

氏名・(本籍)	かど 門	た 田	いさお 功
学位の種類	博士(理学)		
学位記番号	理博第1320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		
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程)化学第二専攻		
学位論文題目	Development of a Novel Cyclization Reaction via Group 14 Organometallics and Its Application to the Synthesis of Polyether Natural Products. (14族有機金属化合物を用いる新規環化反応の開発とポリエーテル系天然物合成への応用)		
論文審査委員	(主査) 教授 山本嘉則		
		教授 櫻井英樹	教授 平間正博

論文目次

序論

- 第一章 ω -オルガノメタリックエーテルアセタールから β -アルコキシ環状エーテルの合成
- 第二章 キラルアセタールを用いる β -アルコキシ環状エーテルの不斉合成
- 第三章 酸触媒分子内アリルスズ-アルデヒド縮合における環状遷移状態
- 第四章 ω -トリブチルスズエーテルアセタールの反応を用いるポリ環状エーテル6-7-7-6環系の立体選択的合成
- 第五章 ヘミプレベトキシンBの高立体選択的形式全合成

論文内容要旨

序 論

生理活性天然物の宝庫と言われる海洋には、陸上では見られない特異な構造を有する化合物が数多く存在する。その中でも最近特に注目を集めているのがプレベトキシンBに代表される一群のポリエーテル化合物である。これらの天然物は複数のエーテル環がすべてトランスに縮合した特異な構造を有しており、またその生理活性も非常に強力であることから研究対象として大変興味深いものである。このような天然物の合成を考えた場合、複雑なポリエーテル骨格の構築とその立体制御が大きな問題となる。私はポリエーテル構造の構成単位である β -ヒドロキシ環状エーテルに着目し、その立体選択的合成法の開発について研究を行った (Scheme 1)。その基本となるのは14族有機金属化合物とアルデヒドあるいはアセタールとの分子内反応である。

第一章

まず1のような分子内にアセタールを有するアリル金属化合物を用いて6員環の合成について検討した (Table I)。種々検討した結果、14族元素としてケイ素、またルイス酸としては四塩化チタン-トリフェニルホスフィン錯体を用いたときに最も良い結果が得られた (run 1)。反応は高収率で進行し、極めて高い立体選択性が見られた。この反応は7員環の合成にも有効であった (Table II)。しかしこの場合にはスズを用いたときに最も効率よく反応が進行した (run 3)。さらにこの反応を利用して6-,8縮環系の合成を行った (Scheme 2)。5に四塩化チタン-トリフェニルホスフィン錯体を作用させたところ、比較的良好な収率で目的の環化生成物が得られてきた。またその時の立体選択性はこれまで同様非常に高いものであった。

第二章

キラルアセタールを用いる不斉合成は適用範囲が広く有用である。そこで7のような化合物を用いて環状エーテルの不斉合成について検討した (Table III)。その結果、ケイ素を用いた場合とスズの場合とでジアステレオ選択性が逆転するという興味深い結果が得られた (run 1 vs 5)。この結果は次のように考えるとうまく説明できる。すなわち求核性の高いスズを用いた場合は S_N2 タイプの反応 (Scheme 3) が進行するのに対し、ケイの場合には S_N1 タイプの反応 (Scheme 4) が進行して通常とは逆の選択性が発言したと考えられる。さらにこの反応を利用して7員環エーテルの不斉合成を行った (Scheme 5)。反応は期待通り効率良く進行し、目的の10aが高選択的に得られてきた。

第三章

アリルスズとアルデヒドの反応は有機合成において最も重要な反応の一つである。本研究を遂行中、この反応のメカニズムに関して大変興味深い知見が得られた。11のような化合物を用いて

