

| | |
|-----------|-------------------------------------|
| 氏 名 (本籍) | すぎ 杉 原 よし 儀 昭 |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (薬 学) |
| 学 位 記 番 号 | 薬 博 第 2 1 0 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 5 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 研究科専門課程 | 東北大学大学院薬学研究科 (博士課程) 製薬化学専攻 |
| 学位論文題目 | キラルヒドロキシアルケン合成素子の立体選択的 構築法の開発と活用 |

(主 査)

| | | |
|--------|-----------|----------|
| 論文審査委員 | 教授 高野 誠 一 | 教授 山中 宏 |
| | | 教授 野副 重男 |

論文内容要旨

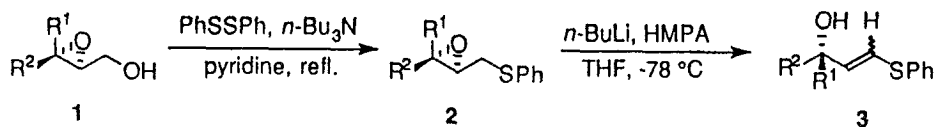
多様な変換に適応できる官能基を持つキラル合成素子は、その官能基の特性を利用してキラリティーを転位あるいは増殖させることが可能であり、そのため生理活性天然物など光学活性化合物のエナンチオ制御合成に有力な武器として幅広く活用されている。そのなかでもキラルヒドロキシアルケン単位は水酸基と不飽和結合という両官能基を足掛りに種々の変換が可能であり、合成素子として極めて広範な活用ができる。本研究はアルケン結合上にさらに機能性を備えた新規なキラルヒドロキシ合成素子の開発とそれらの実際の活用をはかることを目的とするものである。

1. 脱離の開環反応を用いたキラルヒドロキシ-1-アルケン合成素子の開発¹⁾

1位にヘテロ原子を持つアルケン単位は様々な官能基への変換が可能であるため広く合成反応に活用することができる。この単位にキラルな要素とより多様な変換を可能にする水酸基を導入するために、Jones らの素反応²⁾を基礎として高野ら³⁾が開発したクロロメチル基を持つエポキシ環基質の二重脱離反応を経るキラルヒドロキシアセチレン誘導体の合成法に着目した³⁾。アセチレン結合の必然的な形成をもたらす塩素原子を、より脱離能が低く、かつ隣接炭素上にカルバニオンを形成することが可能な硫黄や酸素原子に置き換えて脱離の開環反応を検討した。その結果、オレフィン結合の段階で反応を止めることが可能となり機能性の高いキラルヒドロキシアルケン単位を構築することができた。

1.1 キラルヒドロキシアルケニルフェニルスルフィド誘導体の合成：

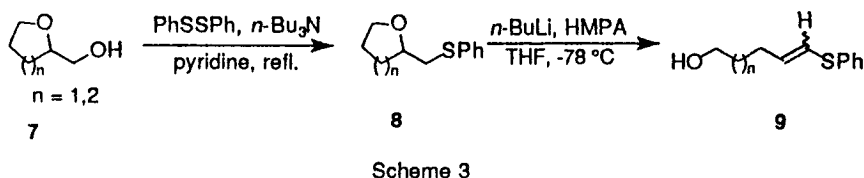
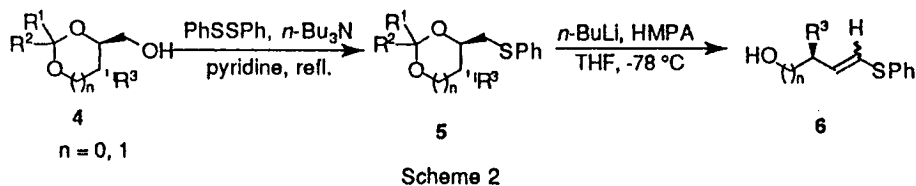
まずフェニルチオメチル基を持つ環状エーテル基質について脱離の開環反応を検討した。エポキシアルコール体 (1) をピリジン中二硫化ジフェニルとトリ-*n*-ブチルホスフィンと処理し好収率で対応するエポキシスルフィド (2) を得た。このスルフィド体 (2) に THF 中 -78°C で 1.5 当量の *n*-ブチルリチウムを反応させたところ、二重脱離をもたらすことなく脱離の開環反応が起こり 3-ヒドロキシ-1-アルケニルスルフィド体 (3) を好収率で得ることができた (Scheme 1)。



