

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590022

研究課題名(和文) SmI₂の反応特性を活用する生理活性分子の簡便合成法の開発研究研究課題名(英文) Studies on development of simple synthetic route for bioactive molecules utilizing of properties of SmI₂

研究代表者

長岡 博人 (Nagaoka, Hiroto)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30155915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で(1)から(5)の成果を得た。(1)二つの α,β -不飽和カルボニル基を持つ化合物のSmI₂による連続環化は、C4位官能基の立体障害とエノラートの電子密度が位置選択性に影響することを見出した。(2)ビス α,β -不飽和エステルの連続環化におけるSmI₂の触媒化に成功し、ミッシュメタルがSmの代替金属となることを見出した。(3)ジベレリンA3合成における重要中間体の合成経路を開発した。(4)PDCを触媒とする第三級アリルアルコールの酸化的アリル転位反応を開発した。(5)ビシクロ[4.2.0]オクタノン誘導体をビシクロ[4.2.0]オクタニ誘導体に変換する新規転位反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：The following results, (1) to (5), were provided. (1) The regioselectivity in SmI₂-induced cascade reaction involving reductive coupling-Dieckmann type condensation of bis- α,β -unsaturated carbonyl compounds was strongly influenced by steric hindrance of the group at C4 position and by difference of stability of each enolate generated by the initial reductive coupling. (2) The reaction condition of catalytic SmI₂-induced cascade cyclization of bis- α,β -unsaturated ester was found. And it was discovered that Sm was able to substitute by mischmetal in this cascade reaction. (3) Important synthetic intermediates for plant growth hormone gibberellin A3 were prepared via SmI₂-induced cyclizations. (4) PDC catalyzed oxidative allylic rearrangement was developed. (5) A SmI₂-induced novel rearrangement of bicyclo[4.2.0]octanones prepared by cycloaddition reaction of cyclohexenones with allene to produce bicyclo[3.2.1]octane derivatives was developed.

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：ヨウ化サマリウム 連続環化 酸化的アリル転位 ジベレリンA3 ビシクロ[4.2.0]オクタノン誘導体
ビシクロ[3.2.1]オクタニ誘導体 ミッシュメタル PDC

1. 研究開始当初の背景

一電子還元剤であるヨウ化サマリウム(II) (SmI_2)は、適度な還元力を有し、強い酸素親和性及び強い配位能を有することから他の反応剤にはみられない独特の反応性を持つ。

その特性に着目し、すでに我々は SmI_2 が誘起する数種の新しい反応を開発している。i) ビス α , β -不飽和エステルから高立体選択的にビシクロ[4.3.0]ノナン誘導体を得る連続反応、ii) (*R,R*)-1,2-シクロヘキサジオールをテザートしたビス α , β -不飽和エステルを用い光学活性な多置換シクロペンタノン合成する方法、iii) ケトン、エステル及び α , β -不飽和エステルを有する鎖状化合物から、ジベレリンの A/B 環に相当する γ -ラク톤を備えたビシクロ[4.3.0]ノナン誘導体を一挙に合成する方法、iv) ビシクロ[4.2.0]オクタノン誘導体よりビシクロ[3.3.0]オクタノン誘導体とする環組替え反応、などである。これらの反応の発展性及び複雑な系に対する応用性についての検討も行い、最近、iii) の方法を鍵ステップとしたジベレリン A_1 (*gibberellin A₁*, GA_1) の全合成にも成功している。 SmI_2 特異な反応性を利用した反応の開発研究は、現在も国内外で活発に展開されている。

SmI_2 には短所もある。それはこの試薬の調製に高価な金属 Sm が必要な点である。この問題の解決を目指し、 SmI_2 触媒化の試みも数例報告されている。遠藤らによる芳香族アルデヒドのピナコールカップリング反応における Mg を利用する触媒化、Corey らによるケトンとアクリル酸エステルとの反応における Zn-Hg を利用する触媒化、Namy らによる Barbier 型反応におけるミッシュメタルを用いる SmI_2 の触媒化、Mellah らの電気化学的方法を用いる触媒化などである。しかし、この問題の十分な解決には至っていない。また、 Sm の代替金属は見出されていない。

