

氏名(本籍) 杉原 多公通  
学位の種類 薬学博士  
学位記番号 薬博第 199 号  
学位授与年月日 平成 3 年 3 月 28 日  
学位授与の要件 学位規則第 5 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 3-ヒドロキシ-1-アルキン素子の効率  
的合成とその有効活用

(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

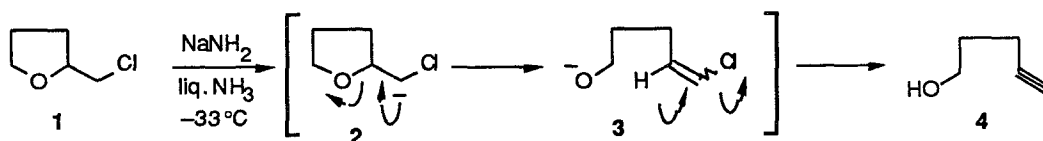
# 論文内容要旨

キラルな3-ヒドロキシ-1-アルキン単位は極めて高い潜在的機能性を持つ構造単位である。すなわちアセチレンの持つ求核性やカルボニル等価性さらに*E/Z*-オレフィン等価性などの化学的特性に、キラル水酸基中心という立体化学的特性が加わるため、キラリティーを多様に伝達することが可能となり、この単位を持つ化合物はキラル合成素子として極めて高い適用性を持つこととなる。それゆえこのような高い機能性を有するキラルな2級および3級の3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体の効率的な合成法の確立と、これらの単位を持つ機能性を引き出す手法の確立は重要な意義を持つ。このような観点から2級または3級キラル水酸基中心を持つ3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体の効率的な合成法を検討し、さらにこれらの基質の持つ機能性を単純基質から始まりビタミンEを頂点とする天然物のエナンチオ制御合成に適用することによって引き出すことを検討した。

## 1) キラルな3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体の合成

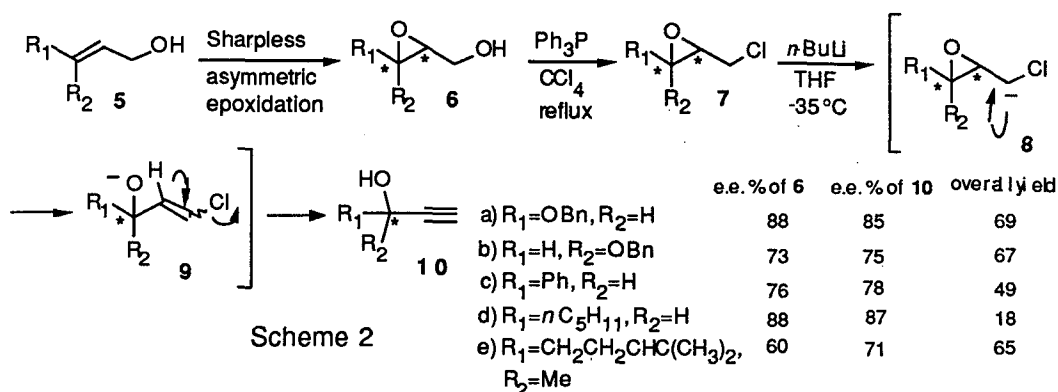
### 1-1) Sharpless 不斉エポキシ化反応を用いる3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体の合成

クロロメチルテトラヒドロフラン (1) を液体アンモニア中ナトリウムアミドによって一段階で末端アセチレンアルコール (4) に変換する Jones ら<sup>1)</sup>の反応は、 $\alpha$ -クロロカルバニオン (2) の形成と続く二重脱離反応を経て進行するものと考えられる (Scheme 1)。



