

氏名（本籍）	石川 文 博	（千葉県）
学位の種類	博士（薬学）	
学位記番号	乙 第101号	
学位授与年月日	平成12年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者	
学位論文の題名	ヨウ化サマリウムを用いた結合開裂反応の開発と含酸素複素環天然物の合成	
論文審査委員	主 査	教授 本 多 利 雄
	副 査	教授 河 合 賢 一
	副 査	教授 大 宮 茂

論文内容の要旨

医薬品の低価格且つ安定的な供給を実現するには、目的物質の効率的合成が必要不可欠であり、「反応行程の短縮化」や「高収率・高選択性・迅速な反応の適用」が重要なポイントとなる。そこで著者は、ユニークな反応特性を有し、これまで困難あるいは不可能とされてきた多くの反応を実現するなど、新しい可能性を持つランタノイド金属反応剤であるヨウ化サマリウムに着目した。

ヨウ化サマリウムは適度な還元力を有する一電子還元剤であり、酸素原子に対する親和力が強く、比較的大きな原子半径を有することから、同じラジカル反応剤である Na 金属や Zn 試薬、Sn 試薬等では達成できなかった反応を実現することが出来、現在では多くの有用な反応が開発されている。これまで多くの化学者がヨウ化サマリウムを「官能基変換反応」あるいは「炭素-炭素結合形成反応」に用いてきた中において、本多等は両対掌体が入り易な (-) または (+)-carvone より数工程で得られるシクロペンタン誘導体 **1, 2** を原料に用い、ヨウ化サマリウムによる γ -ハロカルボニル化合物の α, β 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応 (Scheme 1) を開発し、多くの複雑な構造を有する生理活性天然物の効率的合成に成功している。そこで著者はこの反応を用い、数種の生理活性天然物の効率的合成を検討した。

著者はまず、シクロペンタン誘導体 **1** 及び **2** の立体化学を考慮した上で、先の反応を利用する、(-)-invictolide **3**, (+)-crobarbatic acid **4** 及び (-)-integerrineic acid lactone **5** の合成を検討した。

(-)-Invictolide **3** は、主にアメリカ南部に生息する火蟻の「女王蟻認識フェロ

モン」であり、4つの不斉炭素を有する δ -ラクトン系化合物である。

まず、化合物 1 より数工程で得られる化合物 6 を、ヨウ化サマリウムで処理したところ、目的とする α , β 位間において開裂反応が進行した化合物 7 が得られた。得られた化合物 7 に対し、引き続き立体選択的なメチル基の導入、炭素鎖の延長、分子内環化反応等を行い(-)-invictolide 3 を合成した。

次に著者は (+)-crobarbatic acid 4 及び(-)-integerrinecic acid lactone 5 の合成について検討することとした。(+)Crobarbatic acid 4 及び (-)integerrinecic acid lactone 5 は各々マクロピロリチジンアルカロイド、crobarbatine 及び integerrimine のネシン酸部であり、いずれも分子内に2つの連続した不斉炭素を有する合成化学上大変興味深い化合物である。

まず、化合物 1 から数工程で得られる化合物 8 をヨウ化サマリウムで処理したところ化合物 9 が得られた。得られた 9 に対し分子内環化反応、側鎖の短縮等を行い (+)-crobarbatic acid 4 を合成した。また化合物 1 から数工程で得られる化合物 10 を(+)-crobarbatic acid 4 の合成と同様の操作を行い化合物 11 へと誘導した後、分子内環化反応、側鎖の短縮、環拡大反応等を行い6員環ラクトン体 12 した。化合物 12 はすでに(-)-integerrinecic acid lactone 5 へと変換されていることから、ここに(-)-integerrinecic acid lactone 5 の形式合成が達成された。

