

称号及び氏名 博士（理学） 竹田 一貴

学位授与の日付 平成 24 年 3 月 31 日

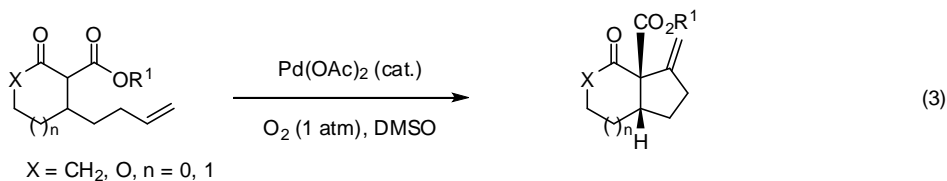
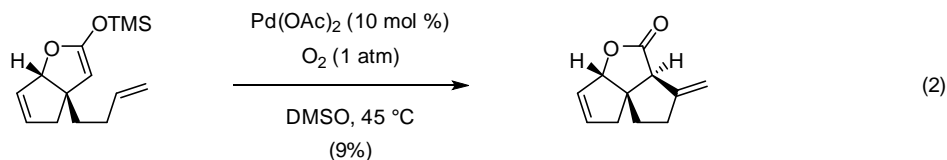
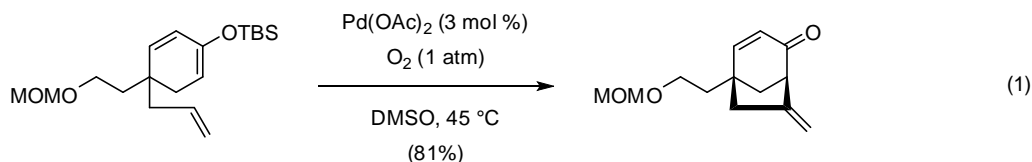
論文名 Studies on the Application of Second Generation
Palladium-Catalyzed Cycloalkenylation to the Synthesis of
Biologically Active Natural Products
(第二世代型触媒的環化アルケニル化反応を利用した生物活性天然物の
合成研究)

論文審査委員 主査 豊田 真弘 教授
副査 柳 日馨 教授
副査 松坂 裕之 教授
副査 小島 秀夫 講師

論文要旨

現代の有機合成化学において遷移金属は欠くことの出来ない重要な元素群である。特にパラジウムは最も広く使用されている元素の 1 つである。豊田らは、2 価のパラジウム錯体の存在下に不飽和環状ケトンのシリルエノラートから多環状化合物を合成する触媒的環化アルケニル化反応(式 1)の開発に成功しており、本手法を利用した多様な生物活性天然物の全合成を報告してきた⁽¹⁾。しかしながら、本法をラク톤のシリルエノラートであるケテンシリルアセタールに適用したところ、不安定なケテンシリルアセタール部位の加水分解が優先し、目的の環化体はほとんど得られなかった(式 2)。この問題点の解決策として、豊田らは 2 価のパラジウム錯体を用いる不飽和ケト及びラクトンエステルの酸化的環化反応(式 3)を新たに開発した⁽²⁾。

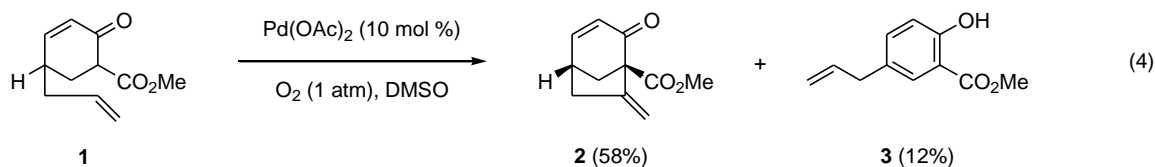
本研究においては、この新しいタイプの酸化的環化反応(第二世代型触媒的環化アルケニル化反応)を利用する生物活性天然物の全合成について検討を行った。



(I) ビスクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築

ビスクロ[3.2.1]オクタン骨格はジベレリンやアフィディコリン等の生物活性天然物の部分構造として知られている。そこで、第二世代型触媒的環化アルケニル化反応を用いるビスクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築について検討した。

