

氏名(本籍)	ひろ 廣	や 谷	こう 功
学位の種類	薬	学	博士
学位記番号	薬博第	172	号
学位授与年月日	昭和63年	3月25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) 薬学専攻		
学位論文題目	ペリ環状反応によるテルペン及びテルペン アルカロイドの合成研究		

(主 査)
論文審査委員 教授 福本圭一郎 教授 高野誠一
教授 野副重男

論文内容要旨

ペリ環状反応は有用な種々のmethodologyが次々と開発されている有機合成化学のなかで現在においても高いポテンシャルを保持しており、本反応を効果的に用いた天然物合成も多数報告されている。合成化学的観点からペリ環状反応の利点を見てみると、複数の炭素-炭素結合が形成される可能性があるということ、反応のregio-及びstereochemistryが予測出来るということ、更に本反応を分子内反応とした場合には立体的な制約等により、適当な条件を設定すれば高選択性が期待出来ること等が挙げられる。著者は以上の様な理由から分子内ペリ環状反応に焦点を絞り、新しい型の分子内ペリ環状反応の開発と、本反応を単独にあるいは繰返して用いる事による天然物合成への応用を研究の基盤として検討を行った。

第一章 分子内Diels-Alder反応によるtricyclo[6.3.1.0^{1,6}]dodec-4-en-12-oneの立体選択的 合成とaconitine alkaloid ABEF環系の合成研究

Aconitine alkaloid ABEF環系化合物合成及び数種のterpenoid基本骨格合成の共通中間体になりうると考えられる6 α -H-tricyclo[6.3.1.0^{1,6}]dodec-4-en-12-oneはcarbonyl基の α 位にpentadienyl基を、 α' 位にdienophile基を持つcyclohexanoneの分子内Diels-Alder反応により得られると考えられる。そこでまずこのtriene合成を検討した。

Divinylcarbinol (1) とmethoxycyclohexene (2) を用いるClaisen転位反応によりpentadienylcyclohexanone (3) を合成し、これを常法によりformyl化後thioenol ether (4a,b) とし、更にsulfone (5a,b) へと導いた。またこの分子内Diels-Alder反応の反応性、立体選択性を比較するため、三種のenol ester (6a-c) も合成した。

次いでこれらtriene体 (5a,b,6a-c) を封管中熱反応に付し、期待した三環性ketoneをsulfoneの場合はC-6位に関する二種のdiastereomerの混合物として、enol esterの場合は精製せずに加水分解を行いalcoholをC-2位とC-6位に関する四種のdiastereomerの混合物として得ることが出来た。ここで得られた主成績体の構造、特に立体構造はスペクトル的に決定することが困難であったためsulfone (7b) のX線解析を行い、本反応の遷移状態の分子モデルから有利と予想されたcycloadductが優先的に得られたことが明らかとなった。また、alcohol (7c,d,8c,d) のC-2位及びC-6位の立体化学は¹H-NMRスペクトルにおいて構造の確立しているsulfone (7b, 8b) とのC-2位のカップリングパターンの比較及び双方から化学変換によりC-2位置換基を除去した化合物が完全に一致したことより決定した。更に本反応においては収率の点ではdienophileがvinyl sulfoneの場合が好結果を与え、enol esterの場合にはより高い立体選択性が見られた(Chart 1)。

三環性ketone (7a-d) はaconitine alkaloidのABF環系を既に備え持っており、E環構築に

は窒素原子を立体選択的に導入する必要がある。そこで選択的還元により得られたalcohol (9) に対して種々の S_N2 反応,あるいは S_N1 反応の条件を用いて窒素単位を導入し,化合物(10)へ導くことを検討したが,いずれも成功するには至らなかった (Chart 2)。