2. 研究の目的

SmI_2 には反応剤として高価という短所はあるが、 SmI_2 は、これまでにない新反応開発の可能性を秘めた試薬である。

本研究では、これまでに開発した SmI_2 の誘起する連続反応に関する研究の発展的展開として、(1) 二つの異なる α , β -不飽和カルボニル基をもつ基質における官能基選択性、(2) SmI_2 の弱点克服を目指した検討、(3) 開発済みの SmI_2 の誘起する連続反応の有用性を示すため、これを鍵ステップとした生理活性天然物の新しい合成経路の開発、(4) 生理活性天然物合成の過程で遭遇する困難な変換反応を可能にする新反応及び新手法の開発、を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 二つの異なる α , β -不飽和カルボニル基をもつ基質の SmI_2 による連続環化に

おける官能基選択性

これまでの研究で使用したビス α , β -不飽和エステルの二つのエステルのうち、一方をアミド、ケトンあるいはニトリルとした基質を調製し、 SmI_2 との反応を行う。これらの反応では、とくに還元的環化に続く、Dieckmann 型縮合反応の官能基選択性を明らかにする。

(2) SmI_2 の弱点克服を目指した検討

SmI_2 の短所はその調製に必要とされる金属 Sm が高価な点である。したがって、この弱点克服には SmI_2 の触媒化あるいは Sm の代替金属の発見が必要である。本研究では、円滑に反応が進行する δ 位にシリルオキシ基を有するビス α , β -不飽和エステルを基質とした SmI_2 の誘起する連続反応を用いて、 SmI_2 の触媒化条件の検討及び Sm の代替金属の探索を行う。

(3) SmI_2 の誘起する連続反応を鍵ステップとする生理活性天然物の新合成経路の開発

これまでの研究で SmI_2 の誘起する連続反応(還元的環化-Dieckmann 縮合- γ -ラクトン化)を鍵ステップとし、 GA_1 の合成に成功している。本研究では、植物ホルモンの中でも特に著名なジベレリン A_3 など数種の生理活性分子の合成を検討する。

(4) 有機合成化学において有用な新反応及び新手法の開発

生理活性天然物の全合成研究を行う過程では、必ず収率の低い反応や一工程では変換できず、多段階(迂回路)を必要とする場面に遭遇する。それらの問題点を克服する新反応や新手法の開発を目指す。

