

ニトリルを π (π)成分とする[2+2+1]型反応の開発 と roseophilin 合成への応用展開

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45293

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



氏名	岩田 隆
学位の種類	博士 (創薬科学)
学位記番号	医薬保博甲第40号
学位授与の日付	平成28年3月22日
学位授与の要件	課程博士 (学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	ニトリルを π 成分とする[2+2+1]型反応の開発と roseophilin 合成への応用展開
論文審査委員	主査 稲垣 冬彦 副査 向 智里 副査 国嶋 崇隆 副査 松尾 淳一 副査 北村 正典

学位論文要旨

This thesis consists of development of novel [2+2+1] cycloaddition of allene-nitrile substrates and its application to synthesis of roseophilin. Intramolecular Rh(I)-catalyzed hetero Pauson-Khand-type reaction (PKTR) of the allene with inactive nitrile as π component was developed. The author found that the reaction of 1,2-disubstituted aromatic substrates **1** bearing allene and cyanomethyl functionalities produced the corresponding benz[*f*]oxyindoles **2** presumably via the initial isomerization of nitrile to ketenimine **3**, followed by the formal [2+2+1] cycloaddition. Furthermore, PKTR of the simple linear allene-nitrile **4** with an electron-withdrawing group at α -position to nitrile moiety gave the corresponding azabicyclo[*m*.3.0] derivatives **5** ($m=3-5$).

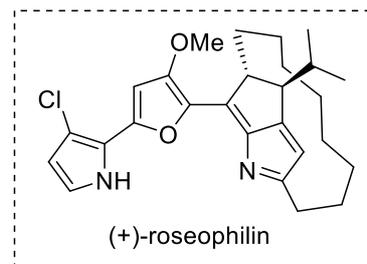
On the basis of these studies, the author directed his interest to the synthetic study of roseophilin, one of antibiotics that have characteristic cytotoxicity. [2+2+1] cycloaddition of allene-nitrile **6** was carried out in the presence of a catalytic amount of [RhCl(CO)dppp]₂ under CO atmosphere to produce azabicyclo[3.3.0] compound **7** in 72% yield. Introduction of carbon chain at the cyclopentadienyl position of **7** was realized leading to **8**, which was then transformed into **9**. Compound **9** was then exposed to ring-closing-metathesis condition to afford 13 membered macrocycle **10**. Thus, synthesis of core skeleton of roseophilin was achieved.

背景

近年、分子内 Pauson-Khand 反応を基盤とする研究は飛躍的な進歩を遂げており、アルキンやアルケンの代替 π 成分として、様々な多重結合成分が反応に利用可能であることが見出されている。例えば、イミンやアルデヒドはアルケンの代替成分として機能し、ヘテロ Pauson-Khand 型反応が進行することが知られている。また、著者の所属する研究室では、集積型二重結合のアレンが、アルキンやアルケンより反応性に富んだ π 成分として働くことを、ロジウム触媒を用いた分子内 Pauson-Khand 型反応において見出している¹。更に、アレン上の炭素原子をヘテロ原子に置き換えたヘテロクムレンによる反応も進行する。このように、Pauson-Khand 反応に用いられる多重結合成分は、多様化の一途をたどっているものの、ニトリルを三重結合の代替成分として用いた反応は今のところ報告されてない。ニトリルを π 成分とする Pauson-Khand 型反応が可能となれば窒素原子を含む環状化合物の有用な合成ツールになり得ると考え、その開発研究に着手した。

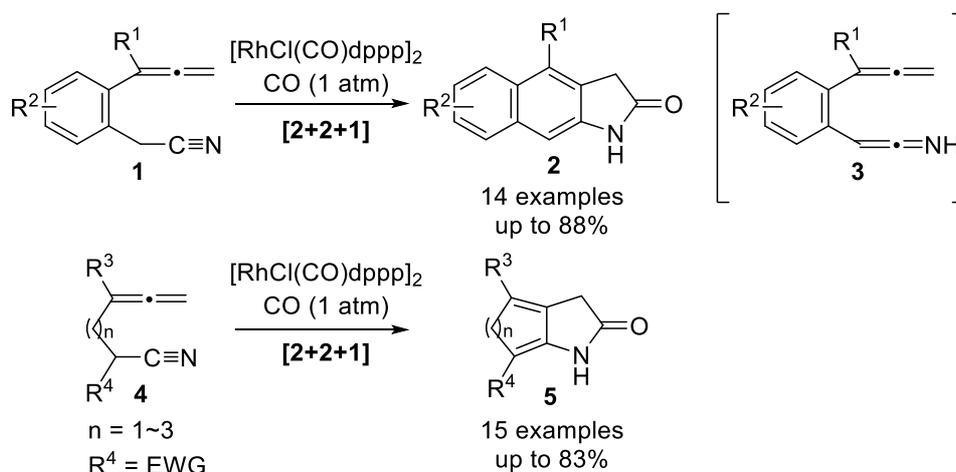
また、上記の様に開発した新規環化反応の応用展開として、roseophilin の合成研究を行

った。(+)Roseophilin は 1992 年に瀬戸らによって放線菌より単離構造決定された抗生物質で、特異な細胞毒性を有することが知られている²⁾ (K562 細胞 : IC₅₀ = 0.15 μg/ml、KB 細胞 : IC₅₀ = 0.45 μg/ml)。また、アザビシクロ[3.3.0]環を含む 13 員環アンサ橋構造や、フラン、ピロールが連結したユニークな構造を持つことから、合成化学的にも非常に興味深い化合物であり、その効率的合成法の開発研究が活発に展開されている。上述の、ニトリルを π 成分とする Pauson-Khand 型反応を用いれば、roseophilin の中核をなすアザビシクロ[3.3.0]骨格構築が可能であるのみならず、その環化成績体の化学修飾により側鎖及び複素環構築に必要な官能基を導入することが出来ると考え、その全合成研究に着手した。