Scheme 1

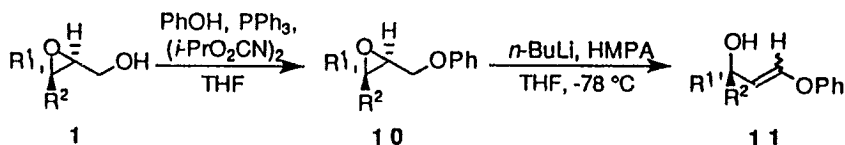
この際、*trans*-エポキシスルフィド体からは *E/Z* の混合物が形成されたが、*cis*-ジ置換、2,3,3-トリ置換、そして 2,2,3,3-テトラ置換エポキシスルフィド体を用いた場合にはいずれも立体特異的に反応が進行し *E*-配置を持つアルケニルスルフィド体が優先的に生成することを見いだした。五

ないし六員性エーテル基質についても脱離的開環反応は進行し、3-, 4-, 5-, あるいは6-位に水酸基を持つヒドロキシアルケニルスルフィドを構築する手法も確立することができた (Scheme 2, 3).



1.2 キラルヒドロキシアルケニルフェニルエーテル誘導体の合成:

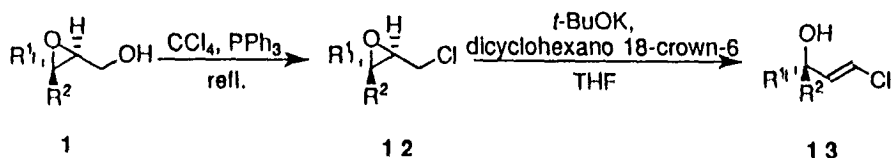
つぎにフェノキシメチル基を持つ基質について検討した。エポキシアルコール体 (1) の光延反応で得たフェニルエーテル体 (10) をヘキサメチルホスホリクトリアミド (以下 HMPA と略す) 存在下, 過剰の*n*-ブチルリチウムで処理したところ反応はすみやかに進行し, 3-ヒドロキシ-1-アルケニルフェニルエーテル (11) を得ることができた (Scheme 4). *trans*-ジ置換エポキ



シエーテル体ではエポキシスルフィド体の時と同様, *E/Z*の混合物が形成されたが, *cis*-ジ置換, 2,2,3-トリ置換, そして2,2,3,3-テトラ置換エポキシエーテル体では特異的に*E*-配置を持つ開環体のみが形成された。

1.3 キラルヒドロキシアルケニルクロリド誘導体の合成

硫黄および酸素原子の関与するエポキシ体の脱離的開環反応が3-ヒドロキシヘテロ原子置換アルケン単位を合成するのに有効な方法であることがわかったので, 本法を3-ヒドロキシ-1-アルケン合成の反応基質であるクロロメチル基を持つエポキシ体 (12) に適用した (Scheme 5). 様々な検討の結果, クラウンエーテル存在下カリウム*t*-ブトキシドを用いると二重脱離反応を全く伴うことなく反応はきれいに停止し, *E*-配置を持つアルケニルクロリド体 (13) のみを単一の開環成績体として立体選択的に得ることができた。



