



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	第 302 号
氏名	赤堀 禎紘
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	Ireland-Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸とする酸化型テルペノイド類の合成研究
論文審査担当者	主査： 樋口 恒彦 副査： 中村 精一, 中川 秀彦, 池田 慎一

氏名	あかほり よしひろ 赤堀 禎紘
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 302 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Ireland-Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸とする酸化型テルペノイド類の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 樋口 恒彦 (副査) 教授 中村 精一・教授 中川 秀彦・准教授 池田 慎一

論文内容の要旨

Ireland-Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸とする
酸化型テルペノイド類の合成研究

赤堀 禎紘

C17 位酸化型トリテルペノイドや C9 位酸化型ジテルペノイドは主に植物から単離される化合物群の一種であり、図 1 に示した OSW-1 (1) やフィサグリン C (2) のように複雑な構造と興味深い生物活性を持つものが数多く知られている。これらの化合物には隣接する第四級 2 つを含む三連続不斉中心を持つ共通モチーフ 3α 、 3β が含まれている。酸素原子が置換した第四級不斉中心の立体配置のみが異なる両モチーフを含む化合物は、天然物およびその誘導体を供給する上で有用な合成中間体となることが期待される。現在までに報告されているこれらの天然物の合成研究では、予め核間に置換基を持つ多環式化合物に対してジアステレオ選択的な反応を行い、隣接するもう一方の第四級不斉中心を立体選択的に構築している。

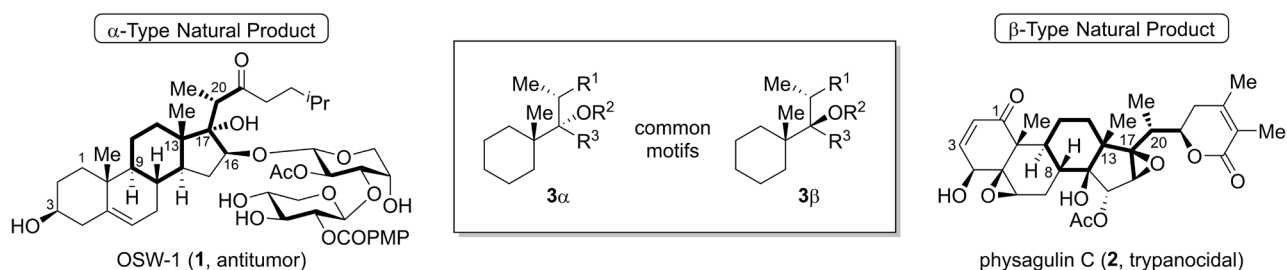


Figure 1. Oxygenated terpenoids and common motifs 3α and 3β .

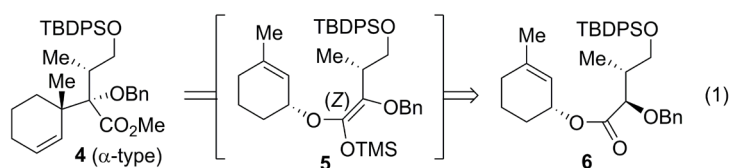
ところで、Ireland-Claisen 転位は基質調製が容易であること、温和な条件下で反応が進行すること、生成物の立体配置が予測可能なことから不斉中心の構築を伴う C-C 結合形成に広く活用されてきた反応である。連続する四置換炭素の構築にも利用された実績があり、立体選択性の獲得に成功した例も知られている。本反応の立体選択性は中間体であるシリルケテンアセタールの立体化学 (*E/Z*) と遷移状態の立体配座により制御されるが、二連続第四級不斉中心に関する複数の

