

氏名（本籍） 稲 永 風 人

学位の種類 博 士（薬 学）

学位記番号 薬 博 第 3 5 4 号

学位授与年月日 平 成 1 7 年 3 月 2 5 日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

研究科、専攻 東北大学大学院薬学研究科
(博士課程) 創薬化学専攻

学位論文題目 多置換型シクロブタン及びシクロブテンの実用的
合成法の開発と天然物合成の応用

論文審査委員 (主 査) 教 授 井 原 正 隆

教 授 小 杉 紘 史

教 授 山 口 雅 彦

論文内容要旨

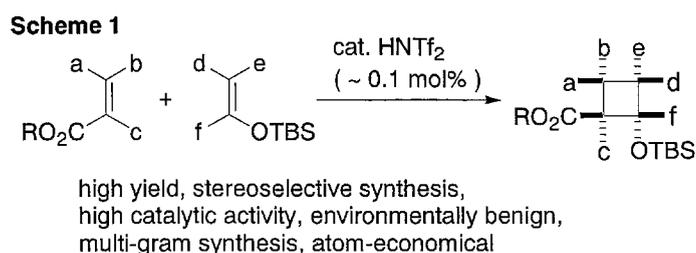
シクロブタン及びシクロブテンは最も基本的な環構造の一つであり、その骨格は生理活性天然物の部分構造としてしばしば見られる。また、環ひずみに由来する固有の反応性と立体構造を提供することから合成素子及び構造素子としても度々利用されている。これら化合物の実用化を考えた場合、大量供給に直結する合成技術の発明が不可欠である。この目標の達成には種々の課題が設定されるが、著者は特にルイス酸触媒による位置、立体選択的 (2+2) 環化反応及び「複数の単純原料と反応剤を混ぜるだけで、一挙に複雑な分子構造を構築する」ことのできる多成分反応に着目しその開発に取り組み、更に生理活性天然物の全合成に応用した。

1. 実用的な (2+2) 環化反応の開発

(2+2) 環化反応の研究はこれまで数多くなされてきたがその多くはオレフィンの光化学反応や電子過剰なオレフィンと求電子的なオレフィンの熱反応であった。これらの条件ではオレフィンの異性化が起こりうるなどの問題点もあり、位置、立体選択性を高度に制御するのは困難である。これに対し最近我々は触媒的な分子間 (2+2) 環化反応を見出した¹。すなわち、シリルエノールエーテル及びアクリル酸エステルに対し触媒量の EtAlCl_2 を作用させると (2+2) 環化反応が高収率で高立体及び位置選択的に進行する。また、特にフッ素置換基を有する不飽和エステルを用いた場合に良好な化学収率及び立体選択性を示すことがわかっている。しかしながら、本反応系においても安定性が不十分で取り扱いづらい EtAlCl_2 を 20 mol% 程度必要とすることなど実用性に課題が残っていた。そこで、著者は本 (2+2) 環化反応の再検討を行った。その結果、本反応系の限界を明らかにすると共により安定性の高い4置換型のシリルエノールエーテルを用いた時に収率及び立体選択性が更に向上するという新たな知見を得た¹。本反応で得られる付加体は天然物の基本骨格に良く見られる構造であるため汎用性が高い反応と言える。また、本反応系に対してのフッ素置換基の影響について調べ幾つかの興味深い知見を得た。