Chart 1

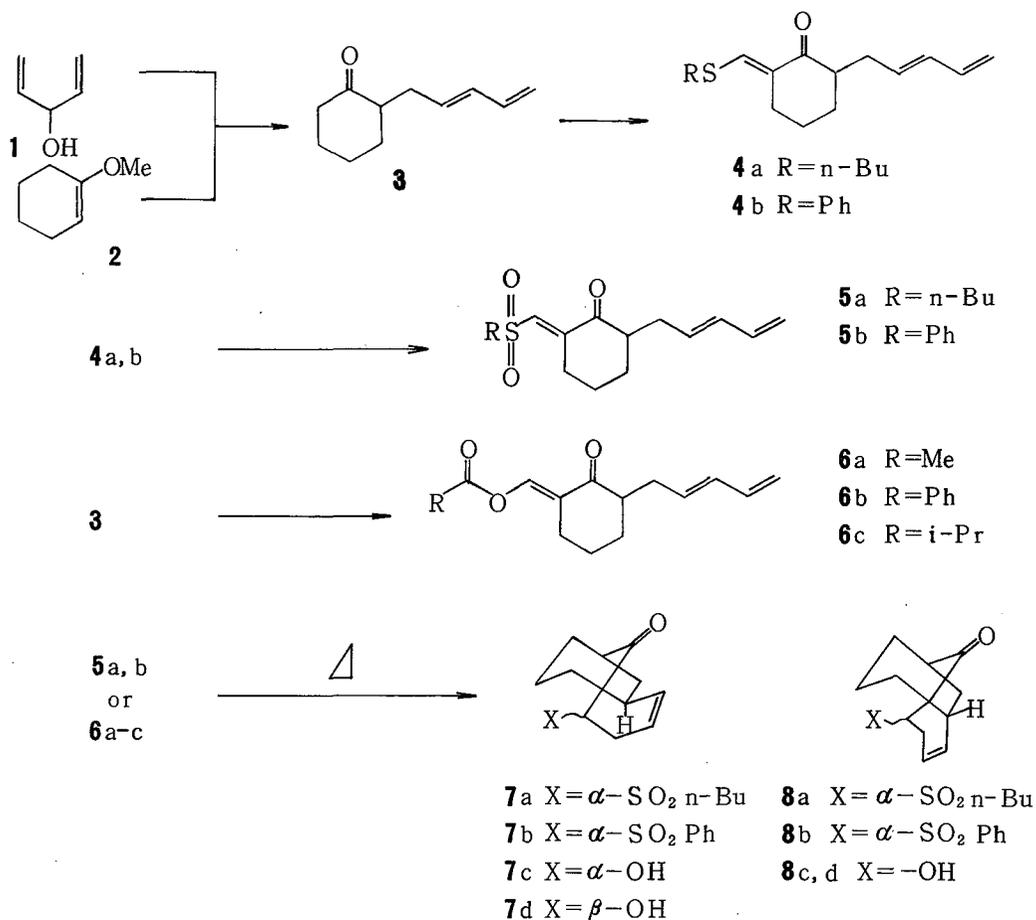
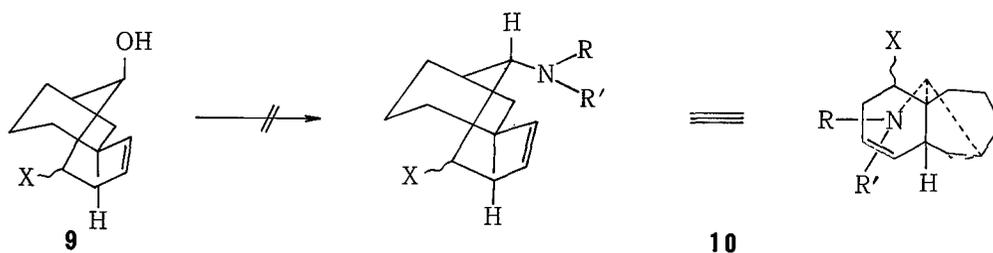