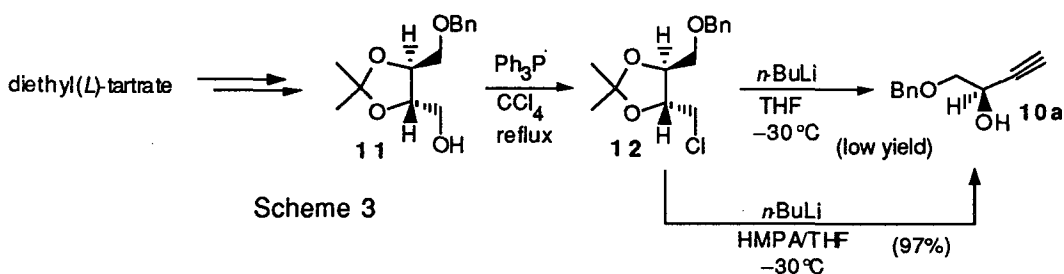
Scheme 1

構造的にエーテル環の大きさは関係しないと推察されたので最小の環状エーテルであるエポキシド基質 (7) に対し本反応を適用し3-ヒドロキシ-1-アルキン単位を一挙に合成することを検討した (Scheme 2)。そこでまずアリルアルコール体 (5) から触媒量の酒石酸エステルを用いる Sharpless 反応<sup>2)</sup>によって一連のキラルなエポキシアルコール体 (6) を得、さらに中性条件下基質となるクロロエポキシド体 (7) に誘導した。ついで THF 中 3 当量の *n*-BuLi と  $-35^{\circ}\text{C}$  で処理したところ、いずれも好収率で対応するキラルな3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体 (10) が得られることを見出した<sup>3)</sup>。この間 Sharpless 反応により導入されたキラリティーは実質的に保存されていることが確認された。



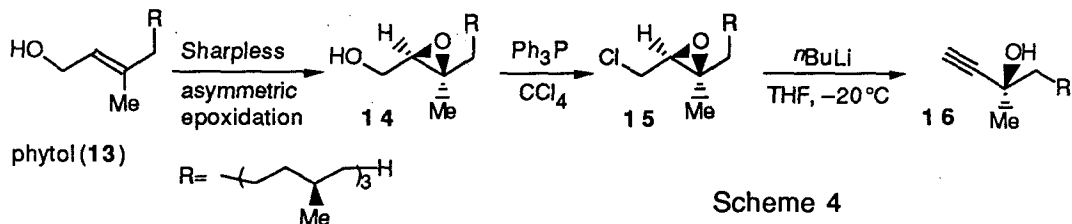
### 1-2) 酒石酸エステルを基質とする3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体の合成

Sharpless 法では光学的に純粋な成績体を得ることはできない。そこで光学的に純粋に得られるクロロアセトニド基質 (12) に対して簡便な *n*-BuLi 法を適用した。既知の手法<sup>4)</sup>に準じて得たクロロアセトニド体 (12) をまず、THF 中-30°C で 7 当量の *n*-BuLi と処理したところアセチレン体 (10a) は一部形成されるもののビニルクロリド中間体で反応が止まった (Scheme 3)。そこで反応系内に HMPA を共存させたところ完全に反応が進行し、2 級水酸基を有する光学的に純粋な 3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体を得ることができた<sup>5)</sup>。本手法を適用し酒石酸からプロスタグランジン類の重要合成中間体 (*S*)-1-octyn-3-ol を光学的に純粋に得る効率的手法を確立した<sup>6)</sup>。



### 1-3) 3級水酸基を有するキラルな3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体の合成

天然から大量に得られるジテルペン phytol (13) を化学量論量の酒石酸エステルの存在下 Sharpless 反応に付し光学的に純粋なエポキシド体 (14) を得た。これをクロロ体 (15) へ変換後 *n*-BuLi で処理したところ 3 級水酸基をもつアセチレン体 (16) を得ることができた<sup>7)</sup> (Scheme 4)。これにより従来法では構築が困難であった 3 級水酸基を有するキラルな 3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体の合成法を確立した。

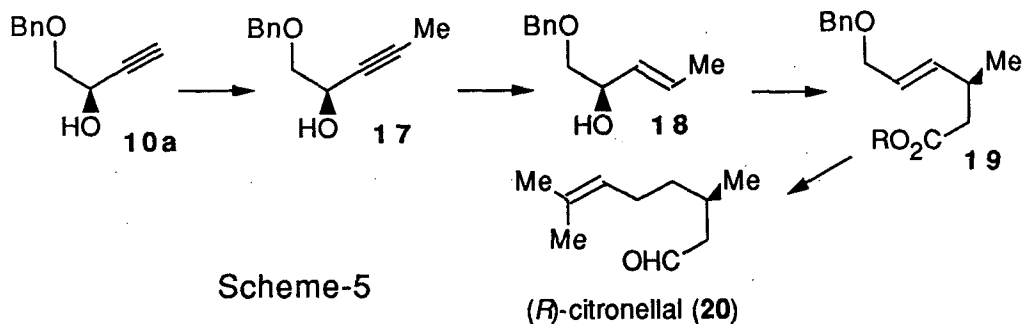


## 2) Phytol のエナンチオ制御合成

確立した手法の適用性と得られる3-ヒドロキシ-1-アルキン単位の機能性を引き出すため、最小のキラルな3-ヒドロキシ-1-アルキン単位 (*R*)-1-benzyloxy-3-butyn-2-ol(10a) からモノテルペン (*R*)-citronellal(20), セスキテルペン hexahydrofarnesol(24), ジテルペン phytol(13) を順次経路してビタミン E (34) に到るエナンチオ制御合成を検討した。