これまで鍵反応として用いてきた γ -ハロカルボニル化合物の α , β 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応は、ヨウ化サマリウムにより「一電子還元を受ける部位」と、生成した「ラジカルを補足する部位」を分子内の適当な位置に配置することにより、位置選択的に炭素-炭素結合を開裂させるという特徴を有する。(Scheme 2)

しかしながら、本反応は現在まで γ -ハロカルボニル化合物にのみ適用されてきた。そこで著者は、本反応の適用範囲の拡大を目的とし、 ϵ -ハロ- α , β -不飽和エステル化合物の γ , δ 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応について検討することとした。(Scheme 3)

さらに、その応用としてピロリチジンアルカロイド、nemorensine 及び retroisosenine のネシン酸部である (+)-nemorensic acid 13 の合成を行うこととした。

まず化合物 1 より数工程で得られる化合物 14 をヨウ化サマリウムで処理したところ、予想どおり γ , δ 位間において開裂反応が進行し、化合物 15 が得られた。さらに分子内環化反応、側鎖の短縮等を行い(+)-nemorensic acid 13 を得た。

次に著者は、ヨウ化サマリウムの優れた一電子還元能に注目し、新規官能基

変換反応ならびに分子変換反応について検討した。

はじめに着手したのは水酸基の保護基である formyl ester の新規脱保護方法の開発である。Formyl ester は比較的弱い塩基性条件において容易に脱保護できるものの、分子内に塩基性条件に不安定な官能基が存在した場合、これらの官能基がしばしば影響を受けることから、より温和な条件を用いた脱保護反応の開発が待ち望まれていた。

そこで著者は、formyl ester を中性条件で反応を行うことができるヨウ化サマリウムで還元することができれば、対応するアルコール体が得られるものと考えた。

反応基質として第一級、第二級、アリル、アリアル等のアルコール化合物から調製した数種の formyl ester 及び分子内に他のエステルやカルバモイル基など塩基性条件に不安定な官能基を有する formyl ester を選択し本反応を検討した。その結果、目的とする formyl ester の選択的脱保護反応が進行し、対応するアルコール体が短時間且つ高収率で得られた。

また、興味深いことに反応系内に TESCI, TBSCl を添加して本反応を行ったところ、対応する脱保護体の代わりに、対応するシリルエーテル体が短時間且つ高収率で得られることが判明した。(Scheme 4)

この結果より、本反応は第一級、第二級、アリル、アリアル等の幅広い基質において進行することが確認された。また分子内に他のエステルやカルバモイル基など塩基性条件に不安定な官能基が存在しても、それらにほとんど影響を与えることなく反応は進行し、また系内にトリアルキルククロシランを存在させることにより、直接対応するシリルエーテル体へと変換できることが明らかとなった。本反応は formyl ester の選択的脱保護反応、および formate ester からの一工程 *O*-silyl ether 化反応として有用な反応と考えられる。

次に著者はカルボニル基の α 位における脱窒素原子反応に着目した。ヨウ化サマリウムを用いたカルボニル基の α 位における脱ヘテロ原子反応や脱ハロゲン反応は、ヨウ化サマリウムが有機合成に用いられ始めた当初より有用な反応として知られており、現在では有機合成反応の常法のひとつとして用いられている。

カルボニル基の α 位における脱ヘテロ原子反応の中でも、脱酸素反応と同様に非常に有用性が高いと考えられる脱窒素反応は、これまで窒素原子が aziridine 環、azetidine 環といった 3 員環あるいは 4 員環などの非常に歪の大きい環状構造を構成している、いわば特殊な反応基質においてのみ報告されてお