環化反応を行ったところ (Table IV), 反応条件によって生成物の立体化学が大きく変化することがわかった。ルイス酸を用いた場合 (run 1, 4) には基質の構造に関係なく 12 a が優先するのに対し, 加熱条件下では Z 体からは 12 b, E 体からは 12 a がそれぞれ高選択的に得られてくる (run 2, 5)。この結果は従来の非環状遷移状態および環状遷移状態モデルから予想される結果と良く一致する (Scheme 6, 7)。ところがプロトン酸を用いた場合 (run 3, 6) にも生成物の立体化学が基質の構造に依存することがわかった。このことから Scheme 8 のような反応機構が考えられる。すなわち HNu の配位によりスズ原子と酸素原子の間に強い相互作用が生じて反応が進行するというものである。私はこの一連の過程を PUSH-PULL メカニズムと命名した。これは今までに知られていない全く新しい反応機構である。

第四章

つぎにポリエーテル骨格の合成について検討した。まずはじめに 7 員環の合成について検討した (Scheme 9)。16 に対して三フッ化ホウ素エーテラートを作用させたところ, 環化生成物が高収率で得られてきた。またその時の立体選択性も極めて高いものであった。この結果を踏まえてプレベトキシシン B の部分構造である 6-7-7-6 縮環系の合成を行った (Scheme 10)。市販の 18 から合成した 19 に対して三フッ化ホウ素エーテラートを作用させたところ, 20 が定量的に単一物として得られてきた。さらに同様の環化反応を繰り返すことによって, 目的の 22 を高立体選択的に合成することができた。22 の構造は X 線結晶解析によって確認した。

第五章

以上の結果をもとに実際の天然物合成について検討した。標的化合物としては赤潮の原因毒であるヘミプレベトキシシン B を選んだ。24 から出発してアリルスズ誘導体 25 を合成した (Scheme 11)。これに対して三フッ化ホウ素エーテラートを作用させたところ, 目的の三環性化合物 26 が高収率で得られてきた。このものに対してさらに変換反応を行ないメチルケトン誘導体 27 を得た。これを用い塩化アルミニウムエーテラート存在下での環化反応を行なった。反応は期待通り高立体選択的に進行し, 四環性化合物 28 が単一物として得られてきた。このようにしてヘミプレベトキシシン B に含まれる 4 つのエーテル環を極めて高度に立体制御した形で合成することができた。

Scheme 1

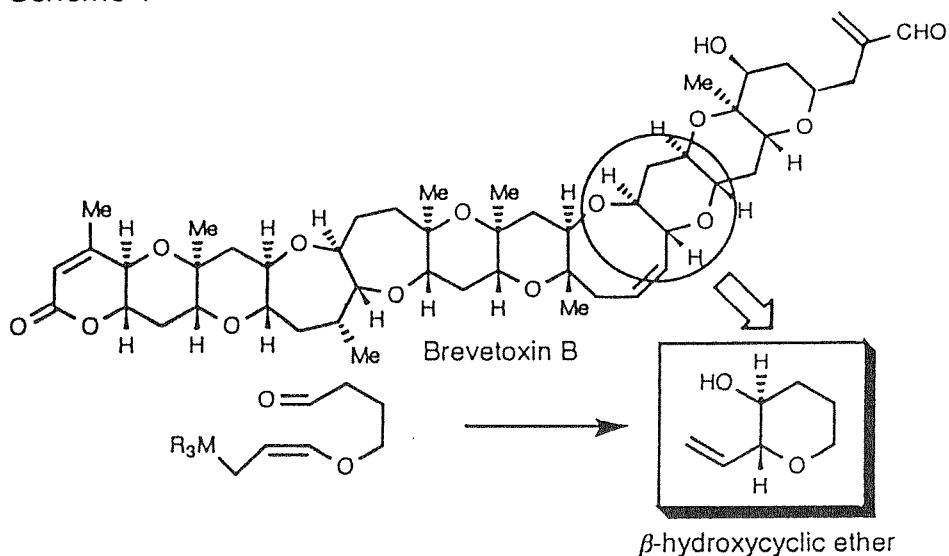
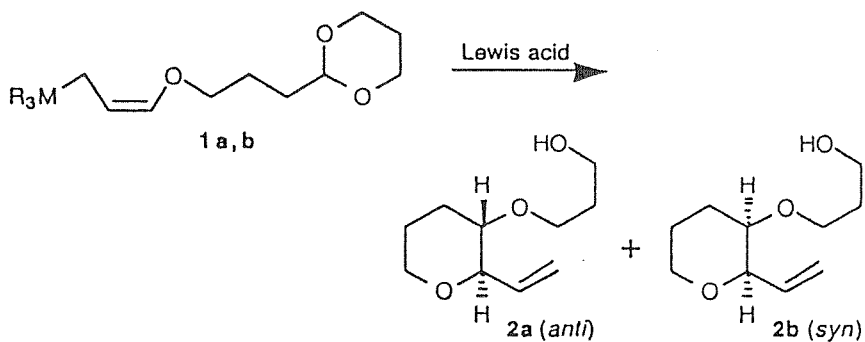