立体異性体を作り分けた成功例は Zakarian らと Zhai らのわずか 2 グループからの報告に限られる。

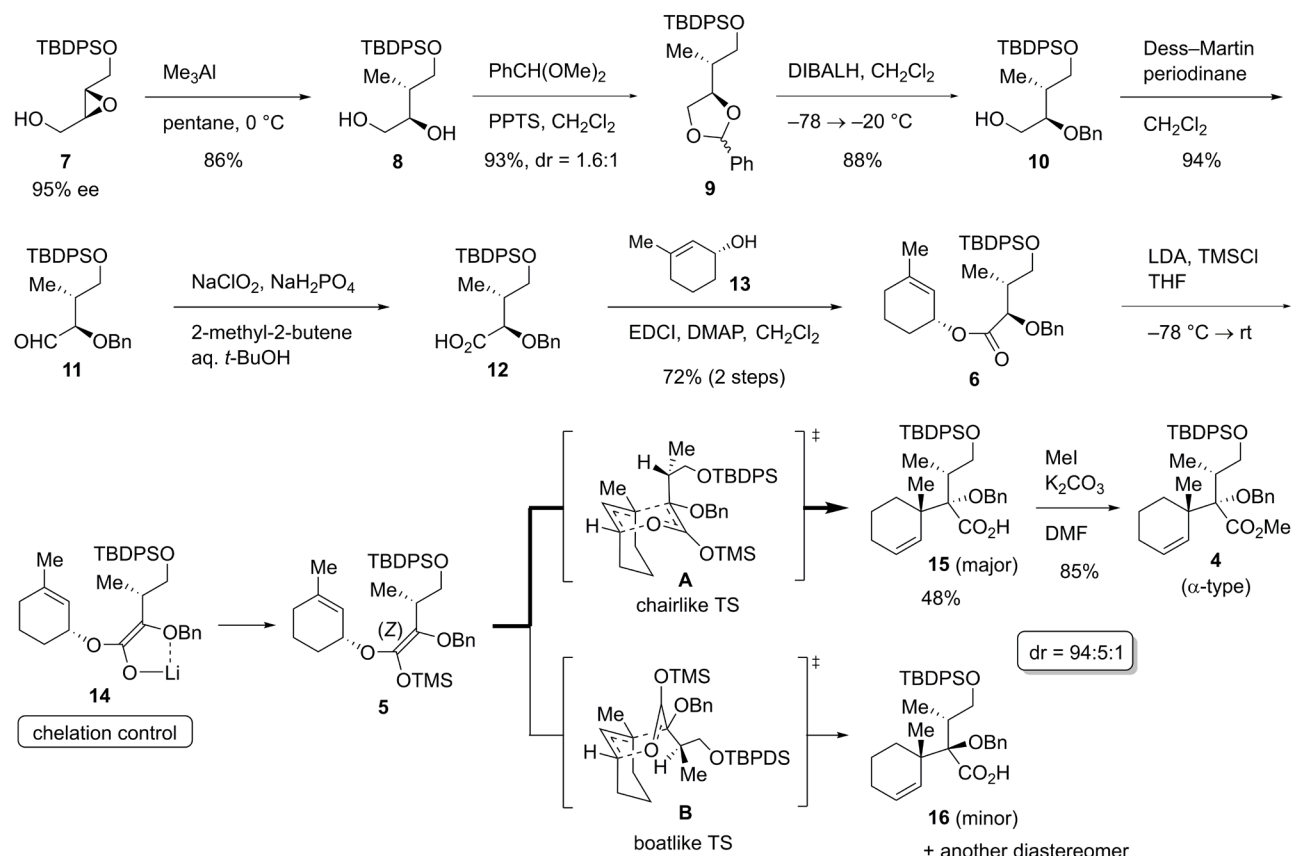
本研究では、Ireland-Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築により、共通モチーフ **3 α** および **3 β** を含む化合物を立体選択的に合成することを目指した。その結果、非環状カルボン酸由来のエステルを基質とすればモチーフ **3 α** 型生成物が、一方で環状カルボン酸由来のエステルを基質とすればモチーフ **3 β** 型生成物がそれぞれ高立体選択的に得られることを見出した。また、環状カルボン酸由来のエステルを基質とする場合でも、遷移状態の立体障害を軽減させる工夫を施すことによりモチーフ **3 α** 型生成物を完璧な立体選択性で得ることに成功した。さらに、これらの転位生成物に対して化学変換を行うことで、C9 位酸化型ラブダン骨格および C17 位酸化型トリテルペノイド類の一種シラシロシド E-1 アグリコン CDE 環部の構築を達成した。

1.1. 非環状カルボン酸由来のエステルを基質とする Ireland-Claisen 転位

式 1 に示したように、 α 位に酸素原子が置換したエステル **6** からシリルケテンアセタールを調製すればキレーション制御により (*Z*)-異性体 **5** が立体選択的に得られ、いす形遷移状態を経て転位反応が進行すれば、エステル化後に **3 α** 型化合物 **4** が得られるものと考えた。



まず、Sharpless 不斉エポキシ化により得られる文献既知化合物 **7** (95% ee) のエポキシドを位置選択的に開裂して 1,2-ジオール **8** とし、ベンジリデンアセタール化と DIBALH によるアセタールの還元の開裂反応を行ってアルコール **10** を得た (スキーム 1)。続いて、Dess-Martin 酸化と亜塩素酸酸化により非環状カルボン酸 **12** へと導き、別途調製したアルコール **13** と縮合させて目的のエステル **6** を合成した。エステル **6** に対して低温で LDA と TMSCl を作用させて (*Z*)-シリルケテンアセタール **5** を生成させた後に室温まで昇温すると、Ireland-Claisen 転位が進行してカルボン酸 **15** と **16**、および出発物質 **7** に微量に含まれるエナンチオマー由来の生成物の混合物 (dr = 94:5:1) を与えた。主生成物 **15** は中間体である **5** から通常エネルギー的に有利ないす形遷移状態 **A** を経て、異性体 **16** は舟形遷移状態 **B** を経て転位反応が進行して生成したものと考えられる。分離可能な主生成物 **15** をメチルエステル化することで標的化合物 **4** に導くことができた。このよ