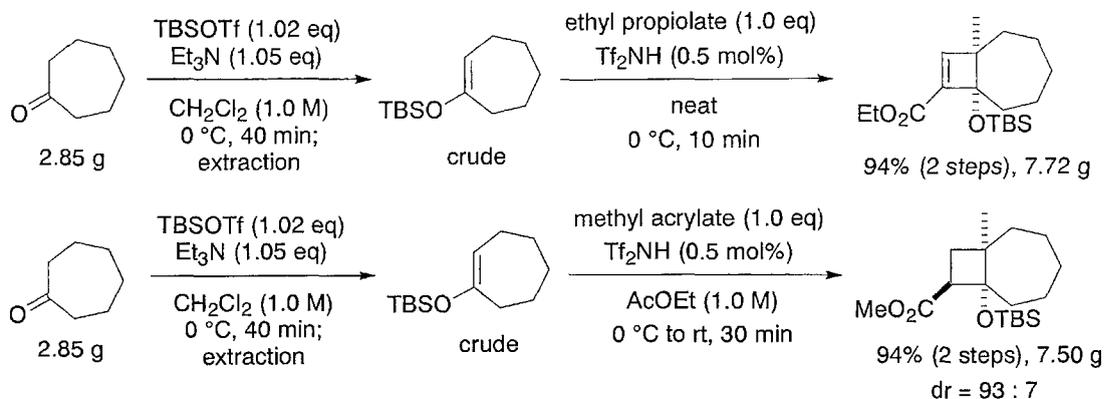
上記 (2+2) 環化反応をより実用的なものとするために新たに触媒探索を行った。近年、触媒活性が高くかつ安定なルイス酸として AgNTf_2 などのトリフリックイミド塩が注目され効率的な反応が数多く報告されている。トリフリックイミド塩の有効性を検討した結果、有機酸である HNTf_2 とシリル化合物から *in situ* で発生させた R_3SiNTf_2 がシリルエノールエーテルと α,β -不飽和エステルの (2+2) 環化反応を極めて有効に触媒することを見出した (Scheme 1)²。本反応系は幅広い環状及び非環状のシリルエノールエーテルと α,β -不飽和エステルとの反応に適用可能

であり、クロトン酸エステルやメタクリル酸エステルなど多置換型の α,β -不飽和エステルを求電子剤として用いても高い収率で目的物を与えた。また、無溶媒、AcOEt 溶媒系などでも反応は効果的に進



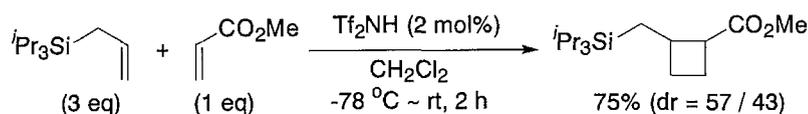
行し、グラムスケールの合成でも高収率で目的物を与えることから大量プロセスに適用可能な合成法であると言える (Scheme 2)。

Scheme 2



本触媒系は様々なシリル化合物を原料に用いる環化反応に応用可能であると考えられる。検討の結果、アリルシランと α,β -不飽和エステルの (2+2) 環化反応にも適用可能であることを明らかにした (Scheme 3)。