Chart 2



第二章 Tricyclo[6.3.1.0^{1,6}]dodec-4-en-12-oneを共通中間体とする四種のterpenoid基本骨格の合成

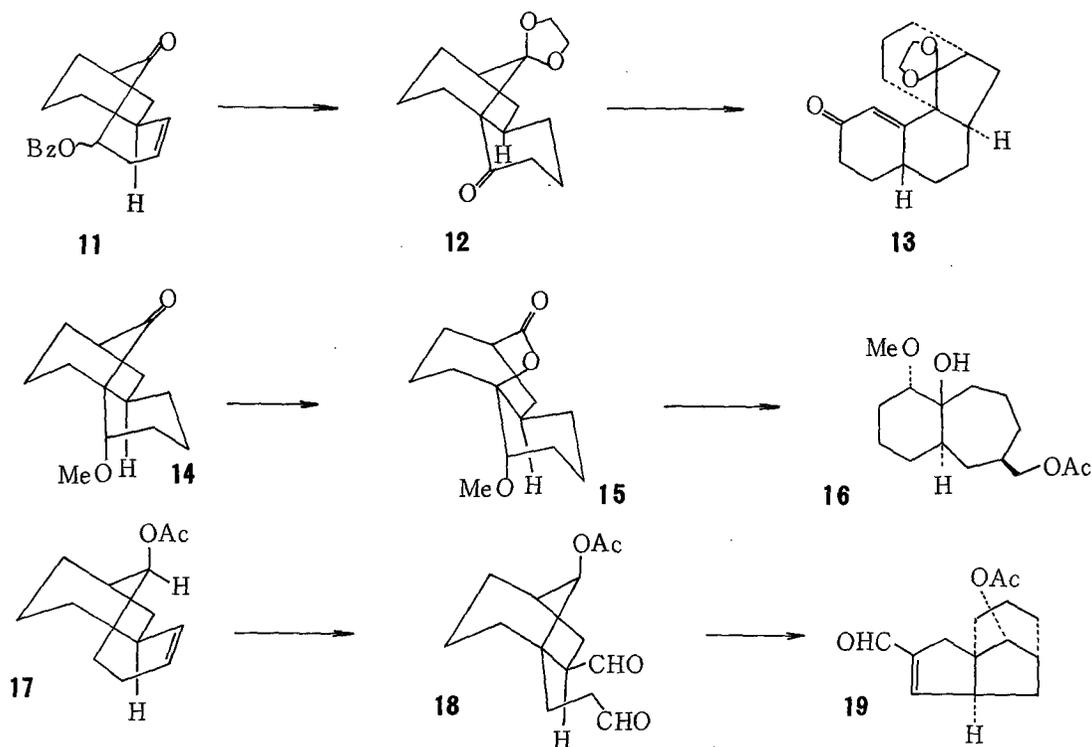
以上の様にして、種々のterpenoid基本骨格合成の中間体となると考えられる6 α H-tricyclo[6.3.1.0^{1,6}]dodec-4-en-12-oneの比較的効率の良い立体選択的合成法を確立することが出来たので、次にこれより種々のterpenoid骨格への誘導を検討した。

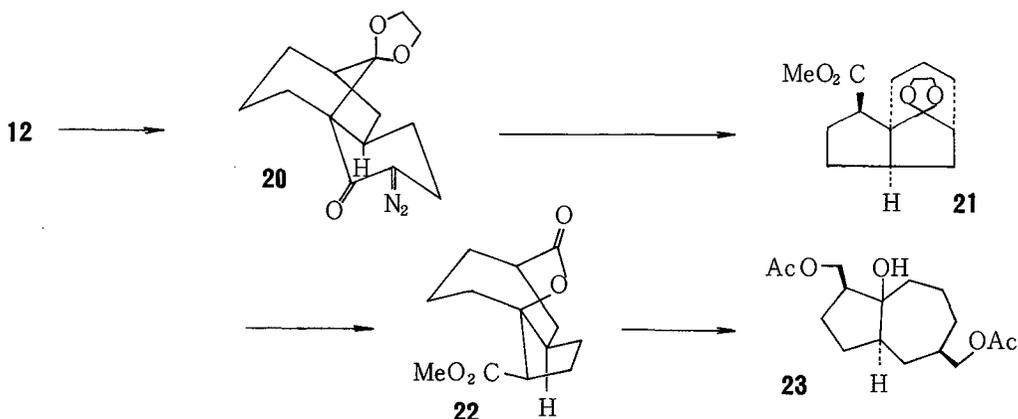
まず、cycloadduct (11) をketo ketal (12) へと導き、Robinson annulationを用いてstemodane骨格を持つenone (13) を合成した。