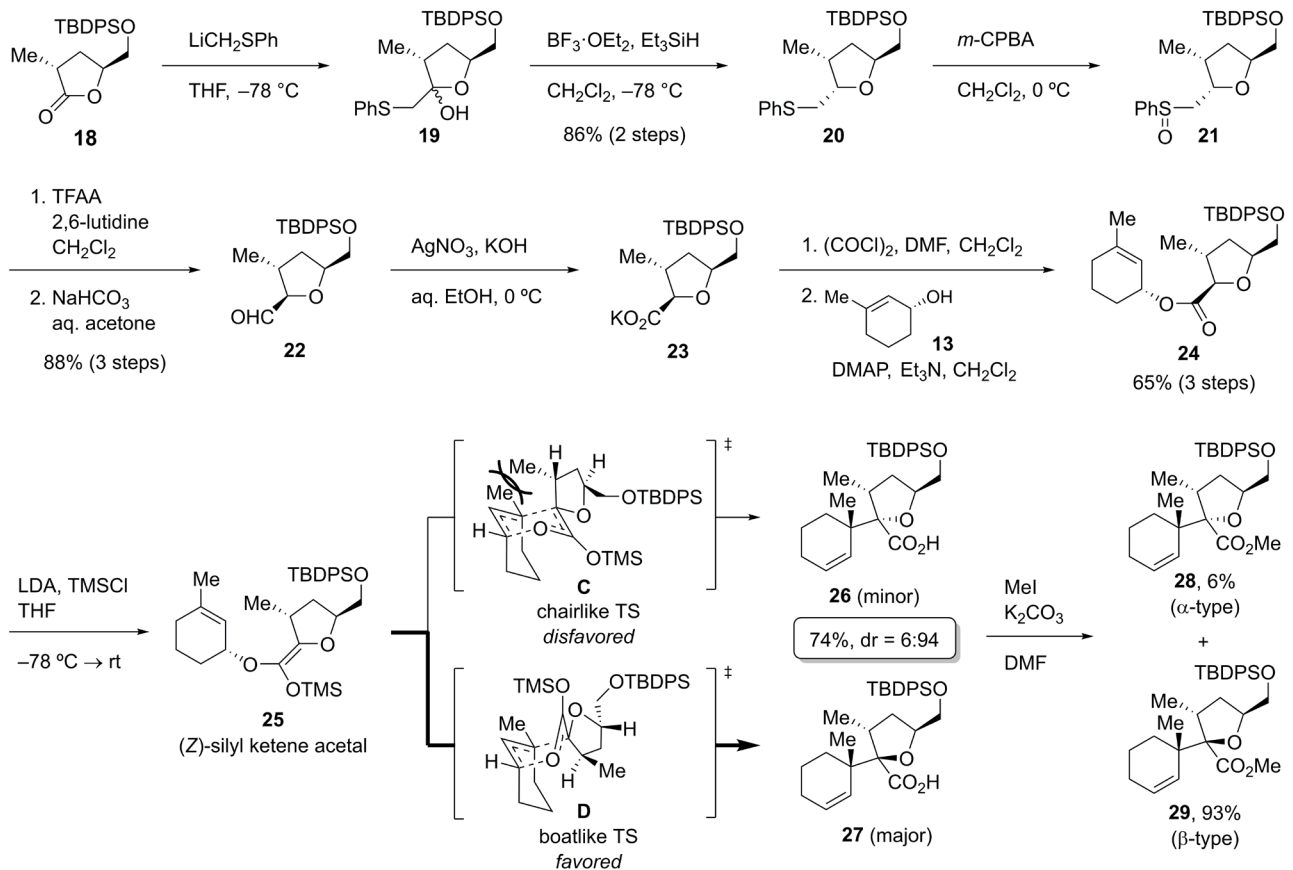
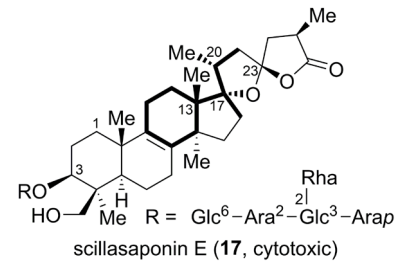
Scheme 1. Synthesis and Ireland-Claisen rearrangement of ester **6**.