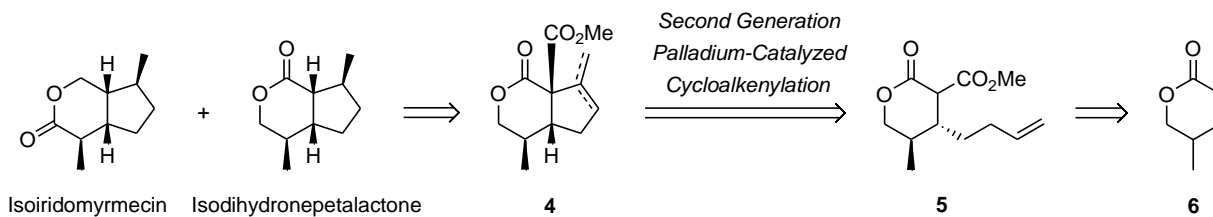
5-アリル-2-オキソ-3-シクロヘキセンカルボン酸メチル (**1**) を基質とし、DMSO 溶媒中、1 気圧の酸素雰囲気下において 10 mol % の酢酸パラジウムを用いて反応を行った (式 4)。その結果、酸化的環化反応が進行し、ビスクロ[3.2.1]オクタン骨格 **2** が 58% の収率で得られることが分かった。また、少量のフェノール体 **3** が副生した。**3** の生成は、アリル基の根もとの水素の代わりに置換基を導入することによって避けることが出来ると分かった⁽³⁾。



(II) イソイリドミルメシン及びイソジヒドロネペタラク톤の立体選択的な全合成

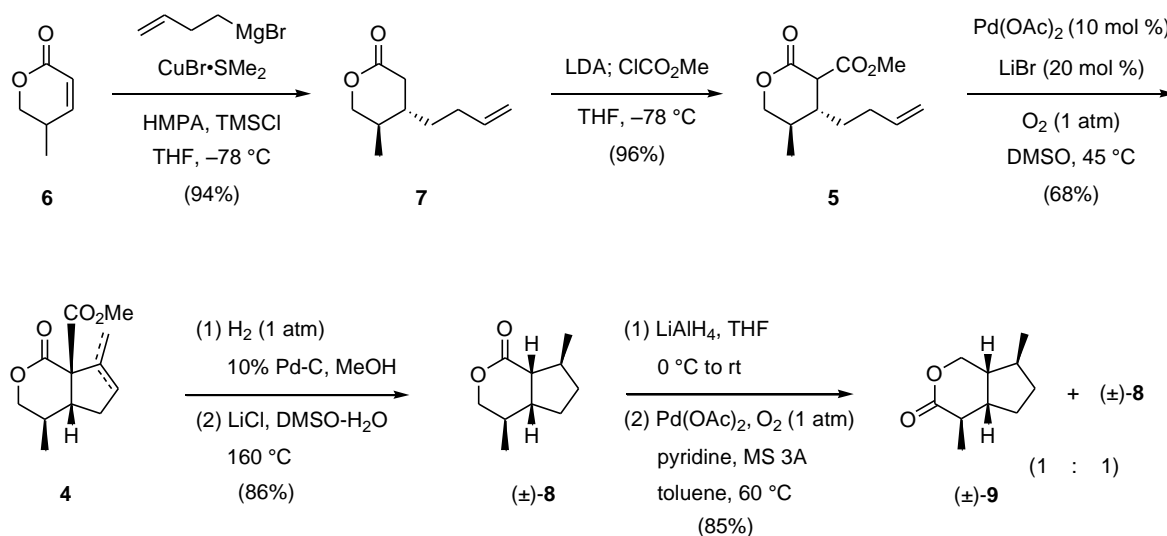
イソイリドミルメシン は、1956 年に *Iridomyrmex nitidus* から単離され⁽⁴⁾、またイソジヒドロネペタラク톤は、1965 年に *Actinidia polygama* から単離された生物活性イリドイドである⁽⁵⁾。δ-ラクトンエステルを基質とする第二世代型触媒的環化アルケニル化反応の生成物がイリドイドの基本骨格に一致することに着目し、イソイリドミルメシン及びイソジヒドロネペタラク톤の合成研究に着手した。

Scheme 1 に逆合成解析を示す。両天然物は共通の合成中間体である双環性ラクトンエステル **4** からの官能基変換によって合成出来るものと予想し、また **4** は *trans*-置換したラクトンエステル **5** を基質とする第二世代型触媒的環化アルケニル化反応によって得られるものと考えた。**5** は α,β-不飽和ラクトン **6** から立体選択的に誘導可能と予想した。



