

学位論文題名

ジルコノセンによる立体選択的環化反応を利用した 複素環合成及び (-)-Dendrobine の全合成

学位論文内容の要旨

近年、 π -電子系を持つ化合物に遷移金属 (Co、Rh、Pd など) を作用させ、炭素-炭素結合を形成させる反応が幾つか報告されている。中でも低原子価のジルコニウムであるジルコノセンを用いた反応としてはジエン、ジイン、エンインの閉環反応が報告されており、立体選択的に生成物を与える。筆者はこの反応の特色を生かしたヘテロ環化合物及び天然物の合成に成功し、またこれらを触媒反応へと展開することが出来たので学位を申請する。

【1】ジルコノセンによる多環式複素環化合物の立体選択的合成法の確立

筆者はまずエンインとして環内オレフィンを含む *N*-Benzyl-*N*-(2-cyclohexen-1-yl)-3-trimethylsilyl-2-propylamine (1) を用いてジルコノセンによる閉環反応を検討することにした。根岸らの方法に従って Cp_2ZrBu_2 を調製し、室温で 1 と 2.5 時間反応させ水解したところ、目的とする環化生成物である (3*aR**,7*aR**)-1-Benzyl-3-((*Z*)-trimethylsilylmethylene)perhydroindole (2) が 97% という高収率で単一の成績体として得られた。反応の後処理に 10% $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ を用いると 2 個の重水素が置換した (3*aR**,4*R**,7*aR**)-1-Benzyl-4-deuterio-3-((*Z*)-deuterio-trimethylsilylmethylene)perhydroindole が 65% の収率で得られ、この事は中間体として 3 環性ジルコナサイクル 3 が形成し、重水素が導入された位置にジルコニウムが結合していることを意味する。また本反応は後処理にヨウ素を用いれば (3*aR**,4*S**,7*aR**)-1-Benzyl-4-iodo-3-((*Z*)-iodotrimethylsilylmethylene)perhydroindole (4) を 25% の収率で与え、3 を一酸化炭素気流下室温で攪拌すると 2 分子の一酸化炭素が挿入した (1*S**,4*S**,8*R**,11*R**)-9-Benzyl-1-formyl-9-azatricyclo[6.2.1.0^{4,11}]undecan-3-one (5) が 30% の収率で得られた。NOE 実験の結果 2、4 及び 5 の立体化学は高度に制御されていた。以上の結果から、当初予想したごとく本閉環反応は立体を制御しつつ進行し、ジルコナサイクル 3 が、立体選択的に生成していることが分かった。

ところで 5 は天然物である (-)-Dendrobine と、立体構造は完全に一致している。即ち、本反応では天然物に対応する複雑な立体配置を持った化合物がワンポットで得られたことになる。そこで次に本反応の天然物合成への応用の一環として (-)-Dendrobine の全合成を行なうことにした。

【2】(-)-Dendrobine の全合成

Dendrobine は *Dendrobium nobile* LINDL から単離されたアルカロイドで、その特異な構造から合成化学者の注目を浴び、これまでに 7 つの合成例が報告されており、現在もなお盛んに合成研究が続けられている。それらの中で筆者は Kende らの中間体である (1*S*,4*S*,8*S*,11*R*)-6-Isopropenyl-9,11-dimethyl-9-azatricyclo[6.2.1.0^{4,11}]undec-5-en-7-one (6) が、ジルコノセンを用いた

閉環反応によって容易に合成できるのではないかと考えた。

(+)-Carvone を出発原料とし、1,2-還元、ベンジルトシルアミドを求核剤とする光延反応、続いてトシル基の脱保護を行なって (1*R*,5*S*)-1-Benzylamino-5-isopropenyl-2-methyl-2-cyclohexene (7) を合成した。7 から得られるベンゾイルアミド体は光学活性カラムを用いた HPLC 分析により 90% ee の鏡像異性体過剰率を示していた。この 7 をアリル化し、閉環原料であるジエン 8 を光学活性体として合成した。8 と Cp_2ZrBu_2 を室温で 1.5 時間反応させた後一酸化炭素挿入反応を行なったところ、閉環原料として多置換オレフィンを用いているにもかかわらず 47% という比較的良好な収率で (1*S*,4*S*,6*S*,8*R*,11*S*)-9-Benzyl-6-isopropenyl-11-methyl-9-azatricyclo[6.2.1.0^{4,11}]-undecan-3-one (9) が得られた。9 の誘導体は X-線結晶構造解析の結果予想通り望みとする立体配置を有していた。以上のように筆者は、非常に簡単な原料から Dendrobine の基本骨格をワンポットで合成することが出来た。

