

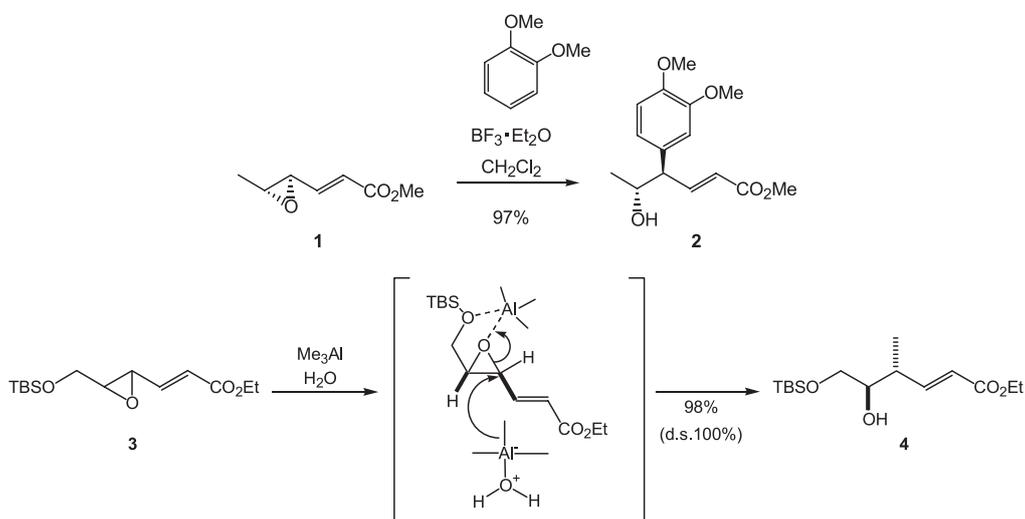
氏名(本籍)	たかだひさし 高田久嗣(茨城県)
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博甲第113号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
学位授与年月日	平成23年3月31日
学位論文題目	複素三員環の高い反応性を利用した新規反応の開発及びLepranthinの全合成研究
論文審査委員	主査 南雲紳史 副査 橋本和彦 今村保忠 秋田弘幸 中田忠 宮下正昭

### 論文要旨

有機分子が有する性質は、含まれる官能基の種類だけでなく、その立体構造とも関係する。例えば、炭素原子が $sp^3$ 混成をとった場合には、その結合角が $109^\circ$ 前後であるときに最も安定となり、実際に鎖状分子中の炭素原子はこのぐらいの結合角を常にとっている。このことは環状化合物の安定性にも関係してくる。例えば、六員環構造における各中心原子は全く無理なく $109^\circ$ 前後の結合角をとることができる。自然界に存在する有機分子の中で、最も良く目にするリングサイズが六員環であるのもこのためである。一方、三員環構造における各結合角は幾何学的な制約から約 $60^\circ$ しかとれず、 $50^\circ$ 近い結合角の歪みを持つことになる。そのため、三員環構造は極めて不安定なリングシステムである。有機分子に見られる三

員環構造のうち、炭素以外の原子も含むものを複素三員環という。酸素原子を含むエポキシドおよび窒素原子を含むアジリジンがその代表例である。これらは大きな環ひずみをもっている上に、比較的開裂しやすいC-O結合やC-N結合を有することから、極めて反応性に富んだ官能基である。これまでもエポキシドやアジリジンを用いた多くの合成反応が開発されている。そのうち最も報告されているのは、さまざまな求核試剤との開環求核置換反応である。これらの反応は、2炭素増炭したアルコールやアミンが立体特異的に得られることから、様々な天然物の全合成研究にも応用されている。しかしながら、エポキシドやアジリジンは2つの反応点を有しており、求核反応における位置選択性が重要な問題点となる。