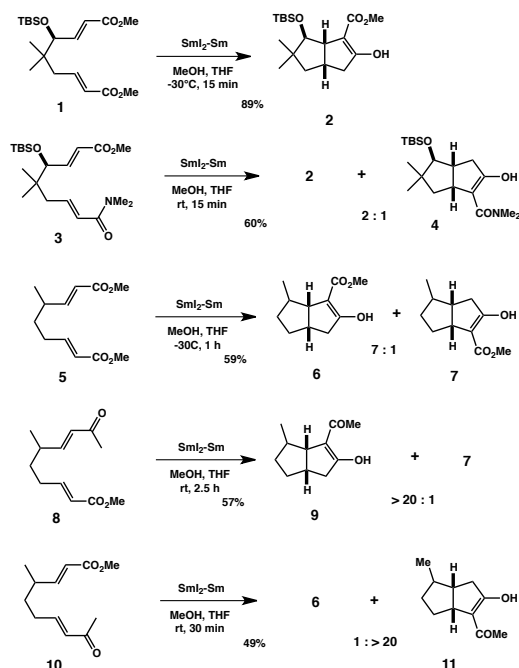
4. 研究成果

(1) 二つの異なる α , β -不飽和カルボニル基をもつ基質の SmI_2 による連続環化(還元的環化-Dieckmann 型縮合)における官能基選択性

C4位に置換基を有するビス α , β -不飽和エステル **1** 及び **5** に SmI_2 - Sm を作用させると、最初の還元的環化で生じる二つエノラートのうち、C4位置換基の立体障害を受けないエノラートがプロトン化され、続く Dieckmann 縮合で二つ目の5員環が生成し、それぞれ **2** 及び **6** が主生成物となることがわかった。Dieckmann 縮合における位置選択性については、C4位に嵩高い *t*-ブチルジメチルシリルオキシ (TBSO) 基を有する **1** の方が、嵩の低いメチル基を有する **5** を基質とした場合より高い位置選択性が得られる。C4位に嵩高いシリルオキシ基を有し、カルボニル基がエステルとアミドの **3** の場合、立体的には不利なアミドのエノラートがプロトン化され、続く Dieckmann 型縮合で、エステル **2** が優先して生じた。この結果は、Dieckmann 縮合反応の配向性が C4位の置換基の立体障害とともに、最初の還元的環化で生じる二つのエノラートのプロトン化され易さ(電子密度の高さ)により制御されていることを示している。

次に、C4位の置換基の高が比較的小さいメチル基でカルボニル官能基がケトンとエステルの**8**及び**10**を基質とし検討した。これらにSmI₂-Smを作用させると、高い選択性をもって、それぞれケトン**9**及びケトン**11**が得られた。この結果からDieckmann型縮合反応の配向性は官能基選択的に制御できることが判明した。これは通常のDieckmann縮合反応では期待できない高い配向性がSmI₂の誘起する連続環化では得られるという興味深い知見である。

Scheme 1



なお、化合物**2**を出発原料とした抗腫瘍活性分子 coliolin 合成も検討したが、顕著な成果は得られなかった。

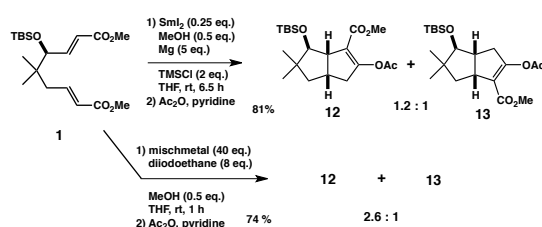
(2) 一電子還元剤 SmI₂ の弱点解消

独特の反応性を有する SmI₂ は有機合成化学上欠くことの出来ない試薬である。しかし、本試薬の調製に使用する金属 Sm が高価であるという短所もある。本研究では C4 位にシリルオキシ基を有するビス α, β -不飽和エステル **1** を基質とした連続反応を用い SmI₂ の触媒化及び代替金属利用の可能性について検討した。SmI₂ の触媒化には、反応で生じる Sm(III) を反応系内で還元し、再び Sm(II) にする必要がある。そこで還元能力をもつ Mg、Al、Mn、Zn、ミッシュメタルなどの安価な金属共存下、条件検討を行った。その結果、Mg を用いた場合、SmI₂ の触媒化ができ連続環化が進行することがわかった。例えば、**1** の無水 THF 溶液に 0.25 当量 SmI₂ と 5 当量の Mg、2 当量の塩化トリメチルシラン (TMSCl) 及び 0.5 当量のメタノールを作用させた後、アセチル化すると双環性化合物 **12** 及び **13** が 81% の収率で得られる (Scheme 2)。さらに、Ce 及び La の合金であるミッ

シュメタルを用いても、中程度の収率ではあるが触媒量の SmI₂ で環化が進行することがわかった。

さらに検討を重ねたところ、この連続環化はミッシュメタルだけでも進行することがわかった。すなわち、40 当量のミッシュメタルと 8 当量のジヨードエタンを作用させた後、メタノール存在下、**1** の THF 溶液を反応させると円滑に環化が起こる。これらの連続反応では二種の位置異性体を与えるが、混合物のまま脱炭酸反応を行うと単一の双環性シクロペンタノン誘導体となる。