また、himachalane骨格(16)はketo ether (14) をMCPBAを用いてBaeyer-Villiger酸化に付しlactone (15) とした後、これを還元的に開裂して合成した。

更にcedrane骨格の合成はcycloadduct (17) の二重結合を酸化的に開裂して得られるdialdehyde (18) のaldol縮合により合成する方法 [(17) \rightarrow (18) \rightarrow (19)] とdiazoketone (20) の光によるWolff転位により環縮小を行う方法 [(12) \rightarrow (20) \rightarrow (21)] の二種により達成した。また、hydroazulene骨格(23)はhimachalane骨格合成の場合と同様にBaeyer-Villiger酸化を行って得られるlactone (22) を還元的に開裂して合成することが出来た (Chart 3)。

Chart 3





第三章 分子内iminium ene反応の開発とaconitine alkaloid AEF環系化合物の高選択的合成

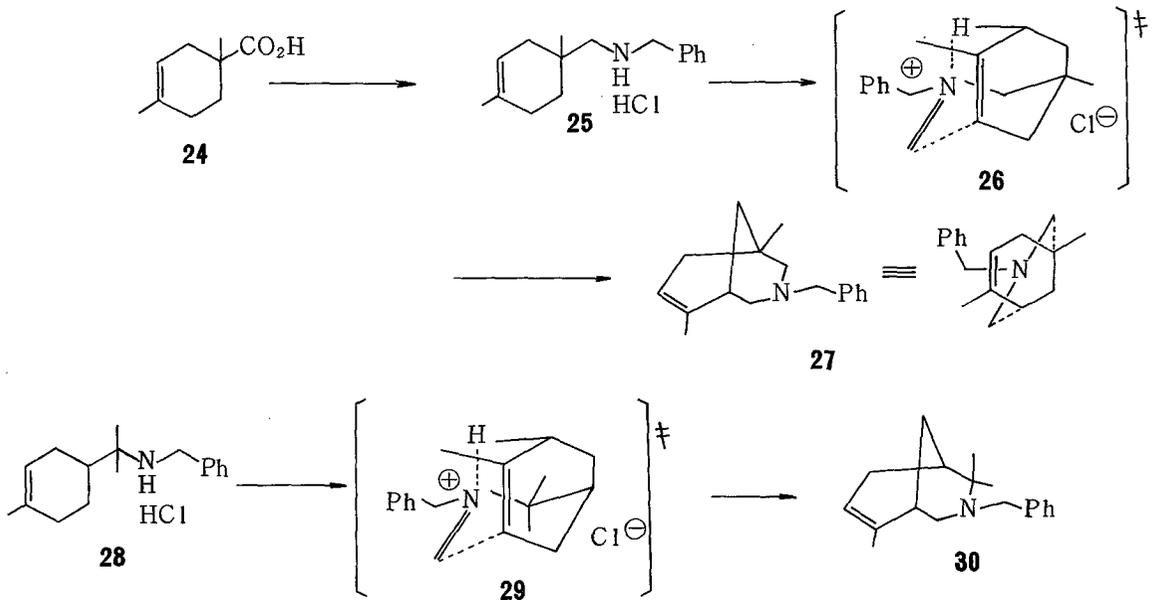
Aconitine alkaloid類の全合成においてはE環のpiperidine環の立体選択的な構築法がポイントの一つに成っている。そこでまず単純化したモデル化合物として7-azabicyclo[3.3.1]non-2-ene systemを選び、E環部の選択的構築法の開発を検討した。