これに対し、様々な研究がこれまでになされてきた。



Scheme 1

その解決策の1つに、3員環の近傍に共役ビニル基を隣接させることにより反応点を制御する手法が知られている。秋田教授らはビニルエポキシド**1**のFriedel-Crafts反応（以下FC反応）を検討し、各種ベンゼン誘導体が二重結合と隣接したエポキシド炭素と位置選択的に反応し、アルコール**2**が高収率で得られることを報告している（Scheme 1）。また、宮下教授はビニルエポキシド**3**に対する立体特異的メチル化反応を報告している。本反応はエポキシドと隣接する酸素官能基がアルミニウムとキレートを経ることが重要である。この場合にもメチル基は二重結合と隣接したエポキシド炭素と位置選択的に反応している。これらの反応はいずれもエステルと共役したビニルエポキシドを基質として用いており、遷移状態のビニル基による共鳴安定化がC4位で反応することの制御因子として考えられる。

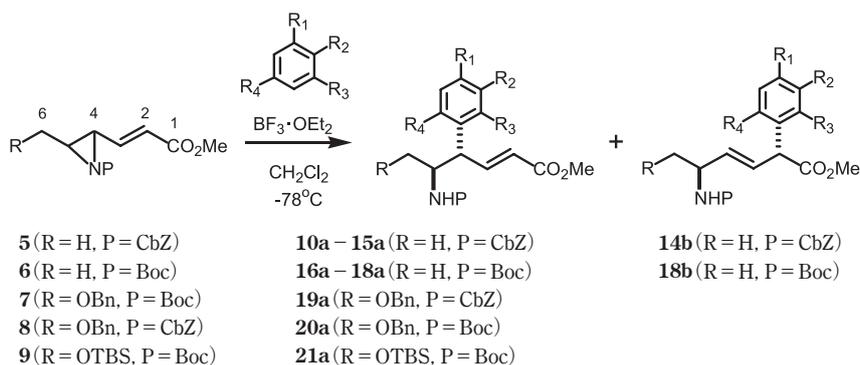
このような背景のもと、著者は複素三員環の特性に着目した新規反応の開発および天然物合成への応用を検討した。新規反応の開発研究としては、今までに報告例のないビニルアジリジンの位置選択的FC反応について検討した。また、天然物の合成研究としては、エポキシドの位置選択的な開環置換反応を基盤として、地衣類から単離されたマクロライド、Lepranthinの全合成研究を行った。

## 1. ビニルアジリジンの位置選択的Friedel-Crafts反応

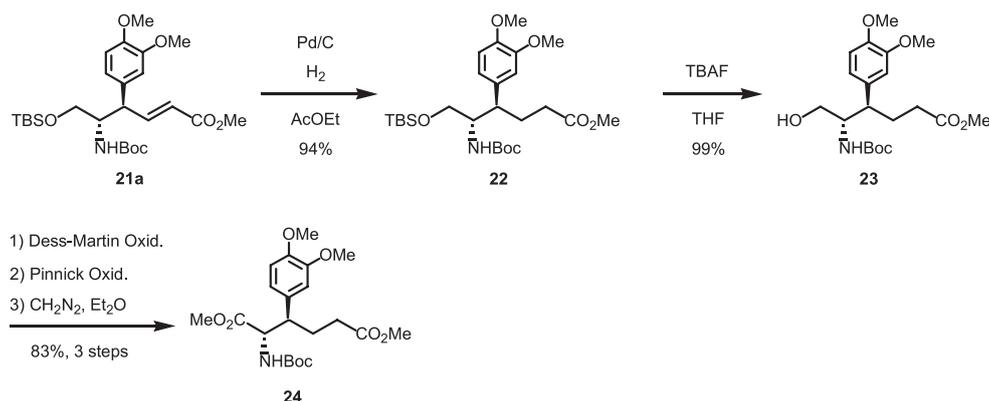
ビニルエポキシドと同様、ビニルアジリジンにおいても、FC反応が位置選択的に進行するものと期待して、5種類のビニルアジリジン**5-9**と種々のベンゼン誘導体によるFC反応を検討した（Table 1）。基質をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、アルゴン気流下、-78℃にてベンゼン誘導体、BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>を順次滴下し、さらに-78℃下で攪拌を続けたところ、いずれも30分以内に基質の消失が確認された。Entry 5, 9で用いた*p*-ジメトキシベンゼン以外のベンゼン誘導体はC4位で位置選択的に反応し、4-アリル-5-アミノ-2-ヘキセノエート誘導体**10a-13a**, **15a-17a**, **19a-21a**だけが生成した（Entries 1-4, 6-8, and 10-12）。一方、*p*-ジメトキシベンゼンを用いた場合には、S<sub>N</sub>2'反応により生成した2-アリル-5-アミノ-3-ヘキセノエート誘導体**14b**, **18b**が4-アリル-5-アミノ-2-ヘキセノエート誘導体**14a**, **18a**とともに得られた（Entries 5, 9）。