Scheme 3

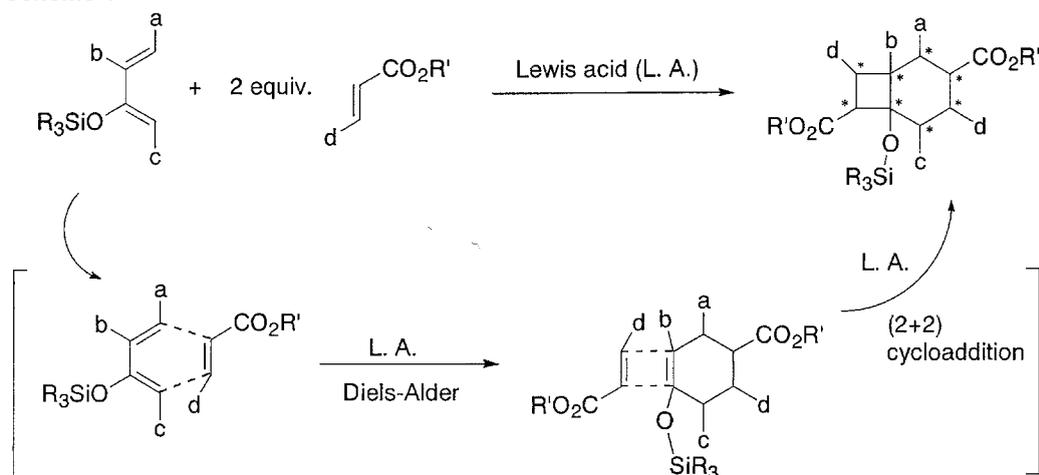


2. 多成分カスケード反応による含シクロブタン多環状構造の効率的合成法の開発

多成分反応及びカスケード反応といった手法はその潜在的な有効性から近年多くの化学者に注目されつつある。本手法は高い原子効率を実現する実用的合成法となりうるだけでなくコンビナトリアルケミストリーなどと組み合わせることで多様性を持った化合物群の簡便合成に応用可能である。しかしながら、反応設計の困難さから有効な方法は多くなく実用的な多成分反応の開発が待たれているのが現状である。

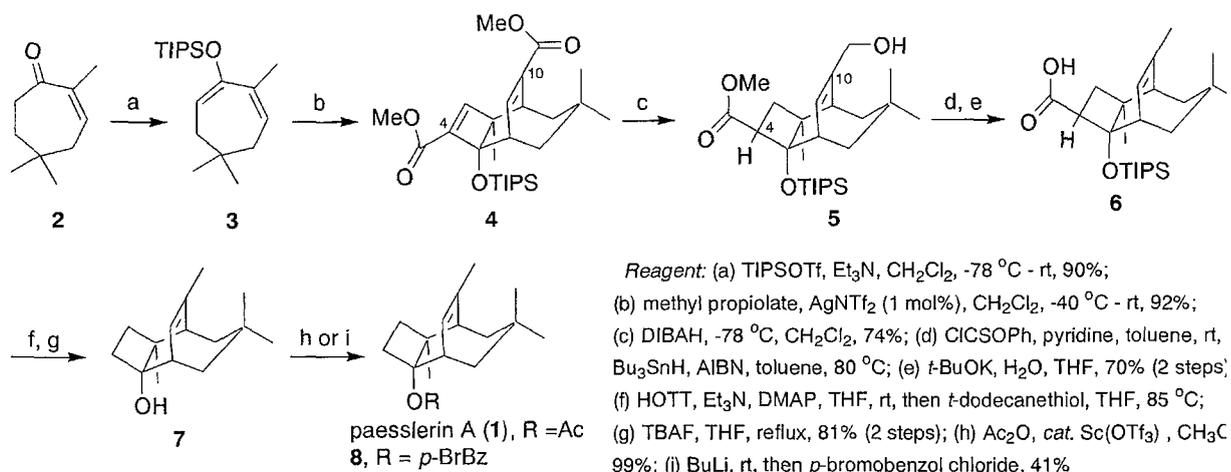
今回著者はより複雑な分子構造の簡便構築を目指して、上記 (2+2) 環化反応を基盤とした多成分カスケード反応を企画した。すなわち、ルイス酸触媒存在下シロキシジエンに対し α,β -不飽和エステルを2当量以上用いると Diels-Alder 反応及び (2+2) 環化反応が連続的に進行し一挙に高い位置及び立体選択性で官能基化された bicyclo[4.2.0]octane 構造を高収率で与えると考えた。検討の結果、シロキシジエン及び3~4等量の α,β -不飽和エステルに対してルイス酸を作用させることによって目的とする環化体を良好な収率及び立体選択性で得ることに成功した³。本反応は高い立体制御下で進行しうる付加環化反応の特徴を生かしたものであり、単純な構造の3成分から一挙に複雑な構造をほぼ単一の付加体として得る画期的な反応と言える。