うに、Ireland-Claisen 転位により隣接する第四級不斉中心を一挙に構築してモチーフ 3 α 型化合物 15 を高い立体選択性で得ることに成功した。

1.2. テトラヒドロフランカルボン酸由来のエステルを基質とする Ireland-Claisen 転位

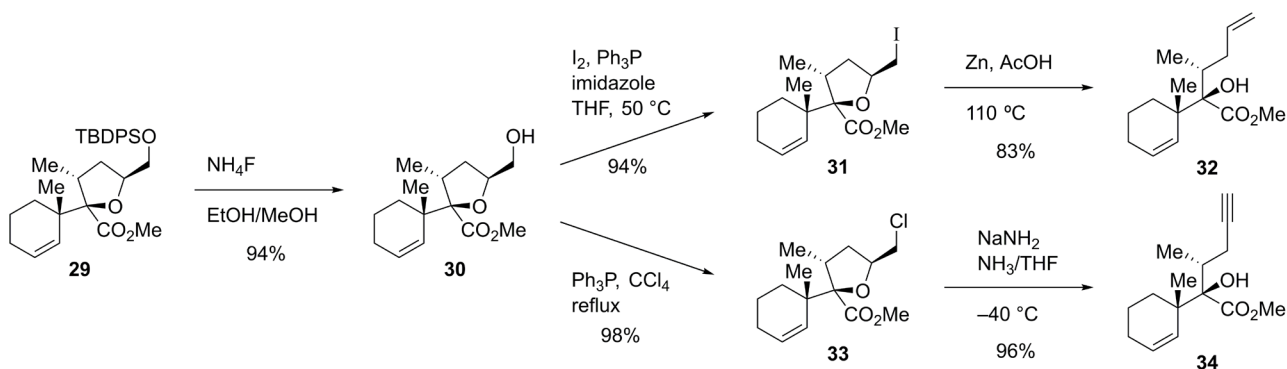
C17 位酸化型トリテルペノイド類中にはシラサポニン E (17) のようにモチーフ 3 α 型のオキサスピロ環構造を持つ天然物も少なくない。予めテトラヒドロフラン環を持つ基質を用いて転位反応を行えば、これらの天然物により直接的にアプローチ可能と予想した。

まず、文献既知のラクトン 18 に対してフェニルチオメチルリチウムを付加させた後、シラン還元を行ってスルフィド 20 へと変換した(スキーム 2)。20 を *m*-CPBA で酸化して得られるスルホキシド 21 を Pummerer 転位によりアルデヒド 22 へと導いた後、Tollens 酸化を行ってカルボン酸カリウム塩 23 とした。23 を酸塩化物に変換してアルコール 13 と縮合させることでエステル 24 を合成した。エステル 6 と同一条件下で 24 を転位させたところ、この場合には (*Z*)-シリルケテンアセタール 25 から舟形遷移状態 D を経て転位反応が進行し、モチーフ 3 β 型カルボン酸 27 が主生成物 (dr = 6:94) となることが明らかになった。この結果は、THF 環に置換したメチル基に由来する立体反発により *いす*形遷移状態 C の形成が妨げられたことに起因したものと考えられる。なお、26 と 27 は、炭酸カリウム存在下ヨウ化メチルで処理してメチルエステル 28 と 29 に変換することで分離可能であった。



Scheme 2. Synthesis and Ireland-Claisen rearrangement of ester 24.

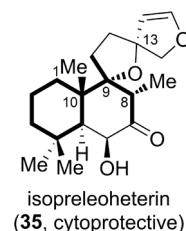
ここで得られた 29 は、THF 環を位置選択的に開環できればモチーフ 3 β 型合成中間体として利用可能と考えられる。そこで、29 の TBDPS 基を除去したアルコール 30 を用いて開環を試みたところ、ヨウ化物 31 に変換して亜鉛による還元的開裂反応を行えばアルケン 32 が、塩化物 33 に変換して NaNH_2 処理すればアルキン 34 が合成できることがわかった(スキーム 3)。このように、環状カルボン酸由来のエステルを用いて Ireland-Claisen 転位を行えば、モチーフ 3 β 型生成物が得られることを見出した。