9 のカルボニル基を還元してメチレンとし、側鎖のオレフィンの異性化を行なった後にヒドロホウ素化を行なって (1*S*,4*S*,6*S*,7*S*,8*S*,11*R*)-9-Benzyl-6-isopropenyl-11-methyl-9-azatricyclo[6.2.1.0^{4,11}]-undecan-7-ol (10) を得た。10 の窒素上の置換基をメチル基に変え、2 段階の酸化反応を行ない、目的とする 6 を合成した。また合成した中間体が 90% ee を示し、(-)-Dendrobine と同じ絶対配置を有していることは筆者の共同研究者によって確認されており、よって筆者は (-)-Dendrobine の全合成に成功した事になる。

【3】本閉環反応を用いた *trans* azabicyclo[3.3.0]octane 骨格の合成

N-Allyl-*N*-benzyl-2-cyclohexene-1-ylamine (11) と Cp_2ZrBu_2 を室温で 1.5 時間反応させ、生成したジルコナサイクルを水解したところ (3*R**,3*aR**,7*aR**)-1-Benzyl-3-methylperhydroindole (12) が 89% の収率で得られ、またこのジルコナサイクルに対して一酸化炭素挿入反応を行なうと 3 環性ケトン 13 が 94% という高収率で得られた。12、13 の立体配置は X-線結晶構造解析により決定し、13 の 5 員環 5 員環の核間は驚くべきことに通常合成することが困難なトランス配置を有している事が分かった。この様な大きな歪みを持った化合物が 94% もの高収率で得られるのは正に遷移金属を用いた反応の特徴であり、この結果は非常に興味を持たれる。また X-線により *trans* azabicyclo[3.3.0]octane 骨格の構造決定を行なった例は今回が初めてであり、その非常に歪んだ構造を初めて明らかにすることが出来た。

【4】ジルコノセンを触媒とした cyclomagnesiation 反応による多環式複素環化合物の合成

筆者はここまでジルコノセンを用いた多環式複素環の合成法を確立したが、最後にこれらの反応を触媒反応へ展開するべく検討した。

最近報告された Waymouth らの処方にしたがって反応を行ない種々条件を検討した結果、10 mol % の Cp_2ZrCl_2 を触媒として 11 と 3 当量の BuMgCl を THF 中 4 時間還流したところ (1*R**,3*aS**,7*aS**)-1-Benzyl-2-methyl-2,3,3*a*,6,7,7*a*-hexahydroindole (14) が 62% というほぼ満足のいく収率で得られた。尚 14 は 12 のメチル基に関する立体異性体であり、触媒反応では量論反応とは異なる立体配置を有する kinetic ジルコナサイクルを経て進行したことになる。従って筆者は本閉環反応の触媒サイクルを形成すると共に、量論量のジルコノセンを用いた場合とは異なる選択性で閉環体を得ることが出来た。また、この触媒反応ではアルキルマグネシウム中間体が生成するが、筆者はこの中間体とヨウ素、酸素などの求電子試薬を反応させることにより、ワンポットでいくつもの双環式複素環化合物を合成する方法を見いだした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 教 授 林 民 生
副 査 助 教 授 小 沢 文 幸

学 位 論 文 題 名

ジルコノセンによる立体選択的環化反応を利用した 複素環合成及び (-)-Dendrobine の全合成

近年、 π -電子系を持つ化合物に遷移金属 (Co、Rh、Pd など) を作用させ、炭素-炭素結合を形成させる反応が幾つか報告されている。中でも低原子価のジルコニウムであるジルコノセンを用いた反応としてはジエン、ジイン、エンインの閉環反応が報告されており、立体選択的に生成物を与える。申請者はこの反応の特色を生かしたヘテロ環化合物及び天然物の合成に成功し、またこれらを触媒反応へと展開することが出来た。