り、5員環や6員環あるいは非環状などの一般的な反応基質における報告例はなかった。

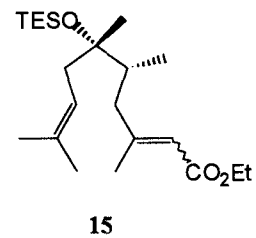
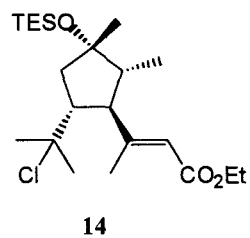
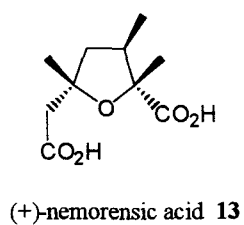
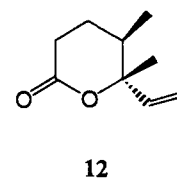
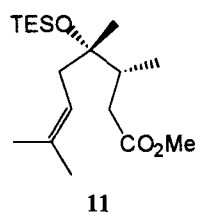
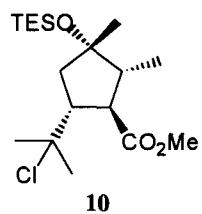
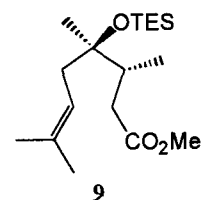
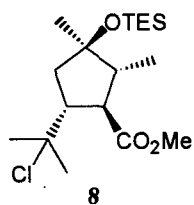
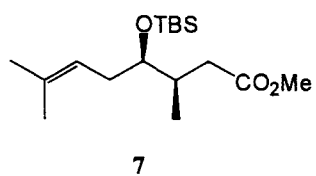
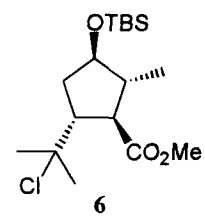
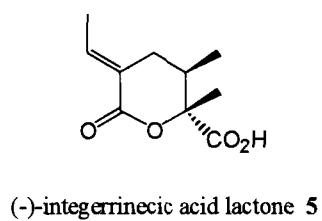
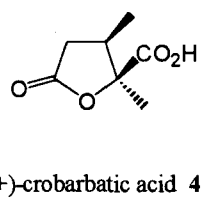
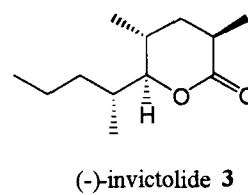
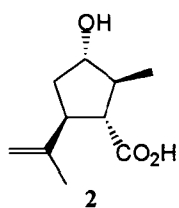
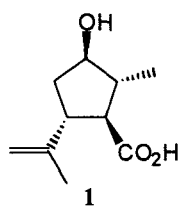
そこで著者は、非環状、5員環および6員環等の歪の小さい構造を有するカルボニル化合物の α 位における脱窒素反応について検討することとした。

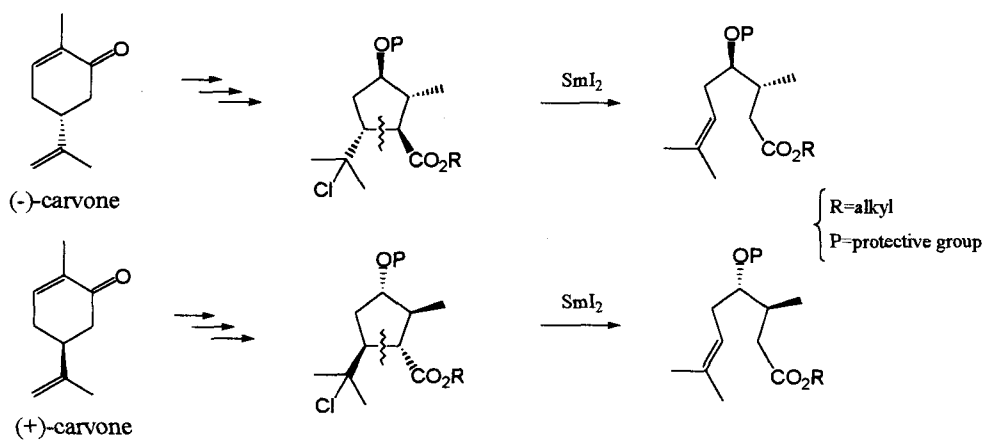
(Scheme 5)