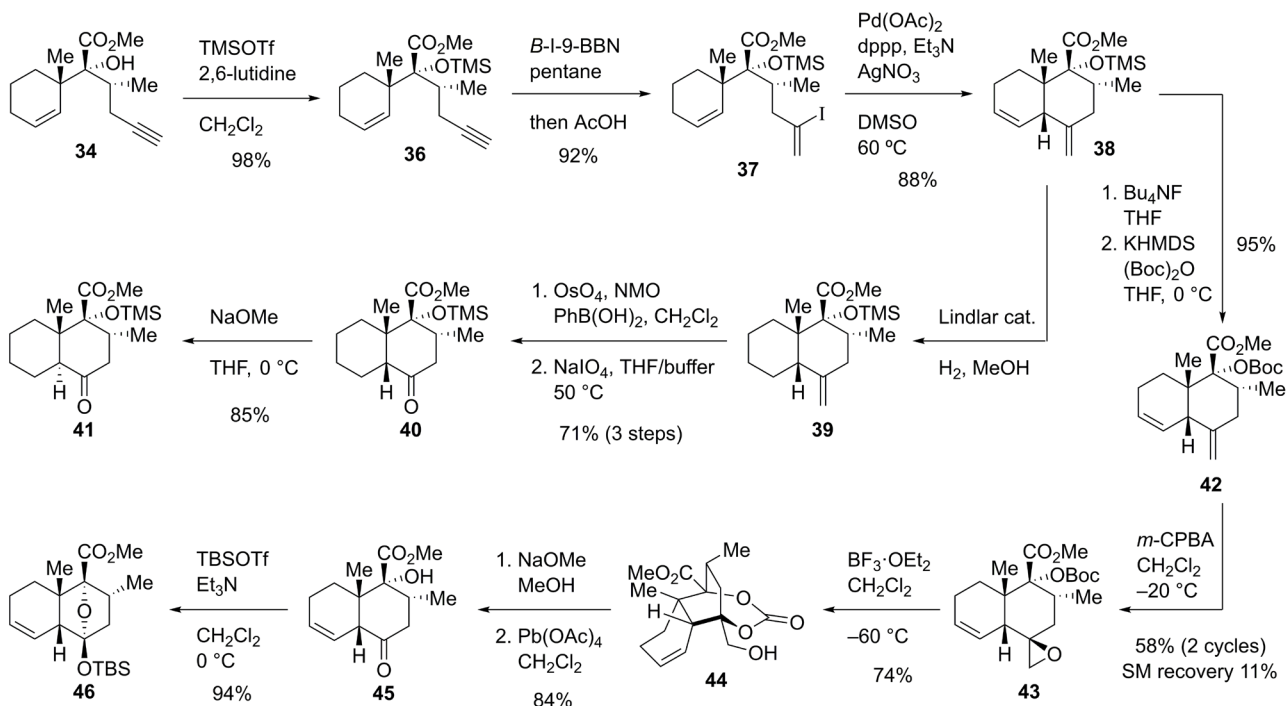
Scheme 3. Synthesis of alkene **32** and alkyne **34** through a regioselective THF opening reaction.

1. 3. C9 位酸化型ラブダン骨格の構築

イソプレレオヘテリン (**35**) のように、トランスデカリン環を母核とするラブダン類として共通モチーフ **3β** を含む化合物が数多く単離されている。そこで、**3β** 型合成中間体 **34** からラブダン骨格の構築を試みた。



34 の第三級アルコールを TMS 基で保護した後、ヨードホウ素化によりヨードアルケン **37** とした (スキーム 4)。**37** を基質として六員環の構築を試みたところ、銀塩存在下での分子内 Heck 反応により良好な収率 (88%) で環化生成物 **38** が得られることを見出した。**38** が持つ 1,4-ジエンの識別法としては Lindlar 触媒を用いる水素添加が有効で、内部アルケンのみを選択的に還元可能となった。還元生成物 **39** のエキソメチレンを奈良坂らの方法に従って酸化的に開裂し、3 工程 71% と良好な収率でケトン **40** へと変換した。最後に NaOMe 処理によりケトン α 位をエピメリ化させてラブダン骨格を持つトランスデカロン **41** に誘導することができた。続いて、天然物合成に向けてより官能基化された化合物への変換も視野に入れ、環内の二重結合を保持したままラブダン骨格を構築する合成ルートの確立を目指した。Heck 生成物 **38** に対して種々の反応剤を作用させた結果、*m*-CPBA 酸化を行った場合にはエキソメチレンが優先的にエポキシ化されるという興味深い知見が得られた。そこで、先の変換を考慮して TMS 基を Boc 基に交換した 1,4-ジエン **42** に *m*-CPBA 酸化を行ってエポキシド **43** とした。**43** に対して低温下で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させて三環性化合物 **44** に導いた後、環状カルボナートの加溶媒分解により生じた 1,2-ジオールを四酢酸鉛で酸化的に開裂して不飽和デカロン **45** を合成した。**45** に TBSOTf を作用させて生じるアセタール **46** はアルコールとケトンが一



Scheme 4. Construction of labdane skeleton from alkyne **34**.