文献記載の方法にて合成したcarboxylic acid (24) より3行程で容易に誘導されるamine塩酸塩(25)を封管中37%formalin, 酢酸を溶媒として150°Cにて加熱すると、閉環体(27)が単一の成績体として98%の収率で得られた。また、本化合物はformalinの代わりにmethylalを用いて酢酸-水(1:1)を溶媒として同様な条件で加熱しても98%の収率で得ることが出来た。また、立体的により障害のある二級amine塩酸塩(28)を先と同様に封管中formalin-酢酸中、あるいはmethylal存在下に酢酸-水(1:1)中150°Cに加熱しても前者の場合は定量的に後者の場合は93%の収率で環化体(30)が得られた。これらの反応の反応機構は、反応がほぼ定量的に、かつ完全に位置選択的に進行したこと及び反応の進行には高温(150°C)が必要なことよりiminium塩に対するolefinの分子内Mannich反応というよりは、(26, 29)のような極めて安定なazaadamantane型遷移状態を経る分子内iminium ene反応であると考えられる(Chart 4)。

続いて本反応の適用範囲の拡大を計る目的で種々のaldehydeあるいはketoneを基質とした反応を試みた。その結果、比較的単純なaldehydeあるいは芳香族aldehydeのみが閉環体を与え、著者が開発した分子内iminium ene反応には基質に関する制限があることが明らかとなった。また、よりflexibleな遷移状態をとることが可能なamine及び完全なazaadamantane型遷移状態をとれないamineについても本反応を適用させてみたが、いずれも閉環体を得ることは出来なかった。

そこで次に本反応を天然物合成に応用することを目的に、aconitine alkaloid AEF環系モデル化合物として三環性amine(35)を設定し、本化合物の合成を検討した。文献記載の手法に

Chart 4



より合成可能な triene (31) を分子内 Diels-Alder 反応に付し、単離することなく oxime 化を行い二種の oxime (32a,b) を得た。この様にして得られた cis-oxime (32a) を 3 行程で立体選択的に amine 塩酸塩 (33) へと導いた。次いで amine 塩酸塩 (33) を先と同様な条件で加熱すると、azaadamantane 型遷移状態 (34) を経て進行したと考えられる aconitine alkaloid AEF 環系を有する三環性 amine (35) が 97% の収率で単一成績体として得られた (Chart 5)。

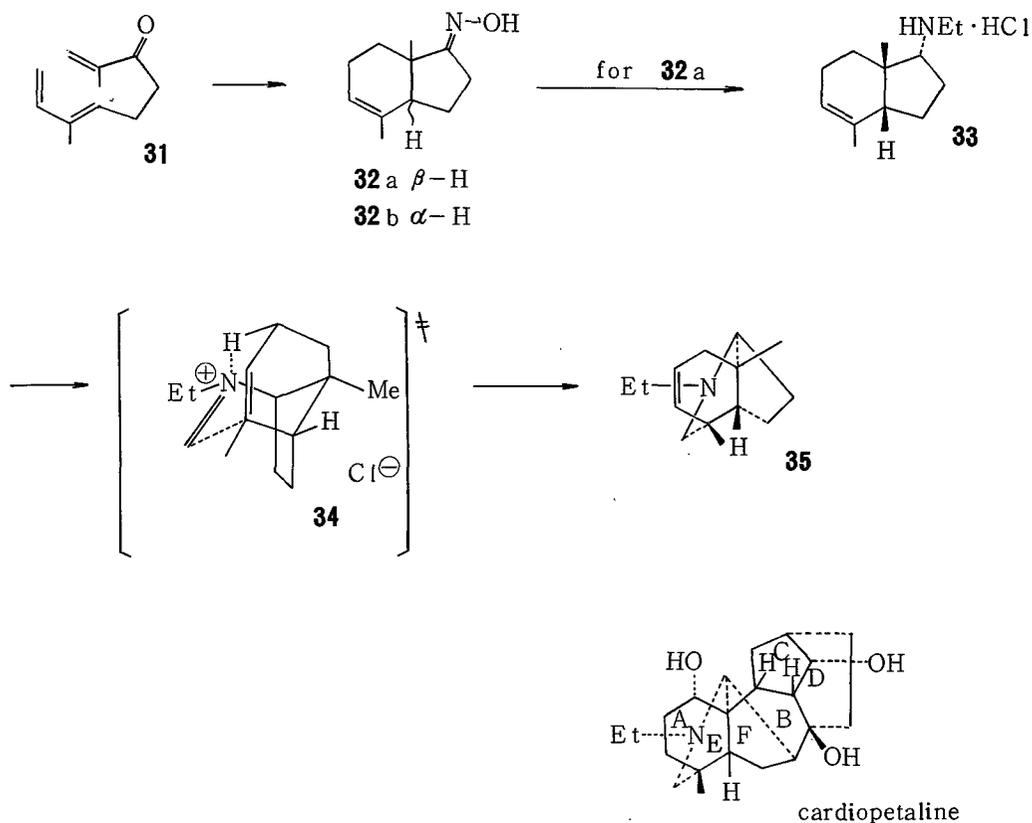
第四章 Benzocyclobutene の electrocyclic reaction と分子内 iminium ene 反応を用いる

