

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20790011  
 研究課題名（和文） 連続的炭素-炭素結合形成反応を機軸とする含八員環天然有機化合物の合成研究  
 研究課題名（英文） Synthetic Studies of Natural Products Containing an Eight-Membered Ring Featuring Tandem Carbon-Carbon Bond Formation.  
 研究代表者  
 佐々木 道子 (SASAKI MICHIKO)  
 広島大学・医歯薬学総合研究科・助教  
 研究者番号：30379888

## 研究成果の概要（和文）：

Brook 転位（ケイ素原子の炭素から酸素への 1,2-アニオニック転位）を利用する[3 + 4]アニュレーションによる多官能性八員環形成反応を利用し、数種の天然物の合成検討を行い、以下のような結果を得た。(1) 環状アクリロイルシランを原料として用いることで、asteriscanolide の特異なビシクロ骨格を効率的に構築した。(2) 酸素原子を含む原料を用いることで (+)-prelaureatin および (+)-laurallene の形式全合成を達成した。

## 研究成果の概要（英文）：

A Brook rearrangement-mediated [3 + 4] annulation was applied to the synthesis of some natural products containing eight-membered ring system. We have accomplished the synthesis of the core of asteriscanolide and the formal syntheses of (+)-laurallene and (+)-prelaureatin.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

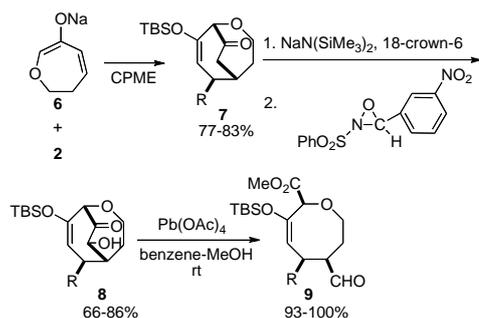
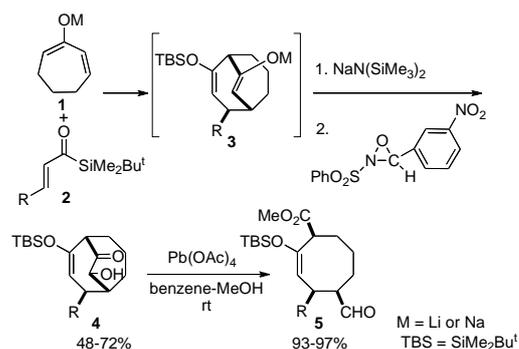
キーワード：合成化学

## 1. 研究開始当初の背景

われわれは以前、シクロヘプテノンのエノレート **1** とアクリロイルシラン **2** を反応させると、[3 + 4]アニュレーションが進行して bicyclo[3.3.2]decenone のエノレート体 **3** が生成すること、その架橋部分を Davis 試薬により *in situ* で  $\alpha$ -水酸化体に変換した後、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  で酸化することにより、3つの置換

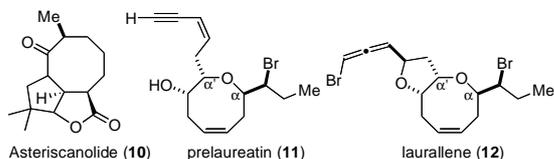
基がすべてシス配置の多官能性八員環 **5** が得られることを明らかにしていた (K. Takeda et al *Org. Lett.* 2002, 4, 1031-1033).

また、エノレートとして 6-オキサ-2-シクロヘプテノンのエノレート **6** を用いても同様の反応が進行し、多官能性含酸素八員環が得られることも見いだしていた (K. Takeda et al *Org. Lett.* 2004, 6, 2277-2279).