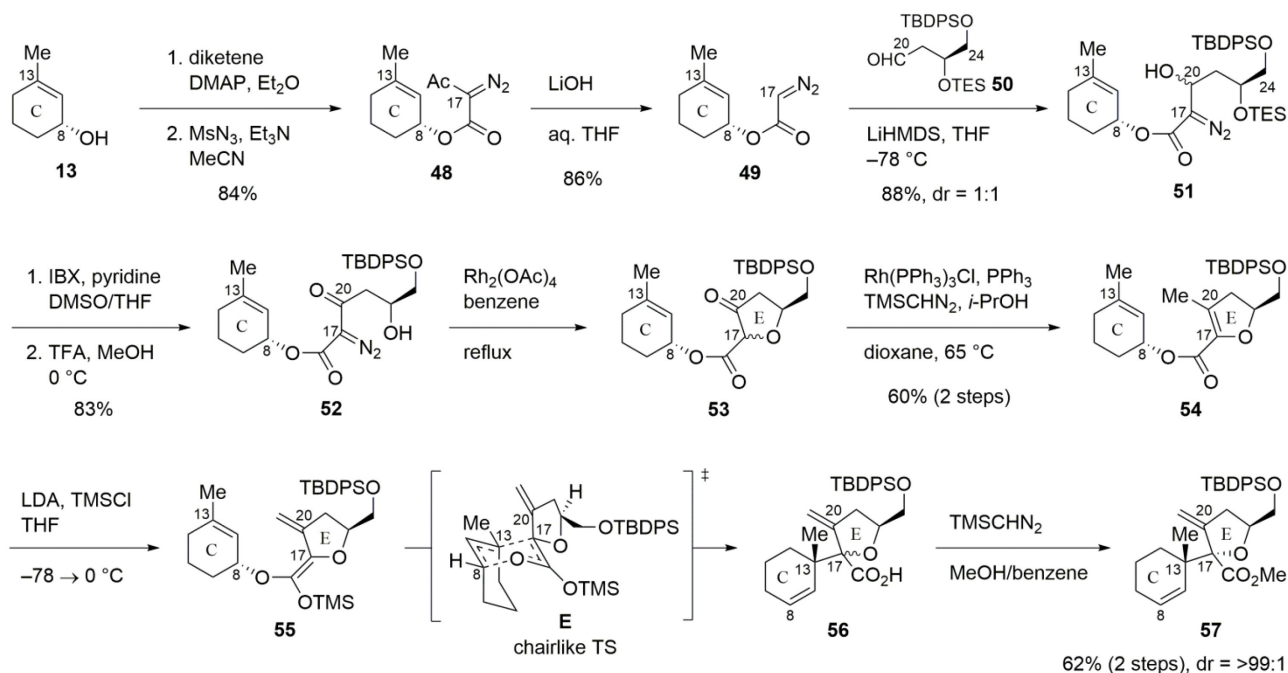
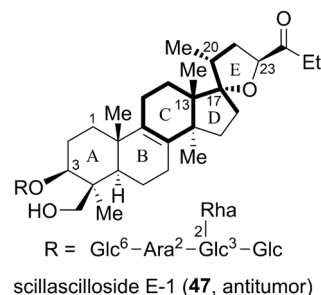
緒に保護された化合物であり、ラブダン類の合成中間体として利用可能と考えられる。

2. 抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 アグリコン CDE 環部の合成研究

シラシロシド E-1 (**47**) は 1985 年に川崎らによってユリ科植物 *Scilla scilloides* から単離・構造決定され、2002 年に *in vivo* においても強力な抗腫瘍活性を示すことが明らかにされたサポニンである。本化合物はオイコステロール骨格を持つアグリコンに分岐した糖鎖が結合した構造をしており、アグリコンの CDE 環部には THF 環を含むモチーフ **3** α が含まれている。筆者はシラシロシド E-1 の顕著な生物活性に着目し、Ireland-Claisen 転位による二連続不斉中心の一段階構築を鍵工程として合成研究に着手した。