(±)-atisine の合成研究

最近福本等は C-1 位に alkyl 基と alkenyl 基の両者が存在する benzocyclobutene の熱反応では electrocyclic reaction のみが進行することを明らかにしている。そこで著者はこの反応と分子内 iminium ene 反応を組合わせて用いることによる atisine の重要合成中間体である四環性 amine (44) の合成を検討した。

Enol carbonate (36) を o-dichlorobenzene 中 180°C に加熱すると期待通り electrocyclic reaction が進行し、dihydronaphthalene (37) が 94% の収率で得られた。次いで本化合物の二重結合部を酸化的に開裂することにより得られる keto ester (38) を 6 行程で alcohol (39) に変換した。更に alcohol (39) を mesyl 化の条件で処理したところ一挙に閉環体 (40) が二種の diastereomer の混合物として得られた。そこで cyanide (40) を混合物のまま benzamide (41) へと変換後、両異

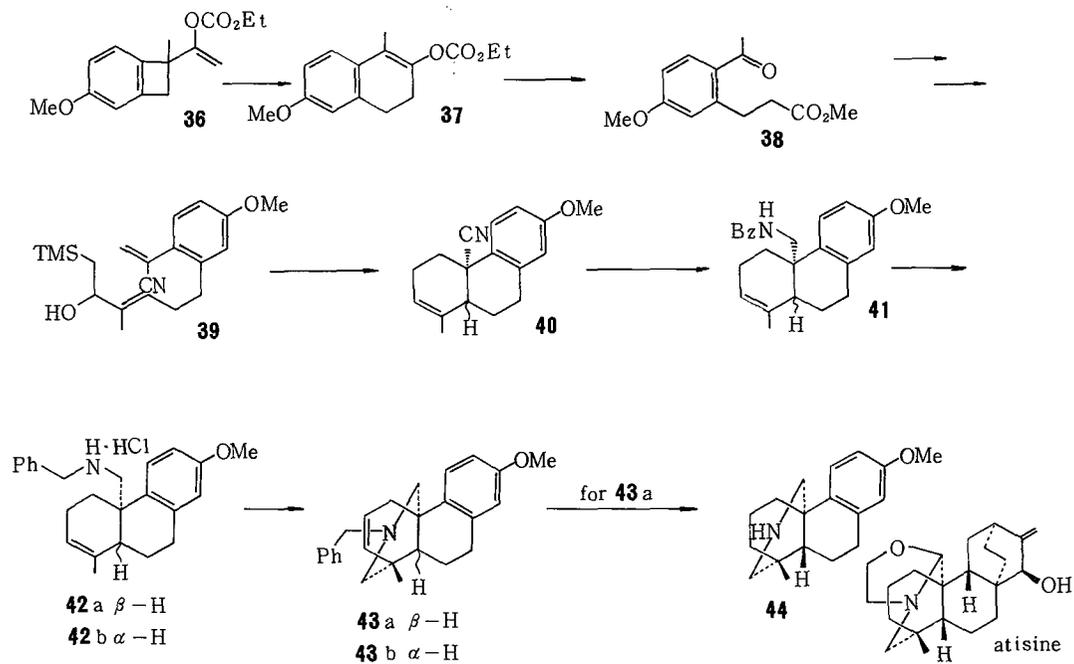
Chart 5



性体を分離し、それぞれをamine塩酸塩 (42a,b) へと導いた。両者をいずれも先と同様な条件下で分子内iminium ene反応に付すとほぼ定量的に閉環体 (43a,b) が得られた。スペクトル的には各々の構造を完全に決定するのは困難であったためcis-閉環体 (43b) をX線解析に付してA, B環がcisに融合した構造であることを確認し、このことよりtrans-閉環体 (43a)の立体構造を含めた構造も決定された。次いで閉環体 (43a) を接触還元に付し脱benzyl化反応とolefinの還元を行い目的とする四環性amine (44) を合成することに成功した (Chart 6)。尚、化合物 (44) はatisineのみならずveatchine, garryine及びgibberellin A₁₅等の天然物に共通の合成中間体となっており、本化合物の新たな合成ルートの確立は極めて意義深い。

以上の様に著者は新しい型のペリ環状反応の開発とその応用を基盤として研究を展開して来た。この合成研究を通して得た知見、特に分子内iminium ene反応は、適当な条件を選べば高い位置選択性及び高収率で成績体得られるため、aconitine及びatisine型diterpene alkaloid全合成においてのみならず、他の天然物や医薬品の合成においても有効な手段になり得るものと期待される。

Chart 6



審査結果の要旨