Scheme 5

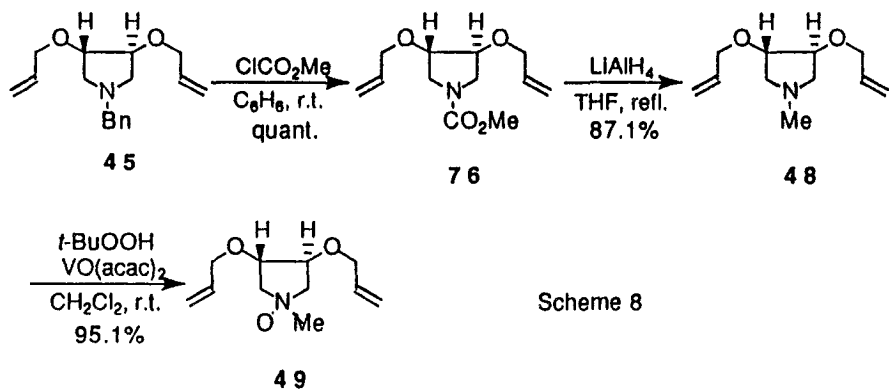
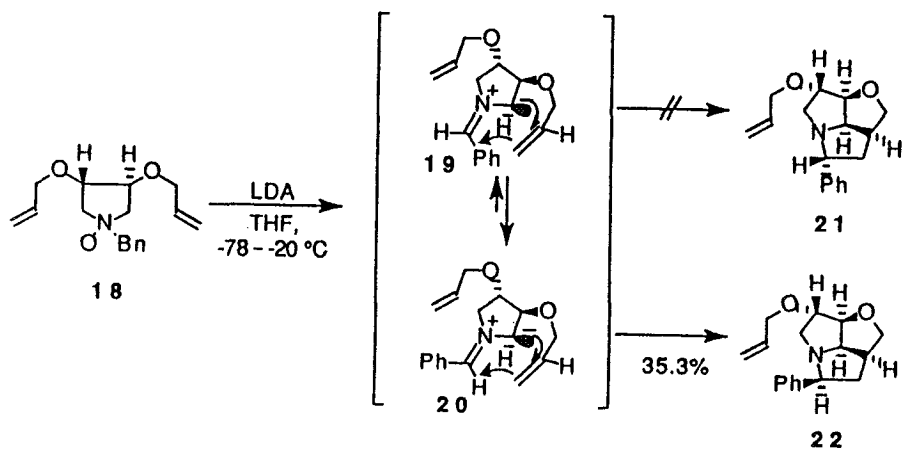
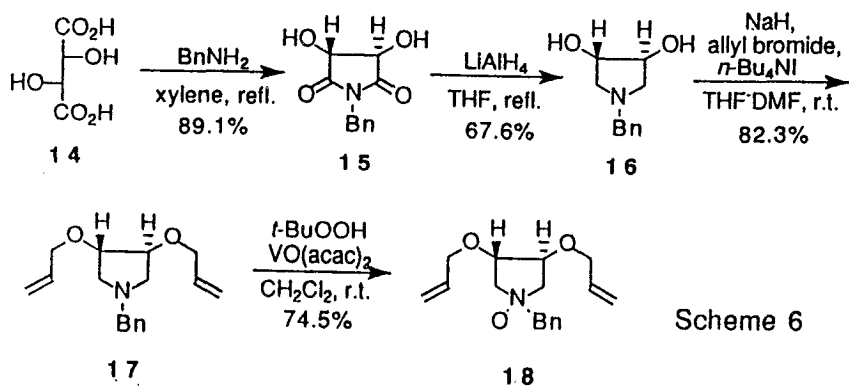
2. アミノオキシドの脱離反応を経る分子内1,3-双極環化付加反応⁴⁾