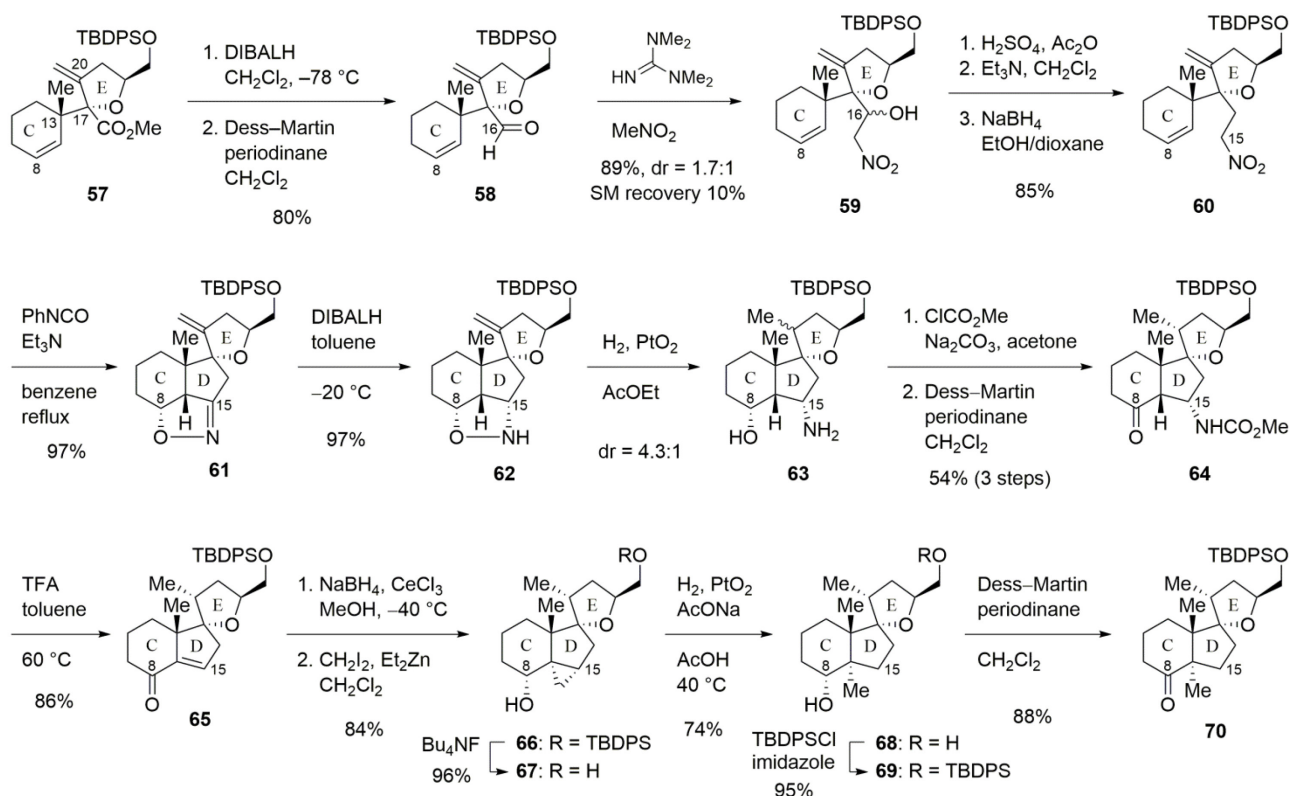
先の結果から、予め THF 環を持つエステルを基質として CDE 環部を構築するためには C20 位メチル基に起因する立体障害を軽減させる必要が示唆された。そこで、二重結合を導入して C20 位を平面構造にすることを考えた。

合成はアルコール **13** を出発物質として行った(スキーム 5)。はじめに、**13** のアセトアセチル化と活性メチレンへのジアゾ基の導入により **48** を得た後、**48** のアセチル基をレトロ Claisen 縮合により除去してジアゾ酢酸エステル **49** へと導いた。**49** をリチオ化して別途調製したアルデヒド **50** に付加させた後、生じたアルコール **51** の IBX 酸化と TES 基の選択的な除去を経てジアゾアルコール **52** を合成した。酢酸ロジウム(II)が懸濁した還流ベンゼンに **52** を滴下すると分子内 O-H 挿入反応が瞬時に進行して E 環が形成されたが、得られた β -ケトエステル **53** はシリカゲル上で容易に分解したことから粗生成物のまま C20 位へのエキソメチレンの導入を試みた。検討の結果、Lebel らが報告した Wittig 反応の改良法を適用するとエキソメチレンの導入と共役エステルへの異性化が一挙に進行して **54** が得られることを見出した。続くジエノラート由来のシリルケテンアセタール **55** を基質とする Ireland-Claisen 転位は期待通りにいす形遷移状態 **E** を経て進行し、望みの立体配置を持つカルボン酸 **56** が極めて高い立体選択性で生成した。なお、**54** の反応はエステル **6** および **24** の反応と比較して進行しやすく、0 °C 以下でも短時間で完結した。生じたカルボン酸 **56** を TMSCHN₂ 処理した後に精製し、2 工程収率 62% でメチルエステル **57** を得た。以上の結果から、環状カルボン酸由来のエステルを基質とした場合、 β 炭素の結合様式が転位反応の立体選択性を制御していることが明らかになった。