Scheme 2



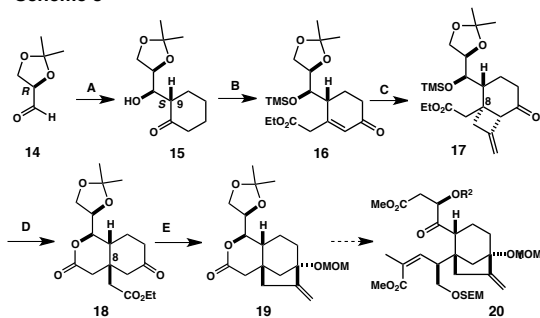
(3) SmI₂ の誘起する連続反応を鍵ステップとした生理活性天然物の新合成経路開発

これまでの研究で、ケトン、エステル、 α, β -不飽和エステルを備えた鎖状分子に SmI₂ を作用させると、還元的環化-Dieckmann 縮合- γ -ラクトン化が連続的に進行し、一挙にビシクロ[n.3.0]アルカノン誘導体が合成出来ることを見出している。この反応を鍵ステップとし、効果的に植物生長ホルモン・ジベレリン A₃ (gibberellin A₃, GA₃) を合成する新経路の開発を検討した。

その結果、二種の重要中間体 **19** 及び **29** の合成に成功した。

① 重要中間体の一つは、GA₃ の C/D 環の完成した **19** であり、Scheme 3 で示す経路で合成された。GA₃ の有する八個の不斉中心は C9 位の不斉を拠り所に構築する計画であるが、その C9 位の不斉点は最初のアルドール反応において、L-プロリン存在下、20 当量のシクロヘキサノンを使用することによりほぼ完全な選択性をもって構築された。D 環導入の足掛かりとなる酢酸エチルユニットは、エノン **16** に対するアレンの光化学的付加環化反応に続く、オゾン酸化で行われた。D 環の形

Scheme 3

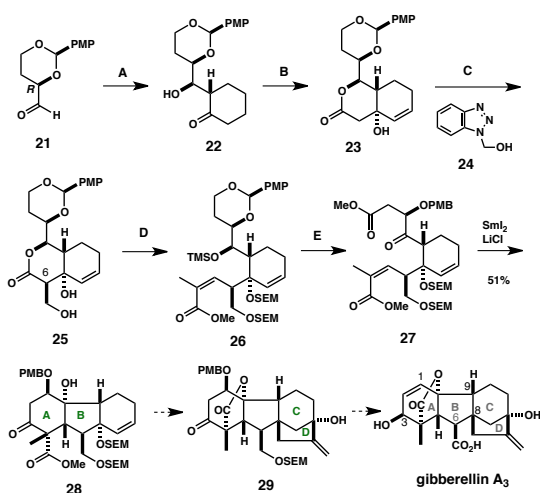


Reagents: A. cyclohexane, L-proline, H_2O ; B. 1) TMSCl, Et_3N , 2) LDA, TMSCl, 3) Pd(OAc) $_2$, O_2 , DMSO, 72% (3 steps); 4) EtOAc, LHMDs, 5) PDC, MS4A, CH_2Cl_2 , toluene, 62% (2 steps); C. allenene, hv, 86%; D. O_3 then PPh $_3$, and then TBAF, AcOH, 83%; E. 1) SmI $_2$, Sm, $tBuOH$, HMPA, 87%, 2) MOMCl, iPr_2NEt , 99%, 3) Ph $_3P=CH_2$, 92%.

