず、反応温度を下げることで収率良く閉環体を得られることが分かった。得られたカップリング成績体は立体選択的開環反応によって、化学収率・光学収率ともに良好な値で目的とする軸不斉ビアリール化合物へと誘導した。

論文審査結果の要旨

審査委員会は、申請者の以下の業績は、本学の学位に値するものと認める。

ビアリール骨格は各種天然物や医薬品、あるいは様々な機能性有機材料の構成成分として用いられる重要な骨格であり、その構築については盛んに研究が行われている。Pd 反応剤による分子内アリール-アリールカップリング反応はカップリング位置に官能基を一つしか必要としない点、基質の調製が容易である点などで優れたビアリール骨格の構築法である。申請者は (-)-steganone をターゲットとし、Pd 反応剤による分子内アリール-アリールカップリング反応を鍵反応として、その軸不斉ビアリール部位の構築を試みた。また本反応の有用性を確認するため他の基質への応用も検討した。

Steganone 中のビアリール部位の構築を目的として、各種フェニルベンゾエート型エステルおよびベンジルベンゾエート型エステルについて種々条件下でカップリング反応を検討したところ、フェニルベンゾエート型エステルの Pd 反応剤によるカップリング反応によって目的の官能基を持つビアリールラクトン体が良好な収率で得られることがわかった。また軸不斉部位の不斉構築は、不斉還元剤によるビアリールラクトンの立体選択的開環反応により効率的に達成した。得られた軸不斉ビアリール化合物を既知化合物へ誘導することで、その絶対配置が *R* であると決定し、(-)-steganone の形式的な不斉全合成を達成した。

続いて本手法の有用性を確認するため、graphis lactones および高度に酸素官能基化された軸不斉ビアリール化合物の合成への適用を検討したところ、いずれも Pd 反応剤による分子内アリール-アリールカップリング反応を鍵反応としてその合成を効率的に達成し、また同時に本反応に関する様々な知見を得ることが出来た。