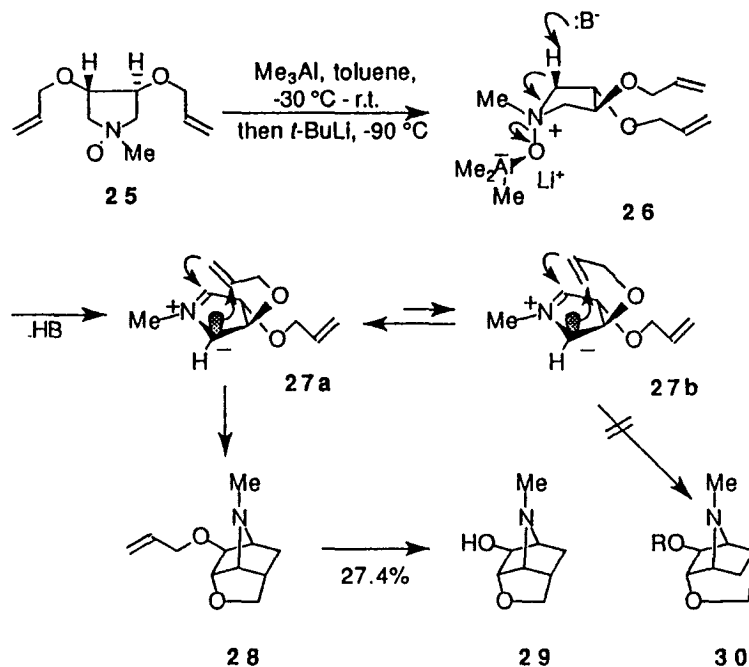
硫黄，酸素，そして塩素原子が結合した炭素上でのカルバニオン形成とそれにつづく脱離的開環反応が容易に起こることがわかったので，これに関連してN-オキシドの窒素原子の隣接炭素上のカルバニオンの形成とそれにつづく酸素原子の脱離反応に着目した．先に Barton らは3級アミンN-オキシドと強塩基との反応で窒素の α -炭素上にカルバニオンが形成し求電子試剤で捕捉できることを見だし⁵⁾，さらに Roussi らは求電子試剤が存在しない場合にはこのカルバニオンが反応条件下に酸素原子の脱離を伴いアゾメチンイリドを形成し，これが求双極試剤で捕捉されピロリジン骨格が形成することを見だしている⁶⁾．この反応は分子内で行われた例がなく，また立体選択性にも欠けていることから，発生させたアゾメチンイリドを分子内で捕捉してピロリジン環をレギオならびに立体制御下に構築することを検討し，興味ある結果を得ることができた．

まずL-酒石酸(14)とベンジルアミンとの反応でイミド体(15)へ変換した後，水素化アルミニウムリチウム(以下LAHと略す)で還元しジヒドロキシピロリジン体(16)に導いた．これをO-アリル化しC₂-対称性を持つジアリルエーテル体(17)を得た．(17)の窒素原子を選択的に酸化しアミノオキシド体(18)とし，これを低温下テトラヒドロフラン(以下THFと略す)中3.5当量のリチウムジイソプロピルアミド(以下LDAと略す)で処理したところ分子内反応が進行し単一のエピマーとして三環アミン体(22)を得ることができた(Scheme 6, 7)．この反応における立体特異性の発現は，アミノオキシド体(18)からLDAにより二種のアゾメチンイリドの平衡混合物(19)と(20)が形成され，より立体的干渉の少ない(20)でのみ環化付加反応が起こるためにもたらされたと考えられる．

一方，ジアリルエーテル体(17)をカルバマート体(23)とした後に，LAH還元，つづいて酸化反応に付しアミノオキシド体(25)を得た．本化合物は塩基処理のみで分子内環化反応をおこさなかったが，トリメチルアルミニウムを加えた後にt-ブチルリチウムで処理する反応が起こり付加体(29)を得ることができた(Scheme 7)．まずアミノオキシド体(25)とトリメチルアルミニウムが錯体(26)を形成し，ついで塩基によって窒素原子の α -位炭素上のアキシャル水素が引き抜かれアゾメチンイリド体(27a)と(27b)の平衡混合物となり，立体反発のより少