成には SmI $_2$ による還元的環化が使用された。

② もう一つの重要中間体は、GA $_3$ の A/B/C 環がほぼ完成した **28** である。これは Scheme 4 で示す経路で合成された。この合成においてもエノン **22** の C9 位不斉点は完全に立体制御して構築できた。この経路は D 環構築前に A/B 環を構築するものである。すでに開発済みの SmI $_2$ の誘起する連続反応を鍵中間体 **27** に適用したところ、 γ -ラク톤を有する A/B/C 環が構築できた。

Scheme 4



Reagents: A. cyclohexane, L-proline, H_2O , 85%; B. 1) TMSCl, Et_3N , DMAP, 2) LDA, TMSCl, 3) Pd(OAc) $_2$, O_2 , DMSO, 86% (3 steps); 4) EtOAc, LDA, 5) TBAF, 83% (2 steps); C. LDA then **24**, 88%; D. 1) SEMCl, iPr_2NEt , 2) LiAlH $_4$, quant (2 steps), 3) TMSCl, imidazole, 96%, 4) Swern ox., 5) (CF $_3$ CH $_2$) $_2$ P(O)CH(Me)CO $_2$ Me, KHMDS, 18-crown-6, 72% (2 steps); E. 1) DIBAL, 78%, 2) Swern ox., 2) NaClO $_2$, NaH $_2$ PO $_4$, 2-methyl-2-butene, 4) TMSCHN $_3$, 42% (3 steps).

現時点では、GA $_3$ の全合成達成には至っていないが、この合成研究の過程で以下に示す合成化学上重要な二つの反応を見出した。

(4) 新反応及び新手法の開発

GA $_3$ 合成の過程で見出した二つの反応を ①及び②に示した。

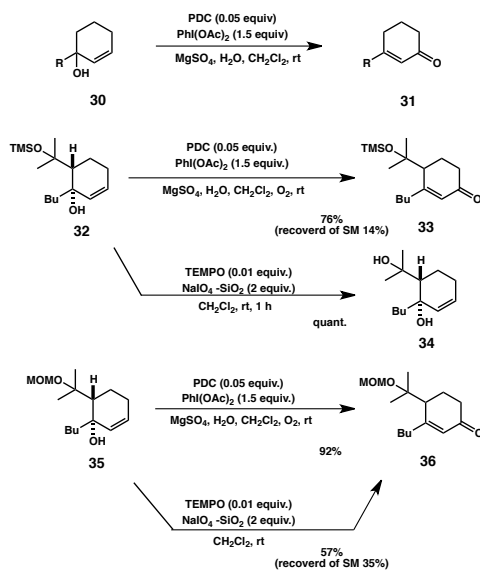
① 第三級アリルアルコールの α , β -不飽和ケトンへの酸化的転位反応

第三級アリルアルコールの α , β -不飽和ケトンへの変換は生理活性分子の合成に欠かせない重要な反応である。通常この反応にはピリジニウムクロクロマート (PCC) やピリジニウムジクロマート (PDC) などの有毒な六価のクロムを含む酸化剤を 2~3 当量

使用する。最近、*o*-ヨードオキシ安息香酸 (IBX) や 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジン *N*-オキシル (TEMPO) などの酸化剤を用いる方法やそれらを触媒とした反応も報告されている。しかし、基質によってはこれらの酸化剤が使用できない。

今回、触媒量のクロム酸を使用する酸化的転位反応を見出した。この方法は触媒量の PDC と PhI(OAc) $_2$ (再酸化剤) を用いる酸化的アリル転位である (Scheme 5)。特に 6 員環上第三級アリルアルコールのシクロヘキセン誘導体への変換に有効である。

Scheme 5



この方法は TEMPO 酸化が適用し難い系 (アルコール **32** や **35** のように第三級水酸基の α 位が嵩高い場合) にも有効で、対応するエノン **33** や **36** を収率良く与える。