反応基質としてフェニルアラニン誘導体(鎖状化合物)、プロリン誘導体(5員環化合物)、ピペコリン酸誘導体(6員環化合物)を用い、さらに窒素原子の置換基(保護基)として、水素、アルキル基、アセチル基、カルバモイル基を選択し、これら各種化合物をヨウ化サマリウムで処理したところ、ほとんどの反応基質において脱窒素反応が進行し、目的とする脱窒素体が得られた。

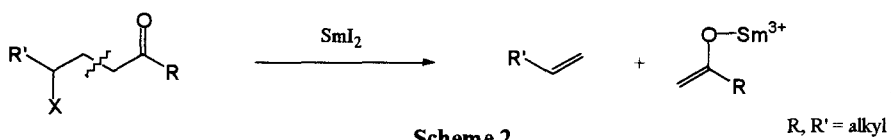
この結果より、反応基質に鎖状、5員環あるいは6員環の α -アミノカルボニル化合物を用いた場合、窒素原子の置換基(保護基)の種類に関し一部制約を受けるものの、ヨウ化サマリウムによるカルボニル基の α 位における脱窒素反応は比較的速やかに且つ高収率で進行することが明らかとなった。したがって、著者はこれまで歪の大きい反応基質においてのみ報告されていたヨウ化サマリウムによる α -アミノカルボニル化合物の脱窒素反応が、歪の小さい反応基質においても進行することを明らかにし、本反応の適用範囲の拡大に成功した。

以上のように著者は、ヨウ化サマリウムを用いた位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を利用し、数種の生理活性天然物の合成を達成した。さらに、ヨウ化サマリウムの持つ優れた還元力、及び温和な反応条件を利用した数種の新規有機反応の開発に成功した。

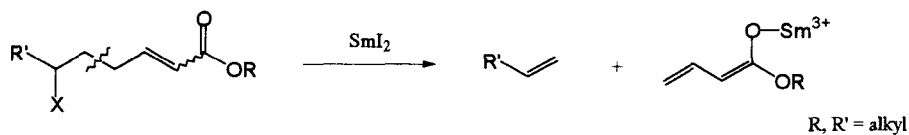




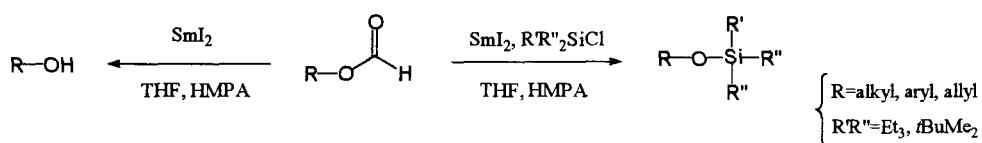
Scheme 1



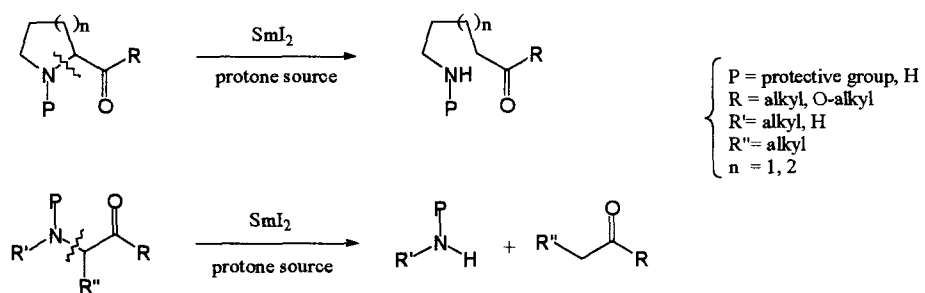
Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4