Scheme 1

α,β -不飽和ラクトン **6** に対し、Grignard 試薬の共役付加⁽⁶⁾ を行い *trans* 置換したラクトン **7** を合成した。**7** に対し LDA 存在下、クロロギ酸メチルを作用させることでエステル導入を行い、環化前駆体 **5** とし第二世代型触媒的環化アルケニル化反応に付した。その結果、目的とする双環性ラクトン **4** を二重結合部分に関する異性体の混合物として 68% の収率で合成した。次に、**4** に対し接触水素化を行い、得られた還元体を Krapcho 反応⁽⁷⁾ に付すことによりエステル基の除去を行い 86% の収率でイソジヒドロネペタラクトンを得た。さらにイソジヒドロネペタラクトンのラクトン部位を LiAlH_4 で還元してジオールへ変換した後、植村酸化⁽⁸⁾ を行い、イソイリドミルメシンとイソジヒドロネペタラクトンの混合物を得た。それぞれの天然物を HPLC で分離し、両天然物のラセミ体全合成を達成した (Scheme 2)^(3, 9)。

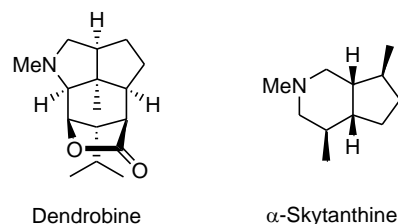


Scheme 2

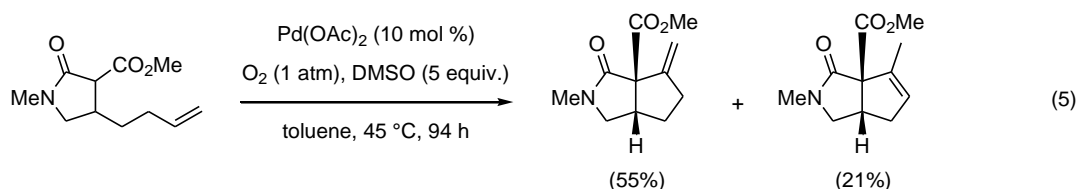
(III) 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格及び 3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン骨格の構築

3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格や 3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン骨格は、それぞれ生物活性アルカロイドのデンドロビンや α -スキタンチンの部分構造である。

上述の含窒素複素環骨格を構築すべく不飽和ラクタムエステルに対する第二世代型触媒的環化アルケニル化反応を検討した。



まず、ホモアリル基を側鎖に持つ 5 員環のラクタムエステルを基質として検討した。その結果、トルエン中に基質に対して 5 当量の DMSO を加えた混合溶媒系を用いることによって、不飽和ラクタムエステルを基質とする第二世代型触媒的環化アルケニル化反応は良好な収率で進行することが明らかとなった (式 5)^(3, 10)。



上記の結果を受けて、5 及び 6 員環のアルケニルラクタムにそれぞれ異なるエステルや、窒素上にアルキル基を導入し、反応性の比較及び適用範囲の確認を行った (Table 1)。その結果、一部の基質を除き反応は良好または高収率で進行し、対応する双環性ラクタムを得ることが出来た。以上の結果より、ラクタムエステルを基質とする第二世代型触媒的環化アルケニル化反応は、3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン及び 3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン骨格の新規構築法として利用可能であることが明らかとなった^(3, 10)。

Table 1. Second generation palladium-catalyzed cycloalkenylations of olefinic lactam esters^a

Entry	Substrate	Product ^b	Entry	Substrate	Product ^b
1	R ¹ = Me; R ² = Me	76% (2.6/1)	6	R ¹ = Me; R ² = Me	68% (1/1.6)
2	R ¹ = Bn; R ² = Me	84% (2/1)	7	R ¹ = Bn; R ² = Me	61% (1/1.3)
3	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = Me	89% (2.9/1)	8	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = Me	24% (1.2/1)
4	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = Bn	88% (5.5/1)	9	R ¹ = Me; R ² = Bn	75% (1/1.2)
5	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>i</i> Pr	83% (8/1)	10	R ¹ = Me; R ² = <i>i</i> Pr	76% (1/1.4)

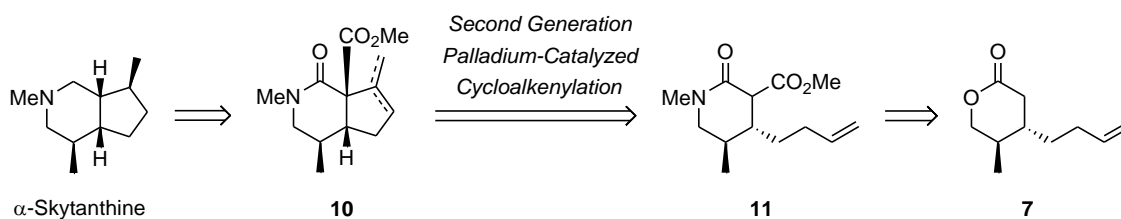
^a All reactions were run at 45 °C in toluene, in the presence of 10 mol % of Pd(OAc)₂ and 5 equivalents of DMSO, for 94 h, under one atmosphere of oxygen.