次に、本反応の合成化学的な有用性を示すため、FC反応で得られた**21a**を合成原料として、フェニルアラニンとホモグルタミン酸が融合した非天然型アミノ酸**24**の合成を行った。アミン**21a**を接触水素化、TBAFによるシリル基の除去を行い、アルコール**23**を得た。**23**に対しDess-Martin酸化、Pinnick酸化、CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>によるエステル化を順次行い目的とするホモグルタミン酸誘導体**24**を合成した（Scheme 2）。

Table 1



Entry	Aziridines	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Products	Yields	Ratio (a : b)
1	5	OMe	H	H	H	10a	71%	
2	5	H	Me	H	OMe	11a	79%	
3	5	OMe	OMe	H	H	12a	85%	
4	5	OMe	H	OMe	H	13a	81%	
5	5	H	OMe	H	OMe	14a + 14b	73%	ca. 1.5 : 1
6	5	OMe	H	OMe	OMe	15a	99%	
7	6	OMe	OMe	H	H	16a	83%	
8	6	OMe	H	OMe	H	17a	76%	
9	6	H	OMe	H	OMe	18a + 18b	76%	ca. 2 : 1
10	7	OMe	OMe	H	H	19a	79%	
11	8	OMe	OMe	H	H	20a	73%	
12	9	OMe	OMe	H	H	21a	91%	



Scheme 2

## 2. エポキシドを利用した合成研究

Lepranthinは、1904年にW. Zopfによって地衣類より単離された天然物であり、12個の不斉中心を含むポリプロピオネート構造を有する16員環ジオライドである。単量体のセコ酸は2個のメチル基と4個のヒドロキシ基を含む6個の不斉炭素を有しており、それら4連続不斉中心の立体選択的構築が合成上の最重要課題である (Figure 1)。著者は、Lepranthinの生理活性が未知であること、またその構造がユニークであることに興味を持ち、先に述べた立体特異的エポキシド開環反応を基盤と

したLepranthinの全合成研究を検討した。

光学活性な25をKatsuki-Sharplessエポキシシ化、Dess-Martin酸化、Wittig反応に順次付しエステル26を合成した。保護基の変換により27へ導いた後、パラジウム触媒/ギ酸の条件でビニルエポキシド27の還元反応を行った。得られたアルコール28をtert-butyltrimethylsilyl (TBS) 基で保護した後、DIBAH還元、Katsuki-Sharpless酸化を順次行いエポキシアルコール29へと導いた。29に対し、Lipshutz試薬を用いてメチル化を行った後NaIO<sub>4</sub>処理し、得られた1,3-ジオール30の1級ヒドロキ