## 2. 研究の目的

これらの多官能性八員炭素環および含酸素八員環形成反応の高い立体特異性を生かし, asteriscanolide (**10**), prelaureatin (**11**), laurallene (**12**) などの天然物を効率的に合成することを目的とした。



asteriscanolide (**10**)は 1985 年に *Asteriscus aquaticus* L.から単離され, セスキテルペンとしては珍しいブチロラクトンで架橋された bicyclo[6.3.0]骨格を有している。生物活性は明らかにされていないが, その特異な構造が有機合成化学者の注目を集めてきた。

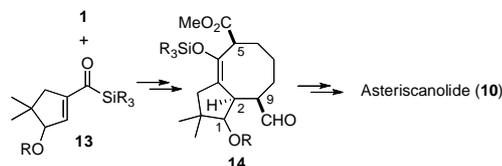
prelaureatin (**11**), laurallene (**12**) は, 紅藻 (*Laurencia*) が生産する含臭素エーテル化合物である。これらの化合物は殺虫作用, 痙攣抑制作用などの興味深い生物活性を示すものが多いことから注目を集めている。また, **11**, **12** はエーテル酸素に対してトランス- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジ置換基を有する「laurenan タイプ」の化合物であり, シス- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジ置換基を有する「lauthisan タイプ」の化合物に比較して置換基導入が困難であるため, 合成報告例が少ない。

## 3. 研究の方法

### (1) asteriscanolide の合成

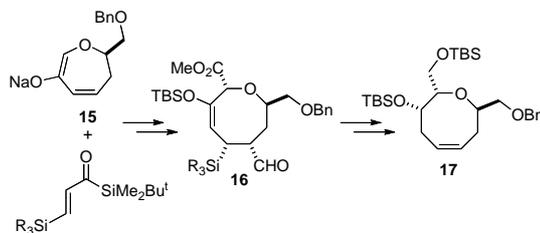
[3 + 4] アニユレーション法におけるエノレートとして水酸基を有する **13** を用いれば, 一挙に 2 位と 9 位の立体化学が望み通りに制

御された bicyclo[6.3.0]骨格化合物 **14** が得られ, その後, エノールシリルエーテルの加水分解, 5 位へのメチル基の導入/脱炭酸, および 9 位のアルデヒドの酸化/ラクトン形成を行うことで asteriscanolide を短工程で合成することが可能と考えた。

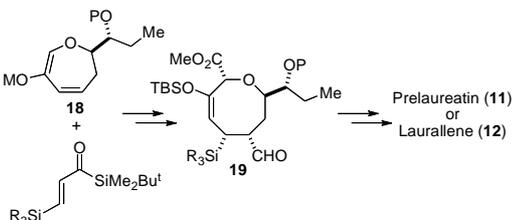


### (2) prelaureatin (**11**), laurallene (**12**) の合成

prelaureatin (**11**), laurallene (**12**)の最初の全合成は, 2000 年に Crimmins らによってなされているが, 彼らは Evans の不斉アルドール反応およびオレフィンメタセシスを鍵工程として用いている。われわれの合成計画は, 側鎖を有する **15** を [3 + 4] アニユレーションの四炭素単位として使用し, 生成する **16** を Crimmins らの合成中間体 **17** に導くものである。



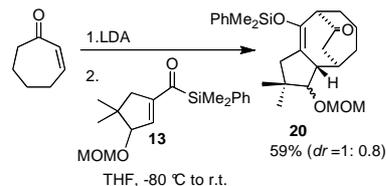
また, **11**, **12** の  $\alpha$  位置換基を有する **18** を用いれば, より短工程で全合成を達成できると考えた。いずれの合成経路においても [3 + 4] アニユレーションにおける面選択性の制御が鍵となる。



## 4. 研究成果

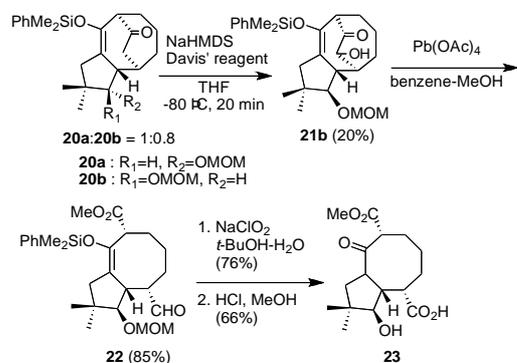
### (1) asteriscanolide の合成

シクロヘプテノンのエノレートとアクリロイルシラン **13** との反応を検討した結果, リチウムエノレートを用いた場合, 59%の収率でトリシクロ体 **20** を得ることができた。

