

ローダサイクル中間体を経由する 新規環化反応の開発とその応用

学位論文内容の要旨

遷移金属錯体によって進行する反応の中には、金属を含む環状の中間体、いわゆるメタラサイクル中間体を経由して進行する反応が数多く知られている。メタラサイクル中間体は反応性が高く更に別の化合物や試薬と反応することができ、様々な環状化合物の構築反応として利用できる可能性を秘めている。このメタラサイクル中間体を経由する反応の一つとして Rh(I)錯体による 4-ペンテナール類の環化反応が挙げられる。この反応は 4-ペンテナール類と Rh(I)錯体との反応により 6 員環ローダサイクル中間体が形成され、つづいて還元的脱離が起こり 5 員環化合物が生成する。著者はこの反応の途中で形成されるオキシローダサイクルの反応性に興味を持ち新たな環化反応への展開を目指し研究に着手した。

はじめに、6 員環ローダサイクル中間体への多重結合の挿入を種々検討したが、望みとする反応は進行しなかった。そこで、4,6-ジエナール類と Rh(I)錯体との反応を検討することにした。すなわち、4,6-ジエナール類と Rh(I)錯体との反応で生成する 6 員環ローダサイクル中間体は、 π -アリル中間体を経由して、8 員環ローダサイクル中間体との間で平衡状態になり、還元的脱離が抑制される可能性がある。そして、これらの中間体に多重結合が挿入するならば、7 もしくは 9 員環化合物が生成するのではないかと考えた。そこで、(4Z,6E)-9-フェニルノナ-4,6-ジエナールを用いてアルキンの挿入反応を検討したが目的とする環化体は全く得られなかった。しかし、興味深いことに 8 員環ローダサイクル中間体から直接還元的脱離が進行し生成したと考えられる 7 員環化合物が主生成物として 65%の収率で得られた。このように 8 員環ローダサイクル中間体からの還元的脱離が優先して起こり 7 員環化合物が収率良く得られることに興味を持ち、本反応を詳細に検討することにした。その結果、本反応において基質のジエン部分の幾何異性の違い及びジエン末端の置換基の有無が反応経路に影響を与えることがわかった。

先に述べた 7 員環形成反応の検討途上、Rh(I)錯体によって 1,3-ジエンとオレフィンとの間で環化異性化反応が進行し 5 員環化合物が生成することを見いだした。Rh(I)錯体を用いたジエン-オレフィンの環化異性化反応はこれまで報告されておらず非常に興味をもたれる。そこで、様々な基質を用いて本環化反応の検討を行なった。その結果、本反応においては基質のアリル位の元素の種類が重要であり、アリル位が炭素である場合には環化異性化反応が進行し 5 員環間化合物を良い収率で与え、一方、ヘテロ元素(酸素あるいは窒素)の場合には[4+2]環化付加が進行し二環式化合物のみを与えることがわかった。

このように著者は Rh(I)錯体による 7 員環形成反応及び環化異性化反応を開発する

ことができた。そこでこれらの二つの環化反応を組み合わせたタンデム型環化反応を計画した。すなわち、側鎖にジエンを持つ4,6-ジエナール類とRh(I)錯体を反応させるならば、まずヒドロアシル化反応が進行し7員環化合物を与え、つづいて7員環内のオレフィンと側鎖のジエンとの間で環化異性化反応が進行し、一工程でビシクロ[5.3.0]デセノン骨格を有する環状化合物が得られるのではないかと考えた。そこでまず、(4E,6E,10E,12E)-15-フェニルペンタデカ-4,6,10,12-テトラエナールを合成しRh(I)錯体との反応を行ったところ、目的とする二環式化合物は全く得られず、一段階目のヒドロアシル化反応のみが進行し生成した7員環化合物が66%の収率で得られた。そこで、著者はThorpe-Ingold effectを利用し、二段階目の反応である環化異性化反応を促進させることを考え、側鎖のジエンと4,6-ジエナールとの間、すなわち8位もしくは9位に二つの置換基を導入した基質を合成することにした。これら基質はいずれもジエン末端に直接4級炭素が結合した構造を有しており、この部分をどのように構築するかが合成上大きな問題となった。