Scheme 4

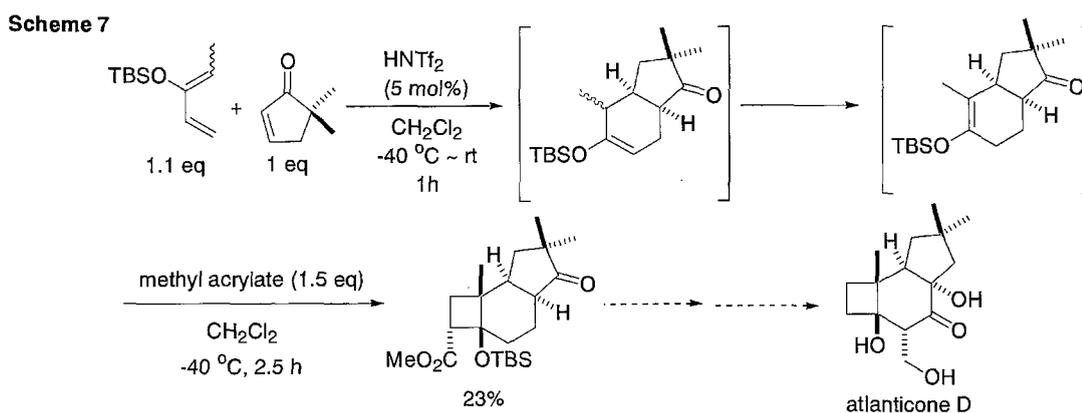
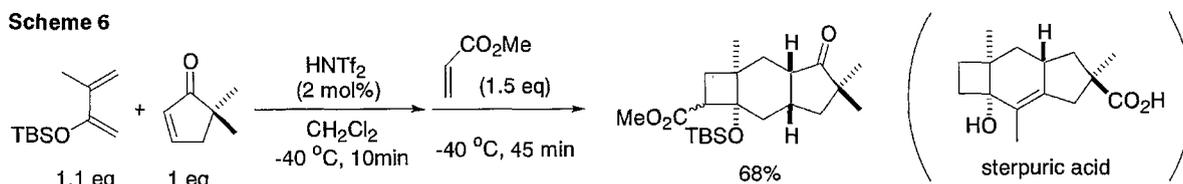


更に、上記多成分反応を鍵反応とし paesslerin A (1)の短工程合成に取り組んだ³。Paesslerin A は2001年に亜南極に生息する珊瑚 *Alcyonium paessleri*より単離構造決定されたセスキテルペノイドであり生理活性として人の癌細胞に細胞毒性を示す興味深い化合物である。また、報告されたその構造は新奇な tricyclo[4.3.2.0²⁵]undecane 骨格を有しており合成化学上興味深い。著者はこの三環性構造を多成分反応により一挙に構築することで効率的合成が達成できると考えた。まず、既知物質である2,5,5-トリメチルシクロヘプテノン2から誘導したシロキシジエン3とプロピオール酸メチルに対しルイス酸を作用させ、鍵反応となる多成分カスケード(4+2)-(2+2)反応を行った。結果として、天然物と同じ基本骨格を有する4を極めて高い収率で単一物として得ることに成功した。検討の結果、 $AgNTf_2$ が本反応を最も効果的に触媒することがわかった。こうして得られた3に対し低温でDIBAHを作用させエステル基の還元を試みたところ、還元は予想通り立体的に空いているC(10)位のエステル基で優先的に進行した。更に興味深いことに、立体的に混雑しているもう一方のエステル部分で連続して1,4-還元が進行しすることがわかった。本還元反応により天然物の中間体5を4より1工程で得ることに成功した。この中間体5をキサンテートに変換し one-pot でラジカル条件下脱ヒドロキシル化し、更に塩基性条件下メチルエステルを加水分解することで6とした。続いて、カルボキシル基を Garner によって改善された Barton 法により除去し、TBAFによりシリル基を脱保護し7を得た。最終工程であるアセチル化は立体障害のため困難であったが $Sc(OTf)_3$ を触媒とするエステル化反応により定量的に1に変換することができた。こうして1の全合成を既知物質2より全収率34%(8工程)で達成した。1の構造については8へ変換後X線結晶構造解析により確認した。その結果、Palermoらによって構造決定された天然物の構造が誤りであることが明らかになった。