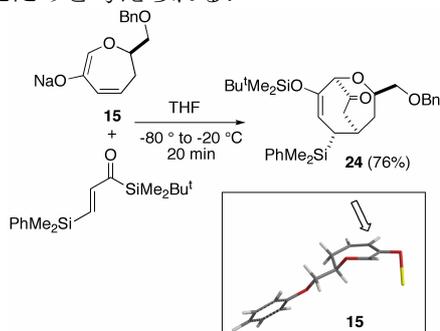


**20** を  $\alpha$ -水酸化反応に付したところ, ジアステレオマー **20a** については反応が進行しなかったが, **20b** からは  $\alpha$ -水酸化体 **21b** が得ら

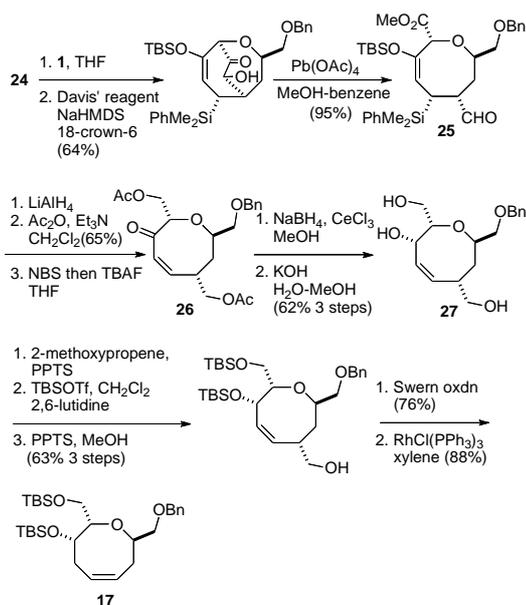
れた。21b を Pb(OAc)<sub>4</sub> で処理すると、短時間で反応が進行し、目的の bicyclo [6.3.0] undecane 骨格を有する多官能性化合物 22 が得られた。その後、アルデヒドをカルボン酸に変換し、MOM 基を除去することで、23 とした。20 における α-水酸化の収率向上および Asteriscanlide (10) への変換が今後の課題である。



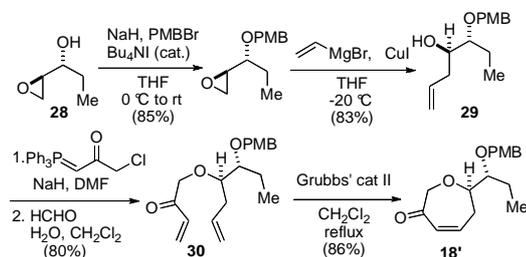
(2) prelaureatin (11), laurallene (12) の合成  
ベンジルオキシメチル基を持つエノレート 15 を用いて反応を行ったところ、*trans*-α,α'-ジ置換基を有するビシクロ体 24 が良い収率で立体選択的に得られた。この立体選択性は、15 のベンジルオキシメチル基が pseudo-equatorial 位を占めるコンフォメーションをとるため、より立体反発の少ない置換基と同じ面からアクリロイルシランが反応したためと考えられる。



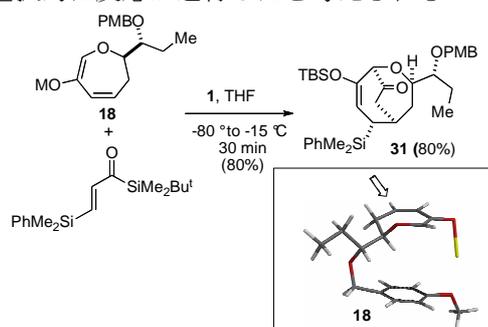
望みの *trans*-α,α'-ジ置換基を有するビシクロ [3.3.2] デセノン骨格を構築することができたので、この成績体を Crimmins らによる (+)-prelaureatin (laurallene の全合成における中間体) 17 に導くことにした。まず、[3+4] アニユレーションと α-水酸化をワンポットで行った後、架橋部を酸化的に開裂させることによって八員環エーテル化合物 25 を得た。次に、アルデヒド基、エステル基を一挙に還元/保護し、NBS/TBAF によりエノン体 26 に変換した後、Luche 還元、脱アセチル化を経てトリオール 27 に導いた。その後、6 位側鎖の水酸基の選択的保護/ジオールの TBS 化/6 位側鎖の脱保護、二重結合の移動を伴う酸化/ホルミル基の除去を行い、17 の合成を達成した。