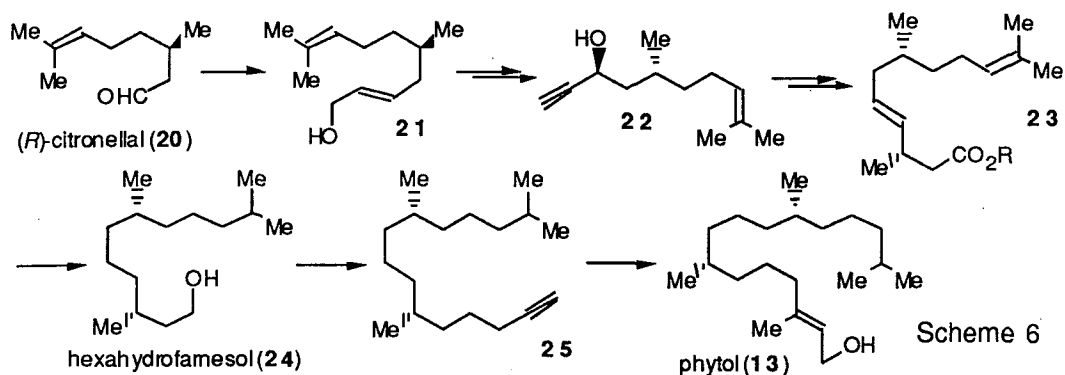
### 2-1) (*R*)-Citronellal のエナンチオ制御合成

まず最小のアセチレン単位 (10a) から末端部のメチル化を経てアリルアルコール体 (18) を得、Johnson-Claisen 転位反応<sup>9)</sup>により立体選択的に不飽和エステル体 (19) を得た (Scheme 5)。さらに脱保護, 酸化, Wittig 反応, 還元を経てモノテルペン (*R*)-citronellal(20) に誘導した。



### 2-2) (*R*)-Citronellal から Hexahydrofarnesol を経る Phytol のエナンチオ制御合成

ついで (*R*)-Citronellal(20) をアリルアルコール体 (21) とし、これに確立した3-ヒドロキシ-1-アルキン形成反応を適用しアセチレン体 (22) 得た (Scheme 6)。さらに (*R*)-citronellal(20) の合成に用いたエナンチオ制御下の炭素鎖伸長法を適用し不飽和エステル体 (23) を得、水素化を経てセスキテルペン単位 hexahydrofarnesol(24) に誘導した。さらにアセチレン体 (25) とした後、メチル基とヒドロキシメチル基の立体選択的な導入を行ない phytol(13) を合成した。

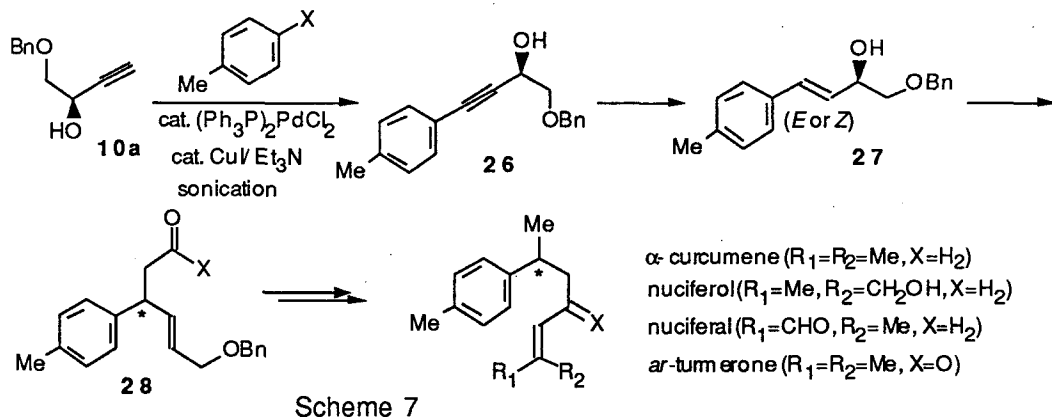


### 3) キラル3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体をカップリング反応基質とする天然物の合成

最小のアセチレン単位から (*R*)-citronellal(20), hexahydrofarnesol(24), および phytol(13) を経てアセチレン体 (16) に到達し得たので, これをビタミン E (34) へ組み込むことを前提として芳香環とのクロスカップリング反応を検討した。