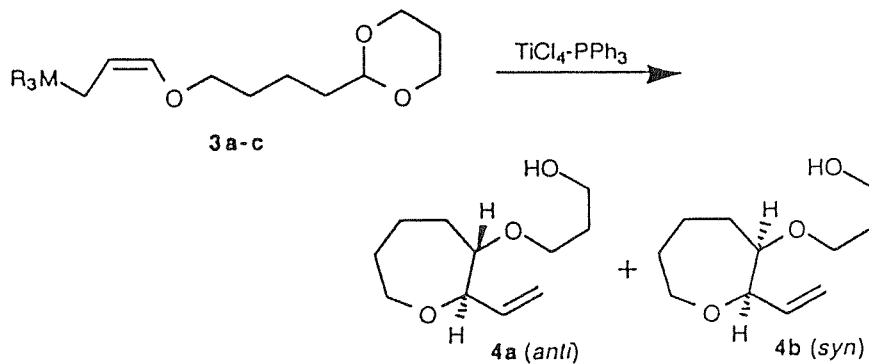
Table I. The Intramolecular Reaction of 1^a



run	R ₃ M	Lewis acid	ratio (2a : 2b) ^b	yield (%) ^b
1	Me ₃ Si (1a)	TiCl ₄	76 : 24	16
2		TiCl ₂ (<i>Oi</i> -Pr) ₂	25 : 75	53
3		TiCl ₄ -PPh ₃	98 : 2	95
4	Me ₃ Ge (1b)	TiCl ₄	72 : 28	18
5		TiCl ₂ (<i>Oi</i> -Pr) ₂	40 : 60	38
6		TiCl ₄ -PPh ₃	87 : 13	95

^aTo a CH₂Cl₂ solution (5 mL) of a Lewis acid (1 mmol) cooled at -78°C was added dropwise a CH₂Cl₂ solution (8 mL) of 1 (0.5 mmol). ^bThe ratio and chemical yield were determined by capillary GC.

Table II. $\text{TiCl}_4\text{-PPh}_3$ Mediated Cyclization of **3a**



run	R_3M	ratio (4a : 4b)	yield (%)
1	Me_3Si (3a)	100 : 0	18
2	Me_3Ge (3b)	100 : 0	58
3	<i>n</i> - Bu_3Sn (3c)	100 : 0	65

^aThe same procedure as mentioned in Table I was used.