さらに、D 環構築に向けた変換を行った。エステル **57** を DIBALH 還元と Dess-Martin 酸化によりアルデヒド **58** とした(スキーム 6)。次いで、Henry 反応により一炭素増炭してニトロ化合物 **59** とした後、脱水および 1, 4-還元を行って環化前駆体 **60** を調製した。D 環はニトリルオキシドの 1, 3-双極付加環化反応により構築可能であり、イソオキサゾリン **61** を収率

97%で得ることができた。続いて、環化生成物 **61** を DIBALH 還元してイソオキサゾリジン **62** とした。C20 位エキシメチレンは **62** を基質とすることにより良好な立体選択性で還元できることを見出した。この際生じる C15 位アミノ基の保護と C8 位アルコールの酸化を経てケトン **64** に変換することにより C20 位異性体を容易に分離することができた。C15 位素素原子は **64** を TFA 処理することで除去可能であり、エノン **65** が得られた。その後、Luche 還元と Simmons-Smith 反応を行い、立体選択的にシクロプロパン **66** へ変換した。シクロプロパン環の位置選択的な開裂は、種々検討した結果、一度 TBDPS 基を除去したジオール **67** に対して加水素分解を行うことで可能であった。最後に生成物 **68** の TBDPS 化と Dess-Martin 酸化によりケトン **70** を合成した。以上のように、シラシロシド E-1 アグリコン CDE 環骨格を構築することができた。



Scheme 6. Construction of CDE ring system.

まとめ

筆者は Ireland-Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸として酸化型テルペノイド類の合成研究を行った。エステル **6** を基質とすればキレーション制御により生じた (*Z*)-シリルケテンアセタール **5** からいす形遷移状態 **A** を経て転位反応が進行してモチーフ **3 α** 型生成物 **4** が、エステル **24** を基質とすれば舟形遷移状態 **D** を経て転位反応が進行してモチーフ **3 β** 型生成物 **29** がそれぞれ高い立体選択性で得られることを見出した。得られた **29** の THF 環を位置選択的に開環後、数工程の変換を経てラブダン類が持つデカリン骨格の構築を完了した。また、シラサポニン E やシラシロシド E-1 などが持つオキサスピロ環を含むモチーフ **3 α** の立体選択的な構築では、二重結合を組み込んだエステル **54** を用いることが有効なことを見出した。これらの結果を合わせると、非環状モチーフ **3 α** / **3 β** および含 THF 環モチーフ **3 α** / **3 β** の 4 種の生成物を全て作り分けることに成功したことになる。さらに、シラシロシド E-1 アグリコン CDE 環部の合成に向け、メチルエステル **57** から 18 工程の変換を経て三環性ケトン **70** の合成を達成した。今後、本転位反応により得られた生成物が天然物合成に利用されることが期待される。

(基礎となる報文)

1. Akahori, Y.; Yamakoshi, H.; Sawayama, Y.; Hashimoto, S.; Nakamura, S.

Synthesis of Chiral Building Blocks for Oxygenated Terpenoids through a Simultaneous and Stereocontrolled Construction of Contiguous Quaternary Stereocenters by an Ireland-Claisen Rearrangement

J. Org. Chem. **2014**, *79*, 720-735.

2. Akahori, Y.; Yamakoshi, H.; Hashimoto, S.; Nakamura, S.

Stereoselective Synthesis of the CDE Ring System of Antitumor Saponin Scillascilloside E-1

Org. Lett. **2014**, *16*, 2054-2057.

論文審査の結果の要旨

顕著な生物活性を示す C17 位酸化型トリテルペノイド・C9 位酸化型ジテルペノイドには共通して、隣接する第四級 2 つを含む三連続不斉中心を持つ構造単位が含まれている。本論文には、Ireland-Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸とする本構造単位の立体選択的構築法ならびに抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 CDE 環フラグメントの合成法が述べられている。

3-メチル-2-シクロヘキセン-1-オールから調製した 2 種のエステル of Ireland-Claisen 転位を試みた結果、酪酸誘導体の場合にはいす形遷移状態を経て進行するのに対し、環状構造を導入したカルボン酸誘導体の場合には舟形遷移状態を経て進行することを見出した。後者の生成物からラブダン骨格を持つ化合物への変換を実現している。

また、分子内 O-H 挿入反応とオレフィン化反応により調製したジヒドロフランカルボン酸エステルの転位がいす形遷移状態を経て進行することを明らかにし、ニトリルオキシドの分子内 1,3-双極付加環化反応による D 環構築を経て、シラシロシド E-1 CDE 環フラグメントの立体選択的な合成を達成した。

本研究者が Ireland-Claisen 転位を活用して得た上記の研究成果は有機合成化学的に有用なものであり、価値ある業績と認める。よって本研究者は博士（薬学）の学位を得る資格があると認める。