ない (27a) のみが分子内環化反応を起こし (29) になると考えられる。この間アリルエーテル結合の開裂を伴った。





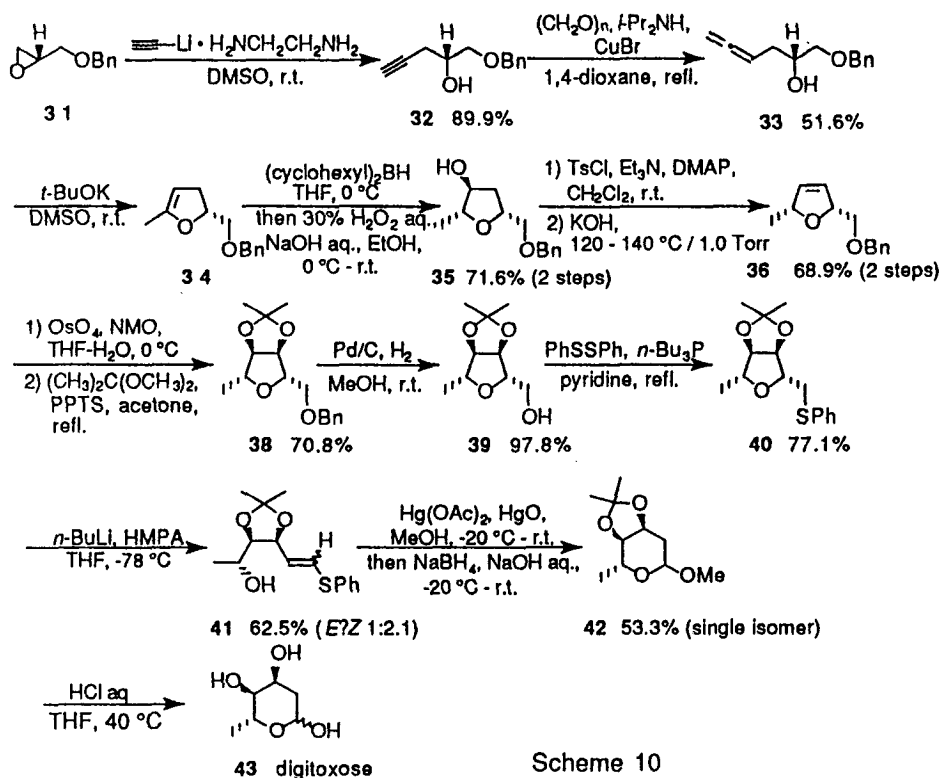
3. 脱離的開環反応を利用したジギトキソースならびにコンパクトラクTONの合成

先に述べた環状エーテル基質の脱離的開環反応を活用することを目的にして、(*S*)-ベンジルグリシドール (31) を出発物質とするジギトキソース (43) ならびにコンパクトラクTON (51) のエナンチオ制御合成を確立した。

3.1 ジギトキソースのエナンチオ制御合成：

(*S*)-ベンジルグリシドール (31) より得られるアセチレンアルコール体 (32) を沸騰 1,4-ジオキササン中パラホルムアルデヒド、ジイソプロピルアミン、臭化銅 (II) を反応させアレンアルコール体 (33) を得た。ついで (33) をジメチルスルホキシド (以下 DMSO と略す) 中 2 当量のカリウム*t*-ブトキシドで処理し 2,3-ジヒドロフラン体 (34) とした。これを精製することなくジシクロヘキシルボランと反応させ、既存の立体化学を生成物に反映させ高ジアステレオ選択的にアルコール体 (35) を得た。トシル化後に減圧下水酸化ナトリウムで処理すると位置選択的な脱離が進行し 2,5-ジヒドロフラン体 (36) を得ることができた。四酸化オスmium存在下*N*-メチルホルリン*N*-オキシド (以下 NMO と略す) を用いて酸化すると分離困難なジオール体 (37) のジアステレオマー混合物を生成するが、アセトニド化した後に分離することができ単一の成績体 (38) を好収率で得ることができた。脱ベンジル化後、畑反応に付しスルフィド体 (40) とし、これを HMPA 共存下 *n*-ブチルリチウムで処理し脱離的開環反応を行い 5-ヒドロキシ-1-アルケニルスルフィド体 (41) を得ることができた。アルケニルスルフィド体 (41) は水銀触媒下のメタ