Scheme 2

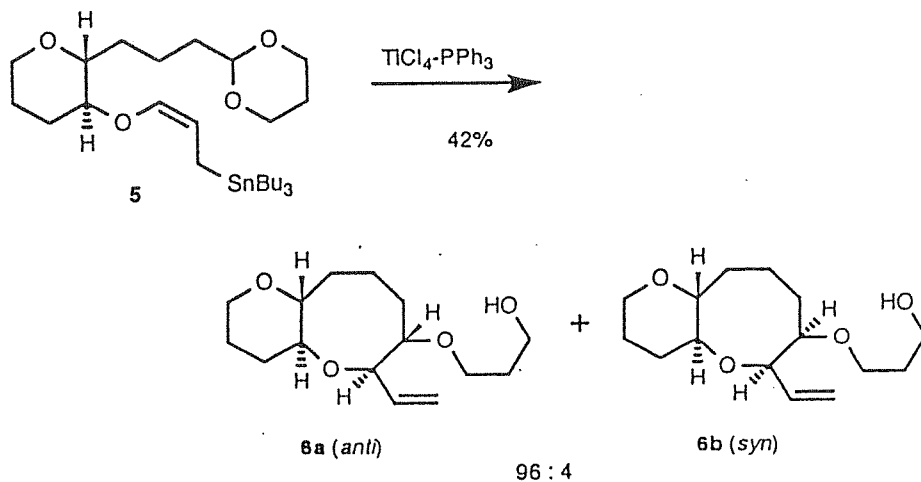
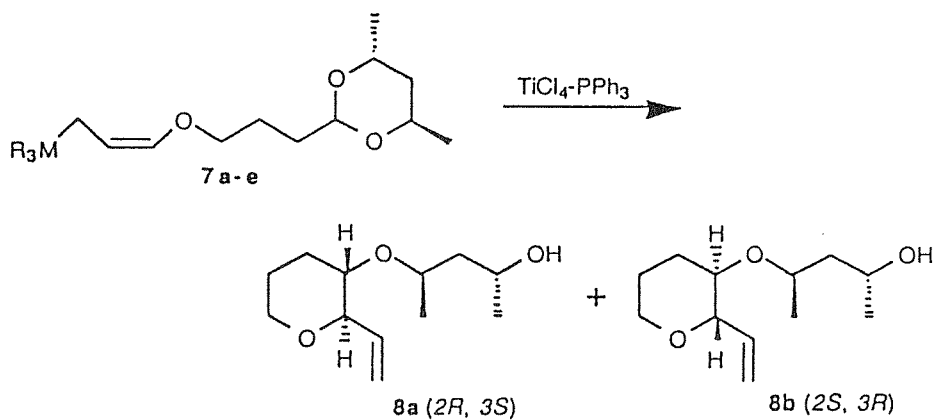