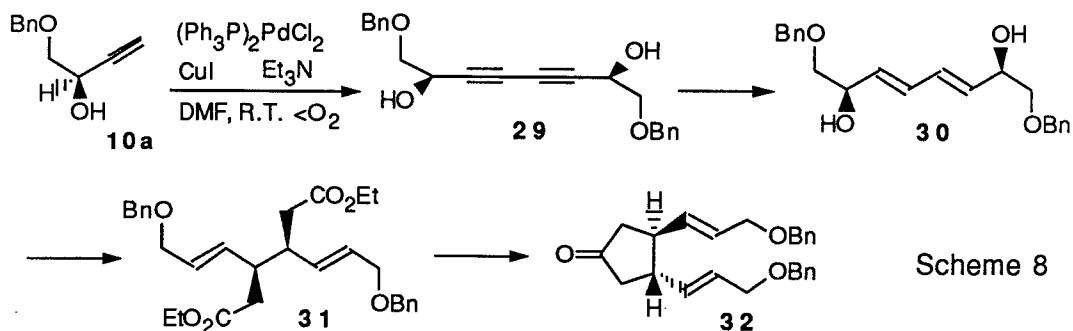
#### 3-1) 芳香族 bisabolane sesquiterpene 類のエナンチオダイバージェント合成

ビタミン E (34) の合成に先立ちクロスカップリング反応の至適条件を探る目的で, 芳香族 bisabolane sesquiterpene 類のエナンチオダイバージェント合成を検討した。その結果, パラジウムおよび銅触媒存在下トリエチルアミン中で超音波照射下にアセチレン体 (10a) と *p*-ヨードトルエンとのカップリング反応が進行し好収率でクロスカップリング成績体 (26) をあたえることを見出した<sup>9)</sup> (Scheme 7)。これより *E* および *Z*-アリアルアルコール体 (27) に変換後, 各々二種の Claisen 型転位反応の適用を経て四種の芳香族 bisabolane sesquiterpenes の両対掌体に到る合成手法を確立した。



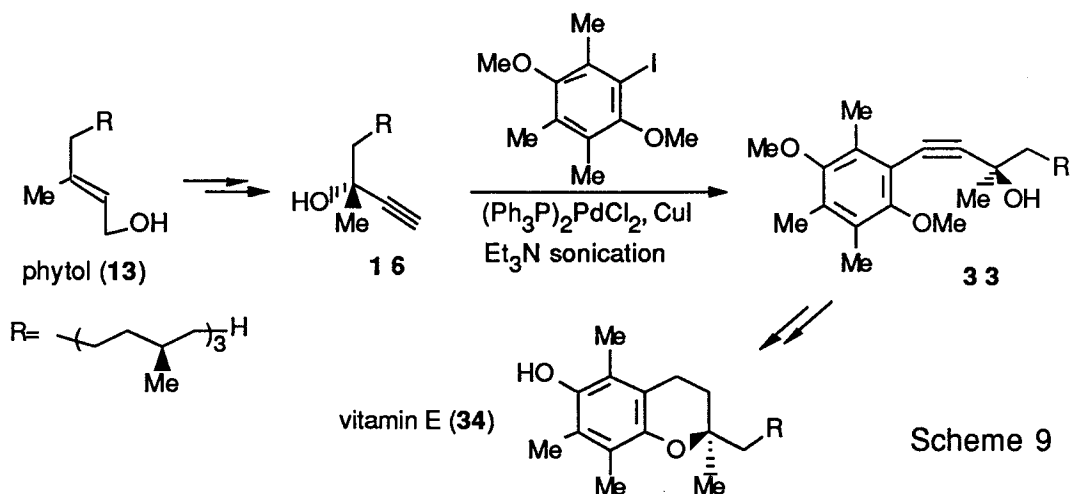
### 3-2) C<sub>2</sub>-対称性にもとづく高機能性シクロペンタノイド合成素子の効率的合成