【1】ジルコノセンによる多環式複素環化合物の立体選択的合成法の確立

申請者はまずエンインとして環内オレフィンを有する *N*-Benzyl-*N*-(2-cyclohexen-1-yl)-3-trimethyl-silyl-2-propylamine を用いてジルコノセンによる閉環反応を検討している。根岸らの方法に従って Cp_2ZrBu_2 を調製し、室温でエンインと 2.5 時間反応させ水解したところ、目的とする環化生成物である パーヒドロインドールが 97% という高

収率で単一の成績体として得られた。反応の後処理に 10% $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ を用いると 2 個の重水素が置換した化合物が 65% の収率で得られ、3 環性ジルコナサイクルを形成していることを証明した。また本反応は後処理にヨウ素、イソニトリル、一酸化炭素等を用い種々のインドール誘導体を立体選択的に合成した。

【2】(-)-Dendrobine の全合成

Dendrobine は *Dendrobium nobile* LINDL から単離されたアルカロイドで、その特異な構造から合成化学者の注目を浴び、これまでに 7 つの合成例が報告されており、現在もなお盛んに合成研究が続けられている。申請者は (+)-Carvone を出発原料とし、1,2-還元、ベンジルトシルアミドを求核剤とする光延反応、続いてトシル基の脱保護を行なってアリル化し、閉環原料であるジエンを光学活性体として合成した。それを Cp_2ZrBu_2 を室温で 1.5 時間反応させた後一酸化炭素挿入反応を行なったところ、閉環原料として多置換オレフィンを用いているにもかかわらず 47% という比較的良い収率で三環性ケトンを得ている。この誘導体は X-線結晶構造解析の結果予想通り望みとする立体配置を有していることが明かとなった。この後数工程を経て (-)-Dendrobine の全合成に成功している。

【3】本閉環反応を用いた *trans*-azabicyclo[3.3.0]octane 骨格の合成

N-Allyl-*N*-benzyl-2-cyclohexene-1-ylamine と Cp_2ZrBu_2 を室温で 1.5 時間反応させ、生成したジルコナサイクルに対して一酸化炭素挿入反応を行なうと 3 環性ケトンが 94% という高収率で得られた。その立体配置は X-線

結晶構造解析により決定したところ 5 員環-5 員環の核間は驚くべきことに通常合成することが困難なトランス配置を有している事が分かった。この様な大きな歪みを持った化合物が 94% もの高収率で得られるのは正に遷移金属を用いた反応の特徴であり、この結果は非常に興味を持たれる。また X-線により *trans* azabicyclo[3.3.0]octane 骨格の構造決定を行なった例は今回が初めてであり、その非常に歪んだ構造を初めて明らかにすることが出来た。

【4】ジルコノセンを触媒とした cyclomagnesiation 反応による多環式複素環化合物の合成

申請者はここまでジルコノセンを用いた多環式複素環の合成法を確立したが、最後にこれらの反応を触媒反応へ展開するべく検討した。最近報告された Waymouth らの処方にしたがって反応を行ない種々条件を検討した結果、10 mol % の Cp_2ZrCl_2 を触媒として シクロヘキセニルアルルアミンと 3 当量の BuMgCl を THF 中 4 時間還流したところ閉環体が 62% というほぼ満足のいく収率で得られた。尚生成物は既に申請者が得ている化合物のメチル基に関する立体異性体であり、触媒反応では量論反応とは異なる立体配置を有する kinetic ジルコナサイクルを経て進行したことになる。従って申請者は本閉環反応の触媒サイクルを形成すると共に、量論量のジルコノセンを用いた場合とは異なる選択性で閉環体を得ることが出来た。また、この触媒反応ではアルキルマグネシウム中間体が生成するが、この中間体とヨウ素、酸素などの求電子試薬を反応させることにより、ワンポットで種々の双環性複素環化合物を合成する方法を見いだした。

既に申請者はこれらの結果を欧文誌3報にまとめておりい
ずれも高い評価を得ている。又現在更に4報を詳報として投
稿中である。よって審査員一同が申請者が博士（薬学）の学
位を受けるに充分資格あるものと認定した。