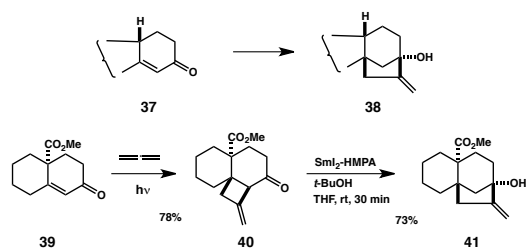
② SmI $_2$ の誘起する新規転位反応によるビシクロ[4.2.0]オクタノン環のビシクロ[3.2.1]オクタノン環への一挙変換

ジベレリン類やジダ類造精器誘起作用を有するアンセリジオーゲン-An をはじめ数多くの生理活性天然物には **38** で示されるような 5 員環部に末端メチレン、核間に水酸基を有するビシクロ[3.2.1]オクタノン環が存在する。その合成前駆体としてしばしば用いられるエノン **37** は調製し易い化合物であるが、**37** を **38** に変換するには、通常多数の工程を必要とする。また、エノン **37** の Gilman 試薬等による 1,4-付加反応も立体障害のため進行しないことが多い。 α , β -不飽和ケトンに対するアレンの光付加環化反応は、 β 位に炭素結合を形成する優れた方法ではあるが、生じる 4 員環を転位させ末端メチレンを有するビシクロ[4.2.0]オクタノン環に変換する方法は知られていない。

本研究の結果、エノン **39** より光付加環化反応で得たビシクロ[4.2.0]オクタノン **40** に 1 当量の *t*-BuOH 存在下、SmI $_2$ -HMPA を反応させると、一挙にビシクロ[3.2.1]オクタノン **41** が収率良く生

成することがわかった。

Scheme 6



4 員環部に末端メチレンを有するビスクロ[4.2.0]オクタノン誘導体より、核間に水酸基を有し、5員環部に末端メチレンを有するビスクロ[3.2.1]オクタノン誘導体を一挙に合成する方法はこれが初めてである。

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 0 件)

[学会発表] (計 32 件)

1. Paclitaxel の合成研究：稲葉達也、吉田真悟、奥江雅之、斎藤哲二、高取和彦、長岡博人、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日、千葉
2. タキサン型ジテルペノイドの合成研究：生方直樹、滝尾大己、平井善勝、長岡博人、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日、千葉
3. ザラゴジン酸の合成研究：田中健一、長崎翼、小清水治太、小松秀孝、好光健彦、高取和彦、長岡博人、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日、千葉
4. 光学活性ジベレリン A₃ の全合成研究：松永和磨、高橋由人、小関尊弘、西川臨矢、岸田敦、長岡博人、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日、千葉
5. トコトリエノール類の合成研究：新井朝子、小室真理子、高取和彦、長岡博人、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日、千葉
6. アンセリジオーゲン-An の合成研究：大久保綾美、高取和彦、長澤心、長岡博人、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日、千葉
7. ジベレリン A₃ の合成研究：松永和磨、高橋由人、小関尊弘、西川臨矢、岸田敦、長岡博人、日本薬学会第 132 年会 2012 年 3 月 29 日、札幌
8. ザラゴジン酸の合成研究：長崎翼、田中健一、小清水治太、小松秀孝、好光健彦、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第 132 年会 2012 年 3 月 29 日、札幌
9. ビシクロ環の環開裂反応を機軸としたホマクチン類の合成研究：岩本大紀、斎藤悠人、小清水治太、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第 132 年会 2012 年 3 月 29 日、札幌
10. Synthetic studies on optically active bicyclo[3.2.1]octane derivatives directed toward the total synthesis of gibberellin A₃: Matsunaga K, Takahashi Y, Koseki T, Nishikawa R, Kishida A, Nagaoka H, The 11th International Symposium on Advanced Technology、2012年10月9日、東京
11. Synthetic studies on zaragolic acids: Nagasaki T, Tanaka K, Koshimizu H, Takatori K, Nagaoka H、11th International Symposium on Advanced Technology、2012年10月9日、東京
12. SmI₂の誘起するビスα,β-不飽和エステル関連化合物の連続環化反応の検討：遠藤寛子、土方雅浩、高取和彦、長岡博人、第56回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京
13. SmI₂の誘起する連続環化反応を用いた光学活性ビスクロ[3.3.0]オクタノン誘導体の合成研究：高岩邦幸、上田恭子、岸田敦、長岡博人、第56回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京
14. スクアレン合成酵素阻害活性物質ザラゴジン酸類の合成研究：長崎翼、田中健一、小清水治太、高取和彦、長岡博人、第56回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京
15. ジベレリンA₃全合成を志向した光学活性ビスクロ[3.2.1]オクタノン誘導体の合成研究：松永和磨、高橋由人、小関尊弘、西川臨矢、岸田敦、長岡博人、第56回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京
16. 血小板活性化因子に対し拮抗作用を示すPhomactin類の合成研究：岩本大紀、斎藤悠人、小清水治太、高取和彦、長岡博人、第56回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京
17. Paclitaxelの合成研究：稲葉達也、吉田真悟、奥江雅之、斎藤哲二、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第133年会2013年3月29日、横浜
18. ザラゴジン酸類の合成研究：長崎翼、田中健一、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第133年会2013年3月29日、横浜
19. SmI₂の誘起するビスα,β-不飽和エステル関連化合物の連続環化反応：土方雅浩、遠藤寛子、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第133年会2013年3月30日、横浜
20. クロム酸を触媒とした第三級アリルアルコールの酸化的転位反応：松永和磨、長岡博人、日本薬学会第133年会2013年3月30日、横浜
21. ホマクチン類の合成研究：斎藤悠人、岩本大紀、小清水治太、高取和彦、長岡博人