カップリング反応の条件検討の際に得た C<sub>2</sub>-対称性を有するジインジオール体 (29) の持つ高い機能性に着目し、これによりシクロペンタノイド天然物の合成の基質として活用し得るシクロペンタノン誘導体の合成を検討した。すなわちアセチレン体 (10a) が酸素気流下でパラジウムおよび銅触媒によって好収率でジインジオール体 (29) となることを見出し、これにより部分還元、ジアステレオ選択的 Johnson-Claisen 転位反応<sup>6)</sup>、さらに Dieckmann 縮合を経てキラルなシクロペンタノン合成素子 (32) を得た<sup>5)</sup> (Scheme 8)。



### 3-3) クロスカップリング反応を適用するビタミンEのエナンチオ制御合成

見出した至適条件下 phytol (13) から構築したアセチレン体 (16) をヨウ化ベンゼン誘導体とクロスカップリングさせ好収率でフェニルアセチレン誘導体 (33) を得ることができた。これより4工程で困難なくビタミンE (34) に誘導することができた<sup>7)</sup>。



## ま と め

キラルな3-ヒドロキシ-1-アルキン誘導体の二種の効率的構築法を開発した。さらにこの手法の適用性とこれによって得られる構造単位の持つ化学的および立体化学的な機能性を、単純基質から順次ビタミンE(34)に到る立体制御下の合成によって示すことができた。

## 参考文献：

- 1) G. Eglinton, E. R. H. Jones, and M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2873.
- 2) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5756.
- 3) S. Takano, K. Samizu, T. Sugihara, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1344.
- 4) J. Y. Yadav, M. C. Chander, and B. V. Joshi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2737.
- 5) S. Takano, T. Sugihara, and K. Ogasawara, *Synlett*, **1990**, 453.
- 6) S. Takano, T. Sugihara, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1721.
- 7) S. Takano, T. Sugihara, and K. Ogasawara, *Synlett*, **1990**, 451.
- 8) W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. Li, D. J. Faulkner, and M. R. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 741.
- 9) S. Takano, T. Sugihara, K. Samizu, M. Akiyama, and K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1989**, 1781.

## 審査結果の要旨

本研究は、まず高い機能性を有するキラルな3-ヒドロキシ-1-アルキン素子の二種の合成手法を確立し、さらにこれら素子の機能性を示す一端として、数種の天然物のエナンチオ制御合成を達成したものである。

まず3-ヒドロキシ-1-アルキン素子の合成法の第一はアキラルなアリルアルコール体より Sharpless 不斉エポキシ化反応を経てキラルなクロロエポキシド誘導体へと変換後、低温下テトラヒドロフラン中 $n$ -ブチルリチウムで処理するものである。本手法は2級あるいは3級水酸基を持つ3-ヒドロキシ-1-アルキン素子の両対掌体のいずれをも立体化学の制御下に生成することを可能とするものである。第二はキラルな酒石酸エステルより誘導したクロロアセトニド誘導体をヘキサメチルホスホリクトリアミド存在下テトラヒドロフラン中 $n$ -ブチルリチウムで低温下に処理するものである。この手法は2級水酸基を有する成績体の合成にのみ限定されるものの光学的に完全に純粋な成績体を得ることを可能とするものである。これら二種の3-ヒドロキシ-1-アルキン素子合成法の相補的な活用によって多様にわたるキラル分子のエナンチオ制御下での構築が可能となることを明らかにした。

次に本手法の適用性と本手法によって得られる3-ヒドロキシ-1-アルキン素子の機能性を示す合成化学的活用的一端として、(*E*)-4-benzyloxy-2-buten-1-ol からキラルアセチレンアルコール形成反応を三度繰り返し適用することを鍵とし、順次モノテルペン単位 (*R*)-citronellal, セスキテルペン単位 hexahydrofarnesol, およびジテルペン単位 phytol を経る直線的なビタミンEの合成を達成した。

さらに得られたキラル3-ヒドロキシ-1-アルキン単位のカロスカップリング反応を含む芳香族 bisabolane sesquiterpene 類のエナンチオダイバージェントな合成を達成し、この間にアセチレン単位の酸素気流下でのホモカップリング反応を確立し、シクロペンタノイド天然物合成に有用と考えられる三置換シクロペンタン誘導体 (3*R*, 4*R*)-3,4-bis(3-benzyloxy-1-propenyl)cyclopentanone の合成に成功した。

以上、本研究により開発されたキラルな3-ヒドロキシ-1-アルキン素子の合成法は汎用性が高く、本研究において示された適用例のみならず今後広範囲にわたる応用が可能であり、薬学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。