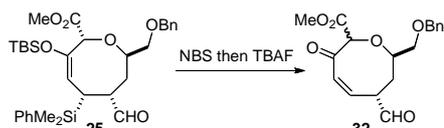
次に、prelaureatin の構造により近い側鎖を有する 18 を四炭素単位として用い、また官能基変換を工夫することで、より短工程での prelaureatin の全合成を検討することとした。18 に対応する光学活性ケトン 18' は以下のように合成した。D-酒石酸から調製した α-エポキシアルコール 28 をグリシドール誘導体 29 に導き、ホスホランとした後ホルムアルデヒドを反応させ、生成した 30 を第二世代 Grubbs 試薬を用いるオレフィンメタセシス反応に付すことにより 18' に導いた。



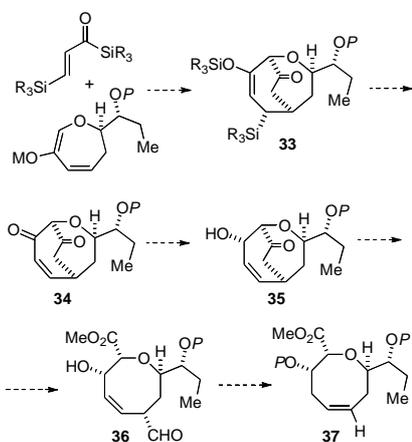
18 を用いた [3+4] アニユレーションも首尾よく進行し、31 が立体選択的に 80% の収率で得られた。18 は下図に示すようにエノレート部分と *p*-methoxybenzyl (PMB) 基の酸素原子がキレーションを形成することで、片方の面が完全に遮蔽されているため、完全に立体選択的に反応が進行したと考えられる。



15 を用いた場合の反応経路における問題点は、**25** のホルミル基を一度アルコールに還元した後、再びアルデヒドに酸化していること、及びそれに伴って保護、脱保護などの段階が必要となるため、工程が長くなっている点である。ホルミル基は二重結合を望みの位置に異性化させるために必要であり、最終的に除去するが、一度アルコールに還元しているのは、エステル存在下エノンを導入すると、エステルの根元がエピメリ化してしまう (**25** → **32**) ためこれを還元しておく必要があり、その時必然的に還元されてしまうからである。