- 人、日本薬学会第133年会2013年3月30日、横浜
22. SmI_2 の誘起するちょっと面白い連続反応とその利用：長岡博人、第65回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2013年5月18日、新潟
 23. タキサン型ジテルペノイドの合成研究：稲葉達也、中平裕太、高取和彦、長岡博人、第65回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟シンポジウム）、2013年5月18日、新潟
 24. メチレンシクロブタン誘導体の SmI_2 による環組替え反応及び転位反応：太田捷哉、岸田 敦、高取和彦、長岡博人、第65回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟シンポジウム）、2013年5月18日、新潟
 25. クロム酸を触媒とした第三級アリルアルコールの酸化転位反応：松永和磨、平嶋博典、長岡博人、第57回日本薬学会関東支部大会、2013年10月26日、東京
 26. SmI_2 の誘起する転位反応を用いるビシクロ[3.2.1]オクタン誘導体の合成研究：太田捷哉、岸田 敦、高取和彦、長岡博人、第57回日本薬学会関東支部大会、2013年10月26日、東京
 27. ジベレリン A_3 の合成研究：松永和磨、高橋由人、小関尊弘、岸田 敦、長岡博人、日本薬学会第134年会2014年3月28日、熊本
 28. SmI_2 の誘起する転位反応を利用するビシクロ[3.2.1]オクタン誘導体の合成研究：太田捷哉、岸田 敦、長澤 心、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第134年会2014年3月28日、熊本
 29. Mischmetalの誘起する連続環化反応とそのCoriolin合成への利用：高岩邦幸、上田恭子、今枝由以子、岸田 敦、長岡博人、日本薬学会第134年会2014年3月29日、熊本
 30. SmI_2 の誘起する連続環化を利用する光学活性ビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体の合成研究：土方雅浩、遠藤寛子、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第134年会2014年3月29日、熊本
 31. ホマクチン類の合成研究：斎藤悠人、岩本大紀、小清水治太、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第134年会2014年3月29日、熊本
 32. アンセリジオーゲン-Anの合成研究：金子 聡、長澤 心、大久保綾美、高取和彦、長岡博人、日本薬学会第134年会2014年3月29日、熊本

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長岡 博人 (NAGAOKA HIROTO)
明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30155915