一般にアリル位に4級炭素を有する化合物はアルキリデンマロナート誘導体を塩基で処理することにより生成するアニオンのアルキル化反応により合成できることが知られている。一方、アルケニリデンマロナート誘導体の脱共役を伴うアルキル化反応の報告はわずか一例しかない。おそらく、生成したアニオンの負電荷が α 位から ϵ 位にわたり広く非局在化し、位置及び立体選択的なアルキル化反応の進行が困難なためと考えられる。そこで著者はPd錯体を用いたアルケニリデンマロナート誘導体の脱共役を伴うアリル化反応を試みることにした。まずアルケニリデンマロナート誘導体とアリルアセテートを用い反応条件を検討したところ、配位子としてPPh₃、塩基としてLHMDSを用い、DMF中にて反応を行うとアリル化反応は位置及び立体選択的に進行し、望みとするカップリング体が高収率で得られることがわかった。本反応は適用範囲が広く4級炭素にジエンまたはアルケンが直接結合したマロナート誘導体の一般的合成法と成り得ることが明らかになった。

そこで、Pd錯体による脱共役を伴うアリル化反応を利用して9位に二つのメチルエステルを導入したテトラエナールを合成し、Rh(I)錯体によるタンデム型環化反応について検討した。10 mol % Rh(I)錯体存在下、ジクロロエタン中、加熱還流条件にて反応を行ったところ、ヒドロアシル化反応及び環化異性化反応が順次進行し、二環式化合物が単一生成物として44%の収率で得られた。このようにRh(I)錯体が全く異なる二つの環化反応を触媒し、一工程で立体化学が完全に制御されたビシクロ[5.3.0]デセノン骨格を構築できたことは非常に興味深い。本タンデム型環化反応で得られる二環式化合物はセスキテルペン系天然物の基本骨格と同一である。そこで次に、著者は本反応の天然物合成への応用を目指し、(±)-Epiglobulolの合成を行うことにした。タンデム型環化反応で得られる二環式化合物のケトン部位を保護し、つづいて脱炭酸、加水分解を行いカルボン酸へと変換した。得られたカルボン酸をリン酸エステルへと導き、Barton法により目的とする環化体へと変換した。つぎに、二つのオレフィンを持つ環化体の内部オレフィンのみを位置選択的にジブロモプロパン化し、続いてジブロモ部位のジメチル化、オゾン分解、脱カルボニル化反応を行いケタール体を得た。つづいて、脱ケタール化を行い、得られた生成物の機器データは(±)-Apoaromadendroneの文献値と完全に一致した。また、(±)-Apoaromadendroneから文献記載の方法に従い(±)-Epiglobulolへの変換を行い、そのものの機器データも文献値と完全に一致し、ここに(±)-Epiglobulolの全合成を達成した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 佐 藤 美 洋
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 教 授 高 橋 保
副 査 助 教 授 中 村 精 一

学 位 論 文 題 名

ローダサイクル中間体を経由する 新規環化反応の開発とその応用

遷移金属錯体によって進行する反応の中には、金属を含む環状の中間体、いわゆるメタラサイクル中間体を経由して進行する反応が数多く知られている。メタラサイクル中間体は反応性が高く、更に別の化合物や試薬を反応させることができるため、様々な環状化合物の構築反応として展開できる可能性を秘めている。このメタラサイクル中間体を経由する反応の一つとして Rh(I) 錯体による 4-ペンテナール類の環化反応が挙げられるが、大西英博君はこの反応の途中で形成される「オキシローダサイクル」の反応性に興味を持ち研究を展開し、以下に示す成果を挙げた。

1. Rh 触媒による 4,6-ジエナールの新規ヒドロアシル化反応の開発

4,6-ジエナール類と Rh(I) 錯体との反応で生成する 6 員環ローダサイクル中間体は、 π -アリル中間体を経由して 8 員環ローダサイクル中間体との間で平衡状態になる。大西君はこのローダサイクル中間体に着目し、これらの中間体への多重結合の挿入反応を試みた。その結果、この中間体への多重結合の挿入反応は進行せず、当初予想した環化体は全く得られなかったが、8 員環ローダサイクル中間体から直接還元的脱離が進行し 7 員環化合物が主生成物として得られるという興味深い反応を見いだした。この 8 員環ローダサイクル中間体からの還元的脱離により、通常合成が困難な 7 員環化合物が収率良く得られるという現象に興味を持ち、更に本反応を詳細に検討した。その結果、本反応において基質である 4,6-ジエナールのジエン部分、特に 6 位の幾何異性が反応に大きく影響を与えることを見いだした。すなわち、6 位の幾何配置が *E* の基質を用いた反応では 8 員環ローダサイクル中間体からの還元的脱離が専ら進行し 7 員環化合物を生成するのに対し、6 位の幾何配置が *Z* の場合には 6 員環ローダサイクル中間体からの還元的脱離により 5 員環化合物を与えることがわかった。また、ジエン末端の置換基の有無も反応経路に影響を与えることも明らかにした。