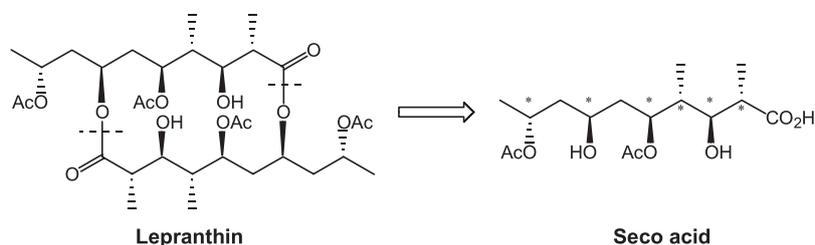
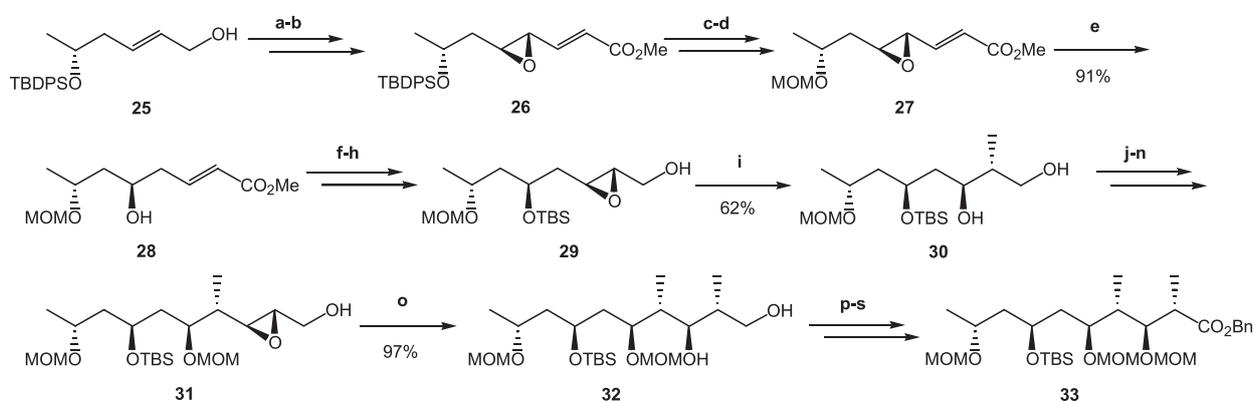


Figure 1



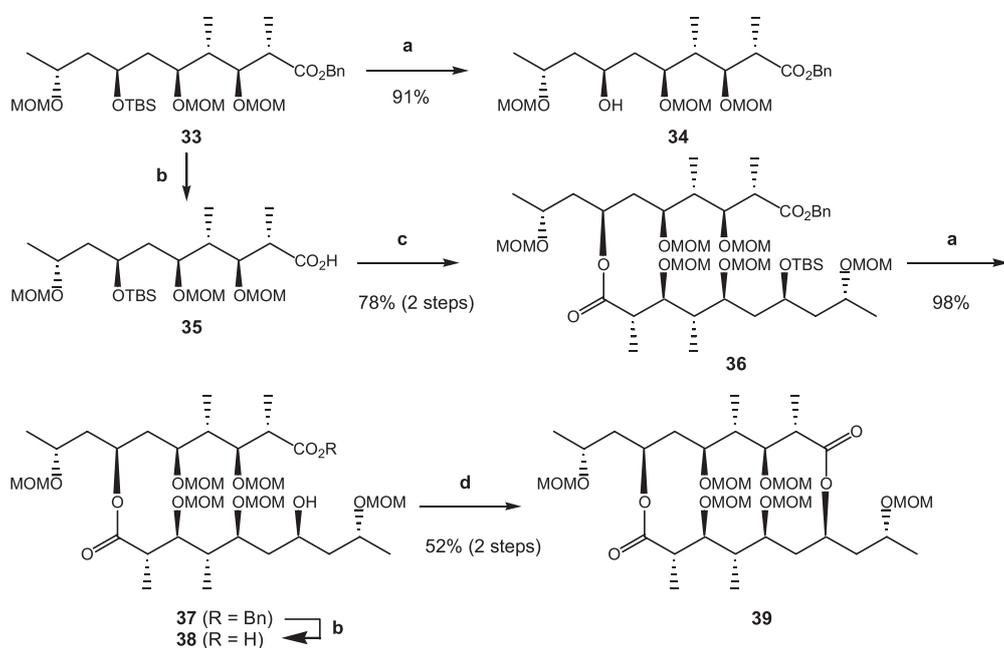
Scheme 3 (a) L-(+)-DET, Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30°C, 87%; (b) Dess-Martin Periodinane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me, 91%; (c) TBAF, THF, 97%; (d) MOMCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95%; (e) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>, HCOOH, Et<sub>3</sub>N, Bu<sub>3</sub>P, 91%; (f) TBSCl, Imidazole, DMF; (g) DIBAH, THF, -25°C, 92%, 2 steps; (h) L-(+)-DIPT, Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C, 88%; (i) MeLi, CuCN, Et<sub>2</sub>O, -55°C, then NaIO<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, 62%; (j) TEMPO, NaOCl, TBAB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub> aq., 0°C, 91%; (k) (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, NaH, THF, 0°C, 84%; (l) MOMCl, DIPEA, TBAI, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 50°C, 98%; (m) DIBAH, THF, -30°C, 97%; (n) L-(+)-DIPT, Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C, 91%; (o) MeLi, CuCN, Et<sub>2</sub>O, -50 to -10°C, 97%; (p) TEMPO, NaOCl, TBAB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub> aq., 0°C; (q) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, 2-Methyl-2-butene, THF, H<sub>2</sub>O, 0°C; (r) BnBr, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TBAI, DMF, 92%, 3 steps; (s) MOMCl, DIPEA, TBAI, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 50°C, 97%.