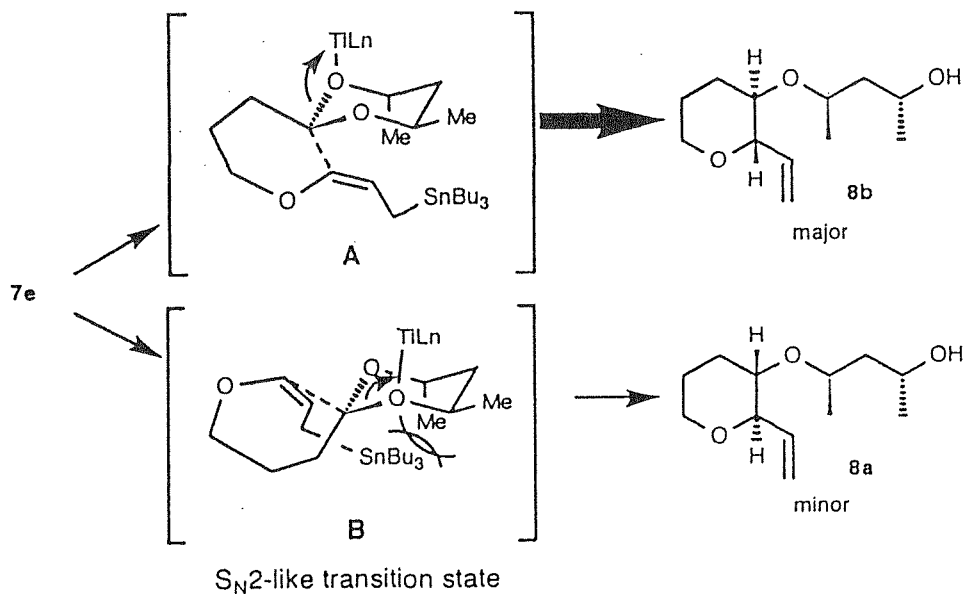
Table III. Asymmetric Cyclization of 7a



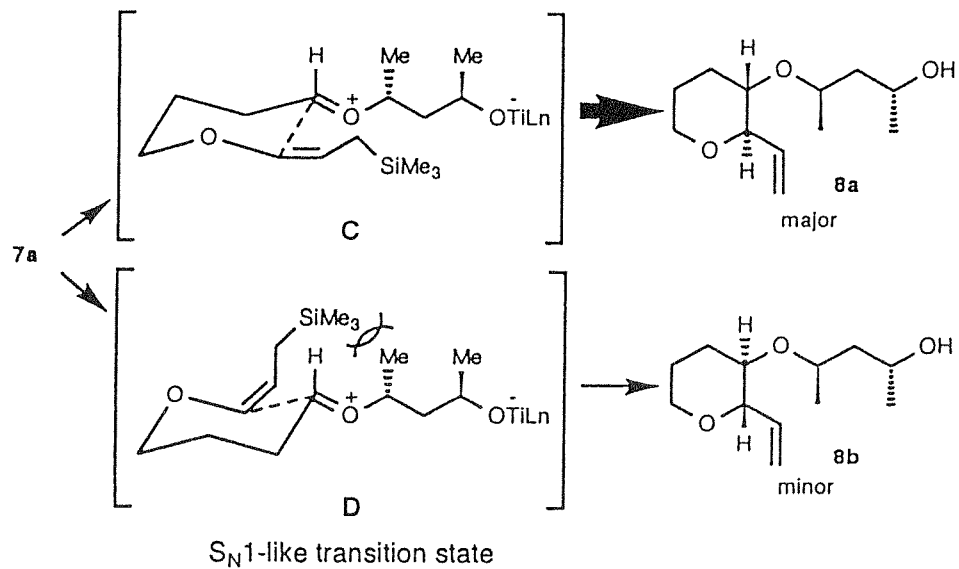
run	R ₃ M	ratio (8a:8b) ^b	yield (%) ^c
1	Me ₃ Si (7a)	63 : 37	38
2	<i>t</i> -BuMe ₂ Si (7b)	42 : 58	39
3	<i>i</i> -Pr ₃ Si (7c)	23 : 77	41
4	Me ₃ Ge (7d)	56 : 44	52
5	<i>n</i> -Bu ₃ Sn (7e)	7 : 93	51

^aTo a CH₂Cl₂ solution (5 mL) of TiCl₄-PPh₃ (1 mmol) cooled at -78°C was added dropwise a CH₂Cl₂ solution (8 mL) of 7. ^bThe ratio was determined by capillary GC analysis. ^cIsolated yield.

Scheme 3



Scheme 4



Scheme 5

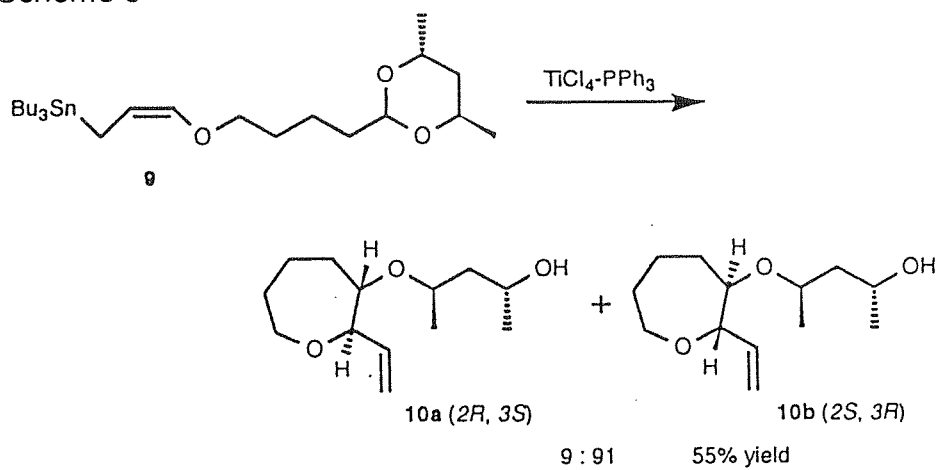
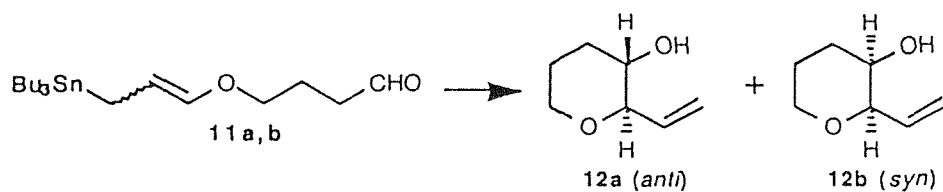