^b Values in parentheses refer to the ratios of cyclization products determined by ¹H NMR.

(IV) α-スキタンチンの立体選択的な全合成

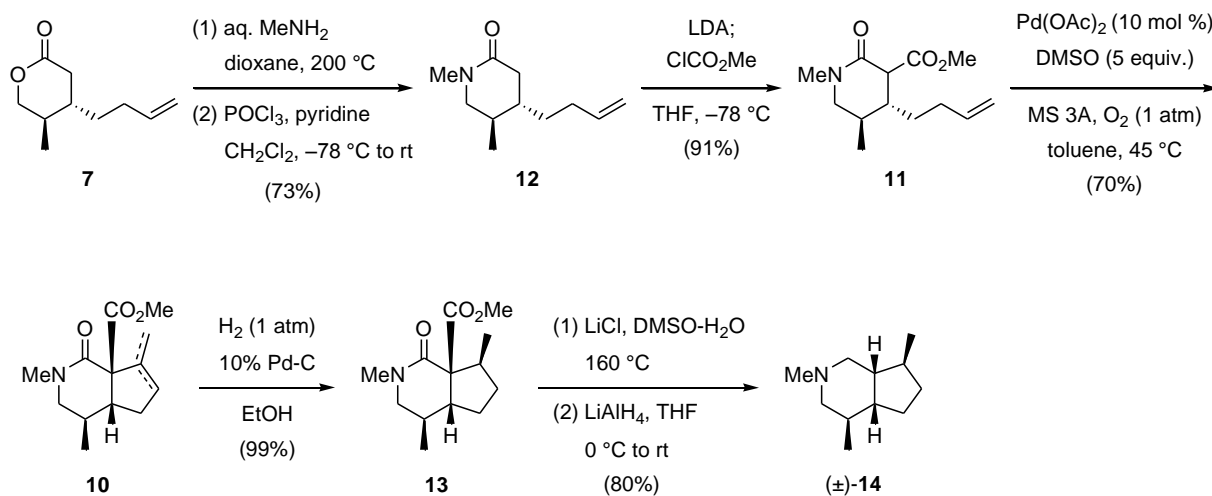
α-スキタンチンは、*Skytanthus acutus* から単離・構造決定されたモノテルペンアルカロイドであり、低分子ながら二つの環と連続する 4 つの不斉中心が存在する⁽¹¹⁾。(III)で既述したラクタムエステルを基質とする第二世代型触媒的環化アルケニル化反応を利用して、本天然物の特徴である 3-アザビシクロ-[4.3.0]ノナン骨格を構築すべく以下のような逆合成解析を行った (Scheme 3)。α-スキタンチンは、双環性ラクタムエステル **10** の官能基変換により合成できるものと予想し、**10** は、ラクタムエステル **11** の第二世代型触媒的環化アルケニル化反応により構築可能と考

えた。さらに、**11** はラクトン **7** から容易に誘導できると考え、実際の合成に着手した。



Scheme 3

ラクトン **7** から 2 行程でラクタム **12** を合成し、LDA 及びクロロギ酸メチルを用いてエステル基を導入しラクタムエステル **11** とした後、第二世代型触媒的環化アルケニル化反応に付し、目的とする双環性ラクタム **10** を 70% の収率で合成した。続いて、シクロペンタン環上のメチル基を構築すべくアルケン部分に対し接触水素化を行い、選択的に望む立体化学を有する還元体 **13** を得ることに成功した。得られた還元体 **13** に対し Krapcho 反応を行いメチルエステルを除去し、最後にラクタム部位を LiAlH_4 還元することで α -スキタンチンのラセミ体全合成を達成した (Scheme 4)^(3, 10)。