シ基選択的な酸化反応でアルデヒドへと変換した。これに対し、Horner-Emmons反応による炭素鎖伸長、2級ヒドロキシ基の保護、DIBAH還元、Katsuki-Sharplessエポキシ化を順次行い、エポキシアルコール**31**へと導いた。さらに、Lipshutz試薬による**31**のメチル化を行ったところ、1,3-ジオール**32**が高収率で得られた。**32**の1級ヒドロキシ基を酸化した後、カルボン酸及びヒドロキシ基の保護を行い、Lepranthinの単量体としてのセコ酸誘導体**33**を合成した (Scheme 3)。

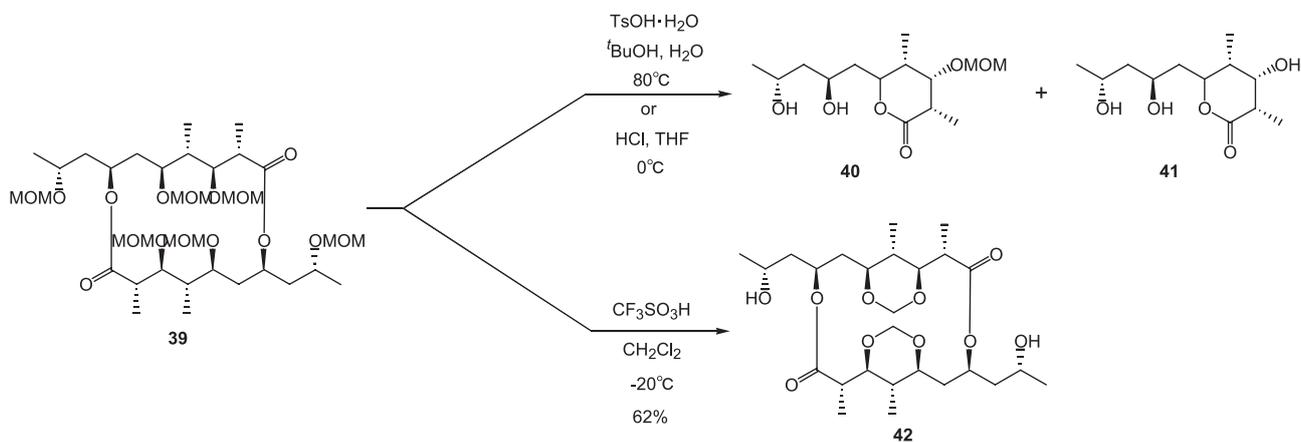
次にLepranthinのマクロジオライド骨格の構築を検討した (Scheme 4)。化合物**33**をDDQで処理するとアルコール**34**が得られた。また、**33**を接触水素化に付すと望むカルボン酸**35**が得られた。化合物**34**と**35**の縮合