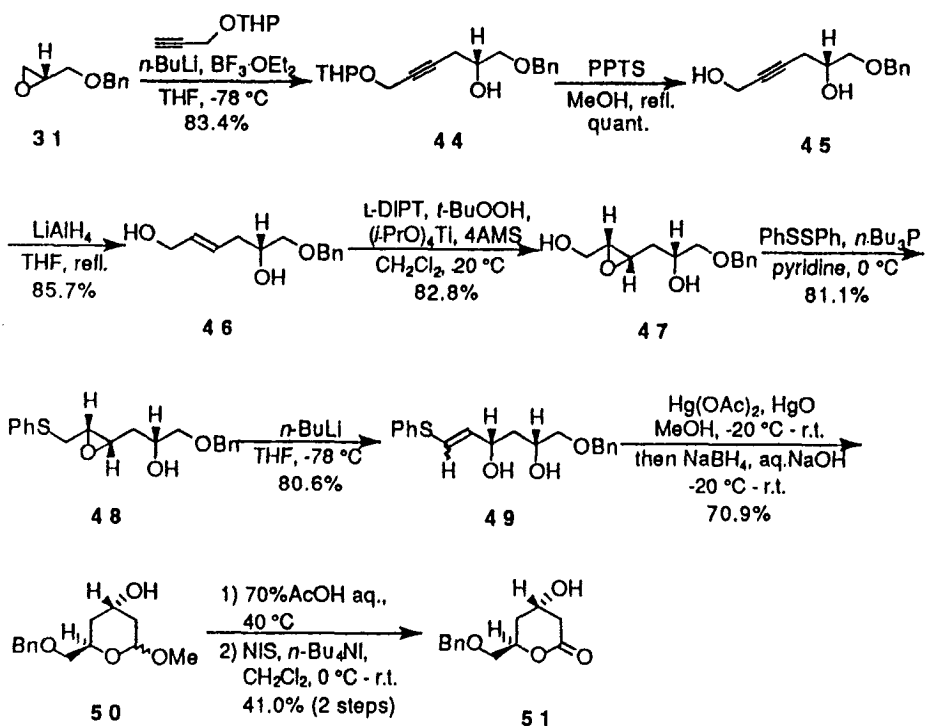
ノリシス反応に付しアセタール体 (42) とし、最後に希塩酸中加水分解し目的とするジギトキソース (43) を得ることができた (Scheme 10).



Scheme 10

3.2 コンパクトンラクトンのエナンチオ制御合成：

つぎにコンパクトンラクトンの合成を検討した。(31) に対してルイス酸存在下にプロパルギルアルコール単位を導入し付加体 (44) を得た。これを脱保護した後に LAH 還元し *trans*-アリアルアルコール体 (46) に変換した。ついで *trans*-アリアルアルコール体 (46) を化学量論量の酒石酸エステルを用いた香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応に付し高ジアステレオ選択的に単一のエポキシアルコール体 (47) を得た。エポキシアルコール体 (47) を畑反応に付し、得られたエポキシスルフィド体 (48) を *n*-ブチルリチウムで処理し脱離的開環反応を行い 5-ヒドロキシ-1-アルケニルスルフィド体 (49) を得ることができた。先と同様水銀触媒下のメタノリシス反応を適用しアノマー混合物としてメチルアセタール体 (50) を得た。これをラクトールへ変換した後、ラクトール部のみを選択的に酸化しコンパクトンラクトン (51) を得ることができた (Scheme 11).