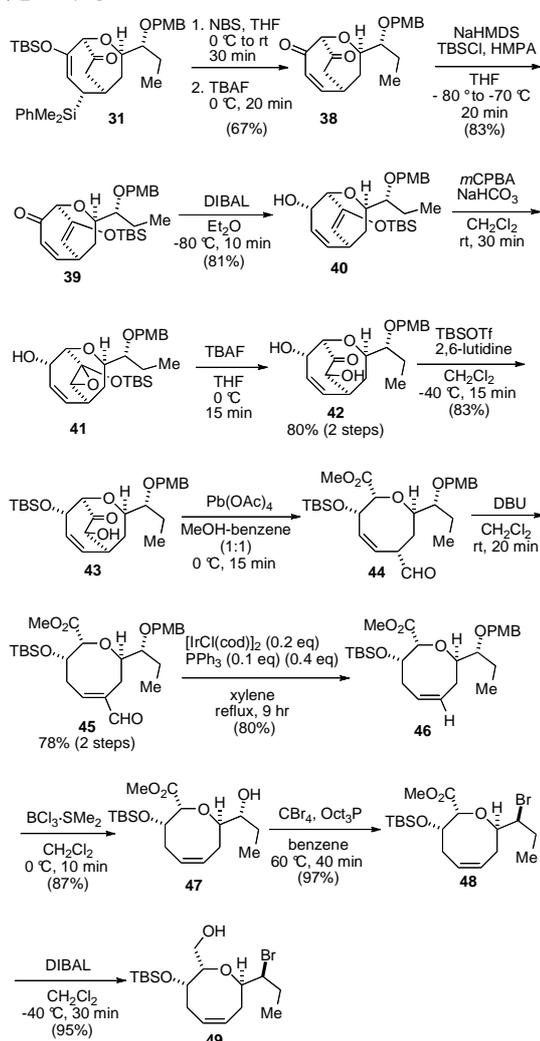


この問題を解決するためには、[3 + 4] アニュレーション成績体の架橋部分を開裂させる前にエノンを導入し、エノン部のカルボニル基を選択的かつ立体選択的に還元してアリルアルコールに導いておけばよいと考えた (**33** → **34** → **35**)。その後、架橋部分を開裂させればエピメリ化はおこらない (**35** → **36**) はずである。また、生じたホルミル基をそのまま利用し、二重結合の移動、脱ホルミル化を行えば (**36** → **37**)、還元、酸化の過程を省くことができるため、prelaureatin 骨格をより短工程で構築することができる。



この着想に基づき、以下のような合成経路を確立した。まず、**31** を NBS/TBAF で処理することにより  $\beta$ -シリルエノールシリルエーテル部分をエノンに変換して **38** を得た。架橋鎖のカルボニル基をエノールシリルエーテルとして保護した後、エノン部を還元して **40** に導いた。この還元は完全に立体選択的に進行した。その後、エノールシリルエーテルをエポキシ化/脱シリル化を経て  $\alpha$ -ヒドロキシカルボニル基に変換し (**40** →

**42**)、アリルアルコールを選択的に保護してから架橋部を酸化的に開裂して八員環 **44** を得た。これを DBU で処理して二重結合を異性化させ、イリジウム触媒による脱カルボニル化反応 (Iwai, T.; Fujihara, T.; Tsuji, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 6215-6217.) を行うことで prelaureatin の基本骨格を有する **46** を得ることができた。最後に、PMB 基の除去、プロモ基の導入、エステル基の還元 (**46** → **49**) を行い、Crimmins らの合成における中間体を合成した。彼らはこの化合物から 7 段階でエンイン部分を導入し、(+)-prelaureatin の合成を達成している。本経路では架橋部分の開裂によって生成するホルミル基の還元・酸化の過程が不必要なため、上記形式全合成と比較して反応工程数を減少させることができた。今後、より簡便なエンイン鎖の導入を検討する予定である。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Michiko Sasaki, Yuri Shirakawa, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Stereoselective Brook Rearrangement-Mediated  $S_E2'$  Protonation of  $\alpha$ -Hydroxy Allyl Silanes, *Chem. Eur. J.* 査読有, **2009**, *15*, 3363-3366.
- ② Michiko Sasaki, Azusa Hashimoto, Koudai Tanaka, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Diastereoselective Brook Rearrangement-Mediated [3 + 4] Annulation: Application to a Formal Synthesis of (+)-Laurallene, *Org. Lett.* 査読有, **2008**, *10*, 1803-1806.

[学会発表] (計 14 件)

- ① Michiko Sasaki, Kazuhisa Oyamada, Kei Takeda, Use of a Brook Rearrangement-Mediated [3 + 4] Annulation Toward the Total Synthesis of (+)-Prelaureatin, 41st National Organic Chemistry Symposium, June 8, 2009, Boulder, CO, USA.
- ② Michiko Sasaki, Hidaka Ikemoto, Mariko Higashi, Kei Takeda, Trapping of Chiral Carbanions by [2,3]-Wittig Rearrangement, The 236th National Meeting of the American Chemical Society (Sci-Mix), August 18, 2008, Philadelphia, PA, USA.

[その他]

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/takedake/>

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/takedake/index-e.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐々木 道子 (SASAKI MICHIKO)  
広島大学・医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：30379888

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：