Scheme 4

References

- (1) (a) Toyota, M., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **2006**, *64*, 25; (b) Toyota, M.; Ihara, M., *Synlett*, **2002**, 1211.
- (2) (a) Hibi, A.; Toyota, M., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4888; (b) Hibi, A.; Takeda, K.; Toyota, M., *Heterocycles*, **2009**, *77*, 173.
- (3) Takeda, K.; Toyota, M., *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 9909.
- (4) Cavill, G. W. K.; Ford, D. L.; Locksley, H. D., *Aust. J. Chem.*, **1956**, *9*, 288.
- (5) Sakan, T.; Iseo, S.; Hyeon, S. B.; Katsumura, R.; Maeda, T.; Wolinsky, J.; Dickerson, D.; Slabaugh,

- M.; Nelson, D., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 6, 4097.
- (6) (a) Horiguchi, Y.; Matsuzawa, S.; Nakamura, E.; Kuwajima, I., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4025; (b) Nakamura, E.; Matsuzawa, S.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4029.
- (7) (a) Krapcho, A. P., *Synthesis*, **1982**, 805; (b) Krapcho, A. P., *Synthesis*, **1982**, 893.
- (8) (a) Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6011; (b) Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6750.
- (9) Takeda, K.; Toyota, M., *Heterocycles*, **2012**, 84, 1271.
- (10) Takeda, K.; Toyota, M., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 5872.
- (11) (a) Casinovi, C. G.; Garbarino, J. A.; Marini-Bettolo, G. B., *Chem. Ind. (London)*, **1961**, 253; (b) Eisenbraun, E. J.; Bright, A.; Appel, H. H., *Chem. Ind. (London)*, **1962**, 1242; (c) Djerassi, C.; Kutney, J. P.; Shamma, M., *Tetrahedron*, **1962**, 18, 183.

Publication List

1. 2nd Generation Palladium-Catalyzed Cycloalkenylation in Iridoid Synthesis: Diastereoselective Total Syntheses of Isoiridomyrmecin and Isodihydronepetalactone
Takeda, K. and Toyota, M.
Heterocycles, **2012**, 84, 1271–1276 .
2. Scope and applications of second generation palladium-catalyzed cycloalkenylation. Stereoselective total syntheses of isoiridomyrmecin, isodihydronepetalactone, and α -skytanthine
Takeda, K. and Toyota, M.
Tetrahedron, **2011**, 67, 9909–9921.
3. Alkaloid synthesis using 2nd generation palladium-catalyzed cycloalkenylation. Diastereoselective total synthesis of α -skytanthine
Takeda, K. and Toyota, M.
Tetrahedron Lett., **2011**, 52, 5872–5875.
4. Concise Assembly of the BCD Ring Part of Ginkgolide C via a Novel Cyclization Reaction
Hibi, A.; Takeda, K. and Toyota, M.
Heterocycles, **2009**, 77, 173–177.

審査結果の要旨

本論文では、触媒的炭素-炭素結合形成反応の一つである第二世代型触媒的環化アルケニル化反応を利用して、有機合成的に有用な新しい方法論の開発に成功している。

(1) ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の新規合成法の開発：種なしブドウを生産する目的で利用する植物ホルモン的一种であるジベレリン酸の作用発現部位として知られるビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を、第二世代型触媒的環化アルケニル化反応を利用することにより好収率で合成する方法論を見出した。

(2) 生物活性イリドラクトン類の新規合成法の開発：第二世代型触媒的環化アルケニル化反応を鍵反応とするイリドラクトン類の新規合成法の開発に成功している。すなわち、殺虫作用を示す *isoiridomyrmecin* と、ネコ科動物に対する中枢神経麻痺作用を示す *isodihydronepetalactone* の立体選択的な全合成を達成している。本法により、*isoiridomyrmecin* を総収率 22% (7 行程) で合成しており、また *isodihydronepetalactone* を総収率 53% (5 行程) で合成している。両全合成は、行程数と総収率の両面で従来法と比べ優れている。

(3) 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格と 3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン骨格の効率合成：3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格は滋養強壮作用のある *dendrobine* の主要骨格であり、また 3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン骨格は、血圧降下作用を持つ *skytanthine* 類の母核である。本研究では、第二世代型触媒的環化アルケニル化反応を不飽和ラクタムエステルに適用することにより両双環性骨格の効率合成に成功している。本法により 3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン骨格を持つ α -*skytanthine* を総収率 35% (8 行程) で全合成しており、総収率の面で従来法に比べ格段に優れた合成法となっている。

本研究で示された合成手法と生物活性天然物の新しい合成法の開発は、効率性の面で高く評価出来る。

したがって、本学位論文審査委員会は、当該論文が博士（理学）の学位を授与するに相当すると結論した。