Scheme 11

- 1) a) S. Takano, Y. Sugihara, K. Ogasawara, *Synlett*, **1992**, 668 ; b) S. Takano, Y. Sugihara, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 845 (1993).
- 2) a) E. R. H. Jones, G. Eglinton, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2873 ; b) E. R. H. Jones, G. Eglinton, M. C. Whiting, *Org. Synth.*, Coll. Vol.4, 755 (1963).
- 3) S. Takano, K. Samizu, T. Sugihara, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1344.
- 4) S. Takano, Y. Sugihara, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **34**, 1519 (1992).
- 5) D. H. R. Barton, R. Beugelmans, N. R. Young, *Nouv. J. Chim.*, **2**, 363 (1977).
- 6) R. Beugelmans, G. Negron, G. Roussi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 31.

審査結果の要旨

本研究は、ヘテロ原子隣接位におけるカルバニオンの発生とそれにつづく酸素原子の脱離を利用して、4グループ46種に上るキラルヒドメキシアルケン誘導体の効率的合成法を確立し、その機能性を示すといったんとして2種のキラル化合物 D-digitoxose ならびに (4*S*, 6*R*) benzyloxymethyl-4-hydroxytetrahydro-2-pyrone のエナンチオ制御合成を達成したものである。

まず、 α -位炭素上にカルバニオンを発生させることのできる電気陰性のヘテロ原子としてそれぞれ硫黄、酸素あるいは塩素原子が結合した (4*R*, 6*S*, 7*R*)-1-benzyloxy-6,7-epoxy-4-methyl-8-phenylthiooctane, (1*R*, 2*R*)-1,2-epoxy-1-phenyl-3-phenylthio-propane を含むエポキシスルフィド誘導体18種, (2*R*^{*}, 3*S*^{*})-2,3-epoxy-1-phenoxyoctane, (2*R*, 3*R*, 7*R*, 11*R*)-2,3-epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-1-phenoxyhexa-decane を含むエポキシエーテル誘導体9種, ならびに (2*R*, 3*S*)-4-benzyl-oxy-1-hloro-2,3-epoxybutane, (2*R*, 3*R*, 7*R*, 11*R*)-1-chloro-2,3-epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-hexadecane を含むエポキシクロリド誘導体9種をそれぞれ強塩基とヘキサメチルホスホリクトリアミド, ジシクロヘキサノ18-クラウン-6等の補助因子の存在下に反応させ、基質が光学活性体の場合、いずれも高い光学純度でキラル3-ヒドロキシ-1-アルケニルフェニルスルフィド誘導体, キラル3-ヒドロキシ-1-アルケニルフェニルエーテル誘導体, ならびにキラル3-ヒドロキシ-1-アルケニルクロリド誘導体へ変換する手法を確立した。この間、*E*-配置体を特異的に形成させ得る要素についても解明した。またこの脱離的開環反応を五および六員環エーテル誘導体にも適用し、アリル, ホモアリル, ビスホモアリルおよびトリスホモアリル位にそれぞれ水酸基を持つヒドロキシアルケニルスルフィド誘導体の合成法を確立した。

次に*N*-オキシド窒素原子の α -位の炭素上にカルバニオンを発生させ、ついで酸素原子を脱離させて、アゾメチンイリド1,3-双極単位を形成後、これを分子内の求双極子剤で捕捉する手法を開発した。すなわち、L-酒石酸から導いたキラルアミン*N*-オキシドを用い、エナンチオ, レギオ, ならびに立体選択的に分子内環化付加反応が起こることを明かにし、最初の分子内 Roussi 反応の例を示した。

また本研究中で開発した脱離的開環反応の適用性を示す一端として、強心配糖体 digitoxin の構成糖 D-digitoxose ならびに抗コレステロール抑制剤 compactin, mevinolin の活性発現要素である (4*S*, 6*R*)-6-benzyloxymethyl-4-hydroxytetrahydro-2-pyrone のエナンチオ制御合成を達成した。

以上、本研究によって開発したヒドロキシアルケン単位の立体選択的構築法は汎用性が高く、本研究において示された適用例のみならず広範囲にわたる応用が可能である。よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として合格と認める。