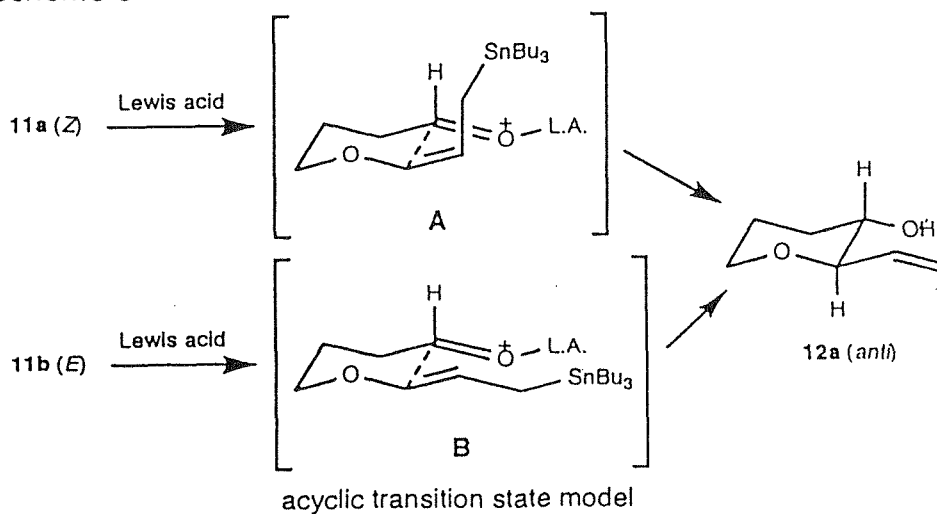
Table IV. The Intramolecular Reaction of 11^a



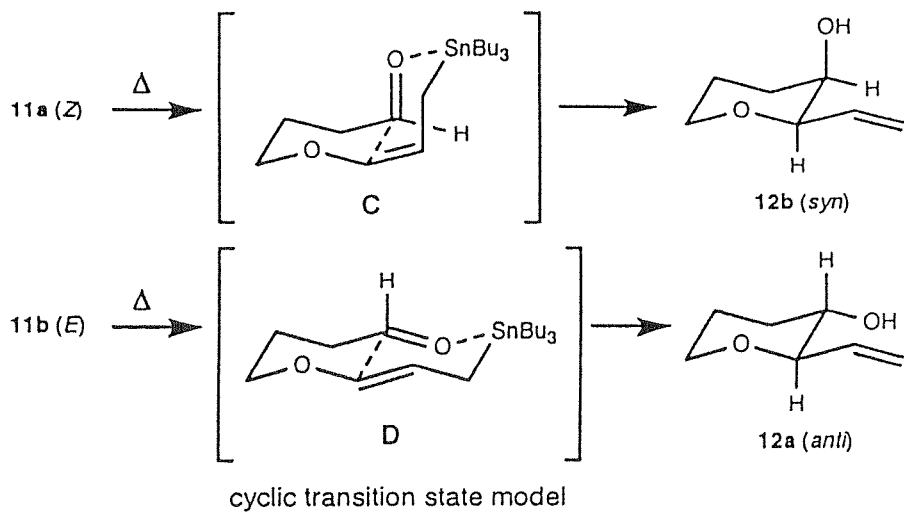
run	substrate	reagent	ratio (12a : 12b) ^b	yield (%) ^b
1	11a (Z)	TiCl ₄	83 : 17	86
2		none (120°C)	<1 : 99	78
3		TfOH	11 : 89	>95
4	11b (E)	TiCl ₄	84 : 16	>95
5		none (120°C)	98 : 2	>95
6		TfOH	100 : 0	>95

^aThe reaction was carried out with 0.1 M substrate in CH₂Cl₂ under the conditions indicated in the Table, and quenched at the reaction temperature with aqueous saturated NaHCO₃ solution. ^bRatios and yields were determined by a Capillary GC analysis. Tetradecane was used as an internal standard.