Scheme 5. Total Synthesis of Paesslerin A (1)



最後に、異なる3成分を連結する多成分カスケード (4+2)-(2+2) 環化反応の開発を検討した。検討の結果、有用な多成分カスケード反応を幾つか見出すことができた。更に、2つの成分で Diels-Alder 反応を行った後に連続的にカルボニル化合物を加える one-pot 法を適用することで基質適応範囲が広がり、セスキテルペノイドである sterpurane 類の基本骨格を高い収率及び立体選択性で得ることに成功した (Scheme 6)。更に、HNTf₂ による新しい異性化反応を見出すことで protoilludane 類の基本骨格を単純な3成分より一挙に得る合成法を見出すことにも成功した (Scheme 7)。



以上のように著者は多置換型シクロブタン及びシクロブテンの新しい実用的な合成法を開拓し、これらが生理活性物質合成などに幅広く活用できる有用な方法論であることを明らかにすることができた。

1) Takasu, K.; Ueno, M.; Inanaga, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 517-521. 2) Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. submitted. 3) Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1352-1353.

審査結果の要旨

シクロブタン及びシクロブテンの効率的な合成を目的として、ルイス酸触媒による位置、立体選択的(2+2)環化反応及び多成分反応に取り組み、更に本反応を生理活性天然物の全合成に応用した。

まず、(2+2)環化反応の再検討を行った結果、その反応系の限界を明らかにすると共に、より安定性の高い4置換型のシリルエノールエーテルを用いた時に収率及び立体選択性が更に向上するという新たな知見を得た。さらに、トリフリックイミド塩の有効性を検討した結果、有機酸であるHNTf₂とシリル化合物からin situに発生したR₃SiNTf₂が、シリルエノールエーテルと α,β -不飽和エステルの(2+2)環化反応を極めて有効に触媒することを見出した。本反応系は幅広い環状及び非環状のシリルエノールエーテルと α,β -不飽和エステルとの反応に適用可能であり、クロトン酸エステルやメタクリル酸エステルなど多置換型の α,β -不飽和エステルを求電子剤として用いても高い収率で目的物を与えた。

次いで、(2+2)環化反応を基盤とした多成分カスケード反応を企画した。検討の結果、シロキシジエン及び3~4等量の α,β -不飽和エステルに対してルイス酸を作用させることによって目的とする環化体を良好な収率及び立体選択性で得ることに成功した。本反応は高い立体制御下で進行しうる付加環化反応の特徴を生かしたものであり、単純な構造の3成分から一挙に複雑な構造をほぼ単一の付加体として得る画期的な反応と言える。

更に、上記多成分反応を鍵反応としpaesslerin Aの短工程合成に取り組み、その全合成を既知物質より全収率34%(8工程)で達成した。その結果、Palermoらによって構造決定された天然物の構造が誤りであることが明らかとなった。

最後に、異なる3成分を連結する多成分カスケード(4+2)-(2+2)環化反応の開発を検討し、有用な多成分カスケード反応を幾つか見出すことができた。更に、2つの成分でDiels-Alder反応を行った後に連続的にカルボニル化合物を加えるone-pot法を適用することで基質適応範囲が広がり、セスキテルペノイドであるsterpurane類の基本骨格を高い収率及び立体選択性で得ることに成功した。更に、HNTf₂による新しい異性化反応を見出すことでprotoilludane類の基本骨格を単純な3成分より一挙に得る合成法を見出すことにも成功した。

以上のように多置換型シクロブタン及びシクロブテンの新しい実用的な合成法を開拓し、これらが生理活性物質合成などに幅広く活用できる有用な方法論であることを明らかにすることができた。

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。