ペリ環状反応はcycloaddition, electrocyclic reaction, sigmatropic reaction及びcheletropic reactionより成りたっているが、合成化学的見地からペリ環状反応を眺めると、複数の炭素-炭素結合が形成され、また立体及び配向選択性が高いという特長をもっている。本研究はペリ環状反応でも分子内反応に焦点を絞り、新しい型の分子内ペリ環状反応の開発と、ペリ環状反応を繰返し用いる事により天然物の基本骨格を合成しようとしたものである。

先ず最初に分子内Diels-Alder反応によるtricyclo[6.3.1.0^{1,6}]dodec-4-en-12-oneの合成研究を行っている。即ちdivinylcarbinolとmethoxycyclohexeneよりpentadienylcyclohexanoneを経て数種のトリエン体を製し、これを加熱して分子内Diels-Alder反応を行い立体選択的に三環性ケトン即ちtricyclododecenoneを合成する新しい方法を確立している。さらにこの三環性ケトンより数行程を経てアコニチン型アルカロイドのABE環系の合成を達成している。

続いて上記三環性ケトンはジテルペンアルカロイドの部分骨格をもつと同時にステモダン型ジテルペン、ヒマカレン、セドラン及びヒドロアズレンの部分構造をもつことに注目し上記テルペン基本骨格への変換を行っている。先ず三環性ケトンよりannulationをkey reactionとしてステモダンへ、Baeyer-Villiger酸化等を行いヒマカレン及びヒドロアズレン骨格へ、さらに酸化反応あるいはWolf転位をkey reactionとしてセドラン骨格の簡易な新合成経路を確立している。

さらに分子内iminium ene反応を開発し、アコニチン型アルカロイドのAEF環の合成を達成している。即ちシクロヘキセンカルボン酸よりN-benzylaminomethylcyclohexeneを合成し、ホルマリン或いはメチラールとともに酢酸中加熱し7-azabicyclo[3.3.1]non-2-eneを得る簡便な方法を開発し、さらに本反応が極めて安定なazaadamantane型遷移状態を経る分子内iminium ene反応であることを証明している。次いでここに開発したiminium ene反応を利用しアコニチンアルカロイドAEF環系の構築に成功している。

最後にbenzocyclobuteneのelectrocyclic reactionとiminium ene反応を組み合わせatisine, veatchine, garryine, gibberellin A₁₅ 合成の重要中間体である四環性アミンの簡易な新合成法を開発している。

以上の如く、本論文は新しく開発したiminium ene反応やその他のペリ環状反応を巧みに取り入れセスキテルペン、ジテルペン及びジテルペンアルカロイドの基本骨格あるいは合成中間体の極めて簡便な合成を行ったものであり、薬学特に有機合成に貢献するところ極めて大きく、博士論文として十分価値あるものと認める。