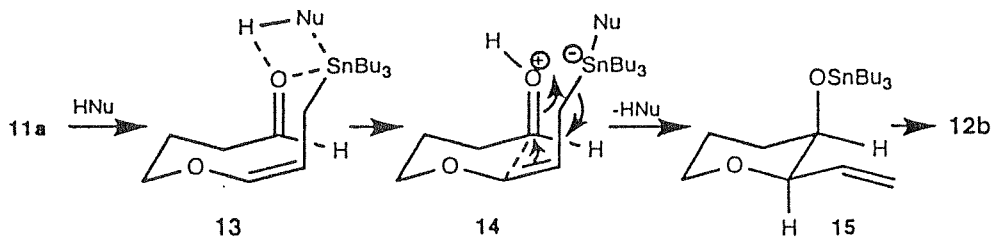
Scheme 6



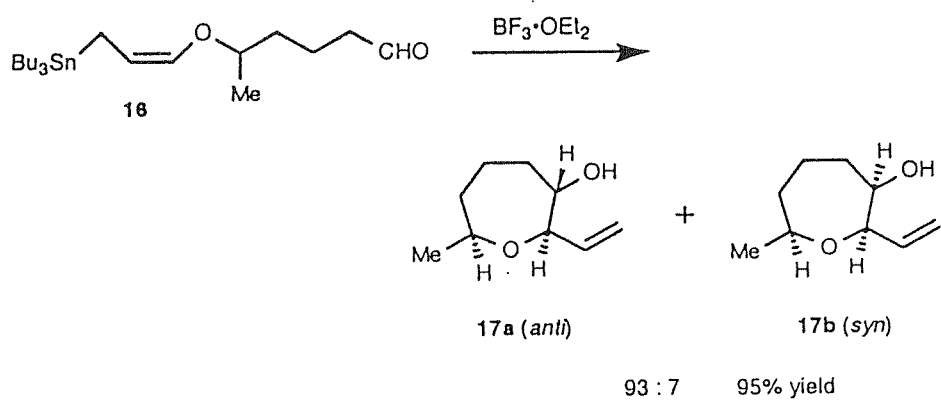
Scheme 7



Scheme 8



Scheme 9



Scheme 10

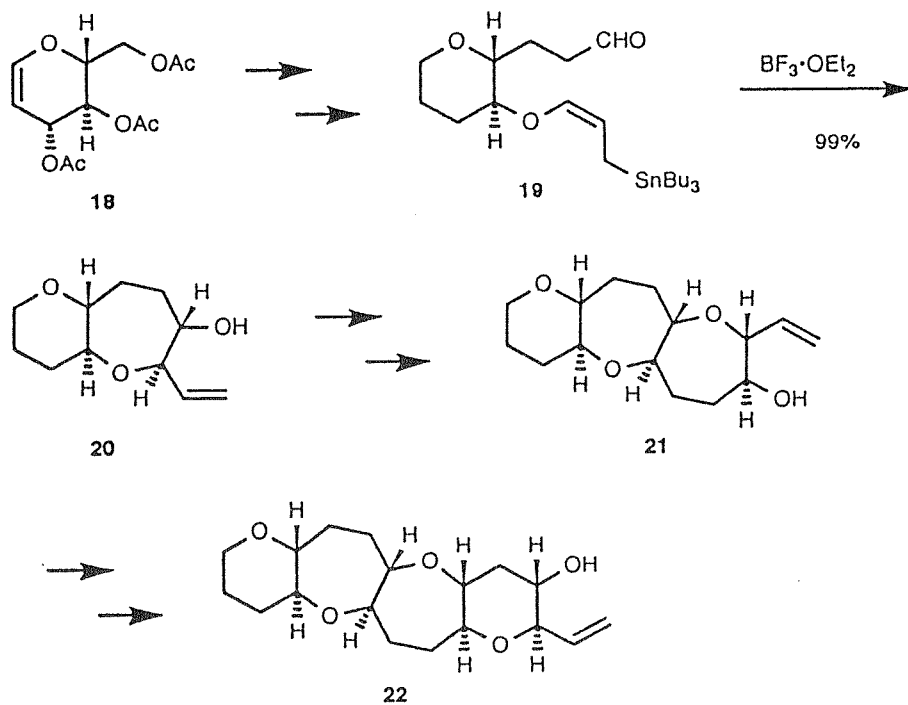
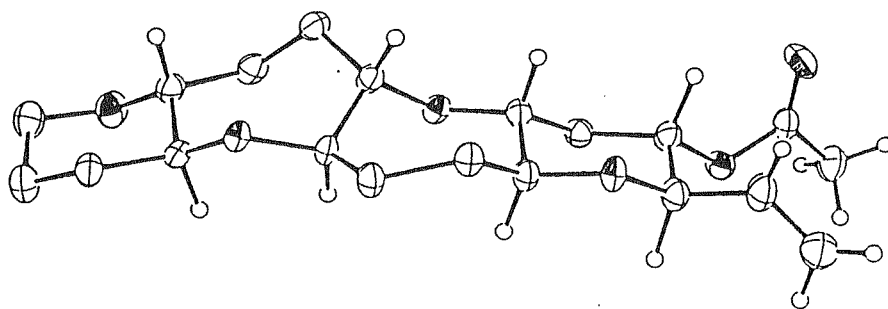


Figure 1. ORTEP drawing of 23.



論文審査の結果の要旨

本論文は海洋産ポリエーテル系天然物の全合成を目標とする新規環化反応の開発についての研究成果をまとめたものである。

ブレベトキシシンBに代表されるポリエーテル系天然物は海洋に特有のものであり、その特異な構造と強力な生理活性は合成研究の対象として大変興味深いものである。門田 功はこれらの天然物の構造上の構成単位である β -ヒドロキシ環状エーテルに着目し、その立体選択的合成法の開発について研究を行った。その結果、14族有機金属化合物とアルデヒドあるいはアセタールとの分子内反応を巧みに利用することによって、従来にないまったく新しい環化反応の開発に成功した。この反応は合成が困難とされる7および8員環エーテルにも有効であり、一般性の高いものである。さらにキラルなアセタールを用いることによって環状エーテルの不斉合成にも成功した。