Scheme 5

論文審査の結果の要旨

近年有機合成化学においては、従来不可能或いは困難とされていた反応を実現するような新しい反応剤の開発が盛んに行われている。その中でもランタノイド金属であるヨウ化サマリウムは一電子還元剤として興味ある反応性を示すことが知られ、現在盛んに研究が行われている反応剤である。本反応剤は酸素原子に対する親和性が強く、比較的大きな原子半径を有することから、同じラジカル反応剤であるNa金属やZn試薬、Sn試薬などでは達成できなかった多くの反応を実現することができ、現在では有機合成化学の分野においては欠くことのできない存在となっている。

本論文においてはヨウ化サマリウムによる γ -ハロカルボニル化合物の α 、 β 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を巧みに利用することにより、数種の生理活性天然物の合成に成功している。さらに本反応を ε -ハロ α 、 β -不飽和エステル化合物の γ 、 δ 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応へと発展させ、これを利用することによりやはり生理活性天然物の合成に成功している。一方、ヨウ化サマリウムの優れた反応性に着目し中性条件における formyl ester の脱保護反応を開発し、また、これまで特殊な反応基質においてのみ報告されていた α -アミノカルボニル化合物の脱窒素化反応を、より一般的な反応基質に対しても適用することにより、本反応の有用性・応用性の拡大と証明を行っている。本研究によって得られた結果は以下のようである。

1) (-)-Invictolide の合成

(-)-Invictolide は害虫として認識されている火蟻の女王蟻認識フェロモンであり、分子内に4つの不斉中心を有する δ -ラクトン化合物である。本論文においては合成原料に(-)-carvone を用いることによって目的とする(-)-invictolide の立体化学を巧みに構築し、短工程で目的物質の合成を達成している。

2) (+)-Crobarbatic acid 及び (-)-integerrinecic acid lactone の合成

(+)-Crobarbatic acid 及び (-)-integerrinecic acid lactone はそれぞれマクロピロリチジンアルカロイドであるcrobarbatine, integerrimineのネシン酸部分を構成している。いずれも2つの連続する不斉中心を有するラクトン系化合物であり、合成化学上非常に興味深い化合物である。本論文においては短工程かつ効率的に目的分子の合成を達成している。

3) (+)-Nemorensic acid の合成

(+)-Nemorensic acid はマクロピロリチジンアルカロイドであるnemorensine

のネシン酸部分であり、分子内に3つの不斉中心を有するテトラヒドロフラン誘導体である。本論文では ε -ハロー α 、 β -不飽和エステル化合物の γ 、 δ 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を開発し、その応用により巧みにキラル合成を達成している。

4) Formyl ester の脱保護反応の開発

これまで主に水酸基の保護基として用いられてきた formyl ester は塩基性条件において脱保護すると、分子内にエステルやカルバモイル基など塩基性条件に不安定な官能基が存在した場合、これらにも影響を与えることが知られている。本論文では formyl ester をヨウ化サマリウムで処理することにより、中性条件下、分子内に存在するエステルやカルバモイル基に影響を与えることなく、短時間かつ高収率で脱保護反応が進行することを見出し、さらに本反応系内にトリアルキルククロシランを共存させることにより、一工程で対応するシリルエーテルに変換できることを見出している。

5) α -アミノカルボニル化合物の脱窒素化反応の開発

これまでカルボニルの α 位における脱窒素化反応は、脱離する窒素原子が3員環あるいは4員環などの歪の大きい環状化合物に含まれる場合においてのみ報告されており、歪の小さい一般的な基質に対する系統的な研究が行われていなかった。本論文においては脱離する窒素原子が鎖状の基質、あるいは5員環や6員環内に存在する基質を用い、上記反応を適用することにより、その適性の拡大及び一般性の確立に成功している。

以上のように、本論文はヨウ化サマリウムの特性に着目し、新規な結合開裂反応を開発すると共にその応用にまで言及したものであり、新規性と有用性の面から博士(薬学)論文として十分に価値のあるものと判断する。