を山口試薬を用いて行い、得られた**36**から2行程を経てヒドロキシカルボン酸**38**へと導いた。最後に、山口試薬によるマクロラクトン化を行い、Lepranthinの基本骨格を有するジオライド**39**の合成に成功した。

最後に、得られた**39**のMOM基の除去を試みたが (Scheme 5)、酸触媒による加水分解では基質の分解が起き、単量体のラクトン**40**、**41**が生成した。また、酸を用いた脱保護を検討したが、MOM基が架橋したメチレンジオキシ**42**が主生成物として得られた。今後はMOM基の脱保護条件を検討した後、アセチル基を位置選択的に導入することによりLepranthinの全合成を達成する計画である。



**Scheme 4** (a) DDQ, THF, H<sub>2</sub>O, 60 °C; (b) Pd/C, H<sub>2</sub>, AcOEt; (c) **34**, 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, DIPEA, DMAP, THF; (d) 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, DIPEA, DMAP, THF, benzene.



**Scheme 5**

## 結論

著者はビニルアジリジンの位置選択的FC反応を見出し、フェニルアラニンとホモグルタミン酸が融合した非天然型アミノ酸の合成に応用した。また、エポキシド開環反応を基盤としてLepranthinの全合成研究を行い、全ての立体配置を満足したジオライド誘導体の合成に成功した。

## 論文審査要旨

2月25日（金）2時30分より、高田久嗣（有機合成化学研究室）の論文公開発表会をおこなった。

有機分子に見られる三員環構造のうちエポキシドやアジリジンは、大きな環ひずみを有する上に、比較的開裂しやすいC-O結合やC-N結合を含んでいるため、反応性の高い官能基である。特に求核試薬の攻撃を伴う開環反応は有用な有機合成反応として認識され、さまざまな薬理活性物質の合成に広く利用されてきた。例えば、最近ではアジリジンの開環反応が、新型インフルエンザウイルスに有効なタミフルの合成に利用されている。しかしながら、エポキシドやアジリジンは2つの反応点を有するという問題があり、従来の方法ではその反応部位の制御が困難であった。したがって、選択的に片方の反応点だけで反応を進めること、すなわち位置選択性の実現は有機合成化学の重要課題の1つである。

申請者は、アジリジンの開環反応では、エポキシドに比べ位置選択性の問題に取り組んだ例が少ないことに着目し、アジリジンに二重結合が共役した基質すなわちビニルアジリジンと各種ベンゼン誘導体のFriedel-Crafts

反応（ベンゼン環に炭素原子をつなげる反応）を検討した。その結果、ベンゼン環は二重結合に隣接したアジリジン炭素とだけ反応することを見出した。また、その反応を利用してホモグルタミン酸とフェニルアラニンが融合した非天然型アミノ酸誘導体の合成に成功した。本研究は有機合成化学における新しい方法論を確立したという意義だけでなく、新薬開発のリード探索という点からも期待される。

また申請者はそれらの反応を利用することにより、地衣類より単離されたレプランチンというマクロライド天然物の合成研究に取り組んでいる。マクロライドは大きなリングサイズのラクトン構造を有する化合物の総称であるが、それらの中には大変強力な抗菌作用や抗腫瘍活性を有するものが知られている。マクロライドの多くは植物や海洋生物、バクテリアなどから単離されるが、レプランチンを含め地衣類から単離されたものは数種類しか報告されていない。特殊環境に生息する地衣類は、外敵への対抗手段として、類例のない二次代謝物を産生していると考えられる。レプランチンもそのような二次代謝物の1つである。残念ながら、これまでに薬理活性に関する報告はないが、申請者は新しい医薬品開発のリード化合物としてレプランチンに期待し、その全合成研究に取り組んだ。レプランチンの構造はたいへん複雑なものであるが、申請者は今回基本骨格と全ての不斉中心が揃った前駆体の合成に内外でも初めて成功した。

以上の研究成果は3編の査読付き学術雑誌に掲載されており、博士論文として十分な内容を含んでいる。よって申請者は学位授与に十分値するものと判断する。