またこの研究では有機反応の面からも新たな知見が得られている。アリルスズとアルデヒドの反応はルイス酸存在下では非環状遷移状態を経由し、加熱あるいは高圧下では環状遷移状態を経て進行することが知られている。門田 功はこれら二つの反応機構に加えて第三のメカニズムとも言うべきプロトン酸存在下での環状遷移状態の存在を見出し、PUSH-PULLメカニズムと命名した。この反応機構には従来にないまったく新しい概念が導入されており大変興味深いものである。また合成的な応用としてブレベトキシシンBの部分構造である6-7-7-6縮環系の高立体選択的合成も行われた。この環化反応は収率および立体選択性に優れているばかりでなく、同様の反応を繰り返すことによって複雑なポリエーテル骨格が比較的容易にしかも高立体選択的に合成できる点が大きな特長である。さらにこの方法論を応用することによって海洋産天然物ヘミブレベトキシシンBの合成研究を行った。D-マンノースから出発して前述の環化反応を利用することにより、ヘミブレベトキシシンBに含まれる四つのエーテル環を完全に立体制御した形で合成することに成功した。

以上のように本論文で述べられている新しい有機合成法の開発とその応用、および理論的考察に関する結果は門田 功が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。よって門田 功提出の論文は博士（理学）の学位論文として合格と認める。