2. Rh 触媒によるトリエンの新規環化異性化反応の開発

先に述べた 7 員環形成反応の研究途上、大西君は Rh(I) 錯体によって 1, 3-ジエンとオレフィンとの間で環化異性化反応が進行し、5 員環化合物が生成することを見いだした。このような Rh(I) 錯体によるジエン-オレフィンの環化異性化反応は、これまで報告されておらず新規反応であるため、更に本反応を詳細に検討した。その結果、本反応においては基質のアリル位の元素の種類が重要であり、アリル位が炭素である場合には環化異性化反応が進行し 5 員環間化合物を良い収率で与えるのに対し、ヘテロ元素(酸素あるいは窒素)の場合には[4+2]環化付加が進行し、二環式化合物を生成することを見出した。これらの反応では共通のローダサイクル中間体を經由するにも拘わらず、アリル位のヘテロ元素の有無により反応経路が分岐し全く異なる生成物を与えており大変興味深い。

3. (±)-Epiglobulol の合成

大西君は上述の通り二つの新しい反応を開発したが、更にこれらの環化反応を組み合わせたタンデム型環化反応を計画した。このタンデム型環化反応を実現させるためには「1, 3-ジエン末端に直接四級炭素が結合した 4, 6-ジエナール構造」を持つ極めて合成が困難な化合物を合成する必要が生じた。彼はこの問題点を、Pd 触媒を用いたアルケニリデンマロナート誘導体の脱共役を伴うアリル化反応を新たに開発することで克服した。この新たに開発した方法を用いて合成した「ジエン末端に四級炭素を有する 4, 6-ジエナール誘導体」を用い、Rh(I) 錯体によるタンデム型環化反応について検討を行ったところ、10 mol % Rh(I) 錯体存在下、ジクロロエタン中、加熱還流条件にてタンデム型環化反応が進行し、二環式化合物が単一生成物として 44%の収率で得られた。このタンデム型環化反応では立体化学が完全に制御されたビシクロ[5. 3. 0]デセノン誘導体が生成するが、この骨格はセスキテルペン系天然物の基本骨格によく見られる構造である。そこで次に、彼は本反応の天然物合成への応用を目指し、(±)-Epiglobulol の合成を検討した。タンデム型環化反応で得られた二環式化合物のケトン部位を保護し、つづいて脱炭酸、加水分解を行いカルボン酸へと変換した。得られたカルボン酸をリン酸エステルへと導き、Barton 法により目的とする環化体へと変換した。更に、二つのオレフィンを持つ環化体の内部オレフィンのみを位置選択的にジブロモプロパン化し、続いてジブロモ部位のジメチル化、オゾン分解、脱カルボニル化反応、続く脱ケタール化を経て、文献既知の(±)-Apoaromadendroneへと変換した。得られた生成物の機器データは(±)-Apoaromadendrone の文献値と完全に一致した。更に、(±)-Apoaromadendrone から文献記載の方法に従い(±)-Epiglobulol への変換にも成功し、(±)-Epiglobulol の全合成を達成した。

以上のように大西君は、Rh(I) 錯体のヒドロアシル化反応の過程で形成される「オキシローダサイクル」の反応性の検討から研究を開始し、ローダサイクル中間体を經由する二つの新規環化反応(4, 6-ジエナールのヒドロアシル化反応、及びトリエンの環化異性化反応)を開発し、更にこれらの環化反応を組み合わせた新規タンデム型環化反応の開発へと研究を大きく展開させた。また、このタンデム型環化反応の基質が合成困難であったため、この化合物を合成するために Pd 触媒を用いたアルケニリデンマロナート誘導体の脱共役を

伴うアリル化反応を新たに開発した。更に、これらの自身が開発した四つの反応を巧みに組み合わせることにより、最終的にセスキテルペン系天然物である(±)-Epiglobulolの合成をも達成した。従って、審査委員会は本研究成果が博士（薬学）の学位を受けるに十分値する業績であると判断した。