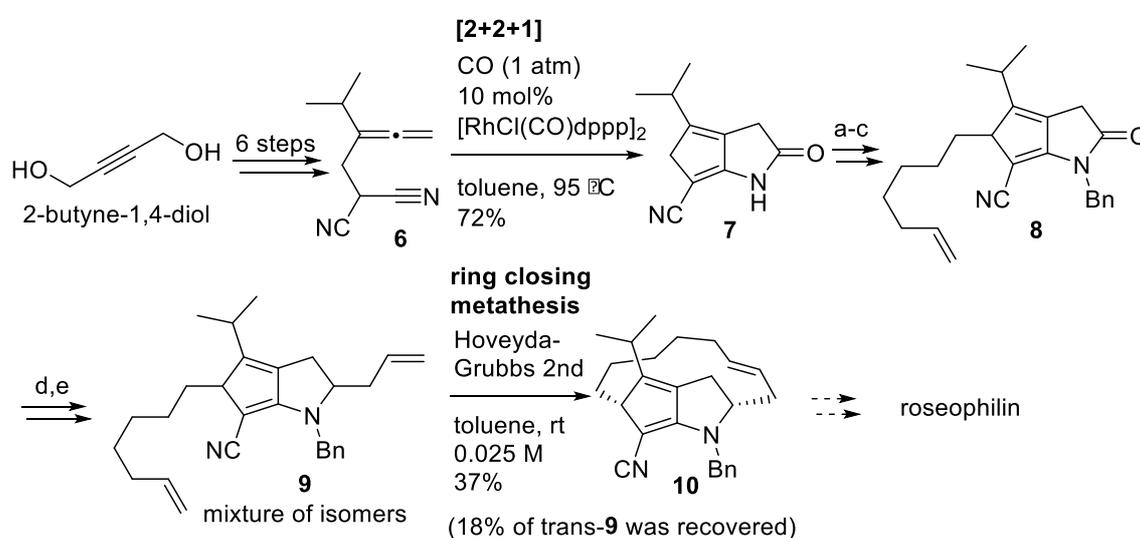
1. ニトリルを反応成分とする[2+2+1]型反応の開発³⁾

ベンゼン環の 1,2 位にアレンとシアノメチル基を有する基質(1)を、一酸化炭素雰囲気下、[RhCl(CO)dppp]₂ と反応させると[2+2+1]型反応が進行し、良好な収率で環化体(2)が得られることを見出した。また、本反応の反応機構を解明するべく、ニトリルの α 位に水素原子を持たない基質を用いて反応を検討したところ、全く反応が進行しなかったことから、本反応はニトリルからケテンイミン 3 への異性化を経る経路で進行していると考えた。更に、本反応の基質適応範囲を見極めるため、ベンゼン環を持たないアレン-ニトリル体 4 を用いて反応を行ったところ、ケテンイミンへの異性化を促すような置換基を導入した場合のみ、直鎖状アレン-ニトリル体を用いても [2+2+1]型反応が進行することを見出した。このことから、本反応は 3 を経由して進行していることが強く示唆された。



2. Roseophilin の全合成研究

以上のようにして開発した新規環化反応を roseophilin の全合成研究に応用した。既知の方法に従い、市販の 2-ブチン-1,4-ジオールから 6 工程で導いたアレン-ニトリル体 **6** を、一酸化炭素雰囲気下 $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ と処理して環化体 **7** を 72% の収率で合成した。合成した **7** をヘプテナールと縮合させフルベン体とし、アミド窒素をベンジル基で保護した後、 NaBH_4 で還元してトリエン体 **8** とした。続いて、**8** のラクタム部を DIBAL を用いて還元してヘミアミナールとした後、ルイス酸存在下、アリルトリブチルスズと反応させてテトラエン体 **9** をジアステレオマー混合物として得た。得られた **9** を混合物のままトルエン中ホベイダ-グラブス第二世代触媒と処理して 13 員環成績体 **10** を 37% の収率で合成し、roseophilin の主骨格を構築した。



- a) hept-6-en-1-al, DBU, pyrrolidine, THF, rt, 40%; b) BnBr, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, TBAI, THF, rt, 90%;
c) NaBH_4 , EtOH, THF, 0 °C; d) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C;
e) allyltrityltin, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 0 °C, 99% for 3 steps, d.r. = 3:2

(参考文献)

- 1) (a) Mukai, C.; Nomura, I.; Yamanishi, K.; Hanaoka, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1755-1758. (b) Mukai, C.; Nomura, I.; Kitagaki, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1376-1385. (c) Inagaki, F.; Narita, S.; Hasegawa, T.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2007-2011. (d) Kawamura, T.; Inagaki, F.; Narita, S.; Takahashi, Y.; Hirata, S.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5173-5183.
- 2) Hayakawa, Y.; Kawakami, K.; Seto, H.; Furihata, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2701-2704.
- 3) Iwata, T.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11138-11142.

審査結果の要旨

Alkyne, alkene, allene 等の π 成分を分子内に併せ持つ化合物を、CO 雰囲気下 Co や Rh 触媒と処理すると、分子内[2+2+1]型反応が進行し、cyclopentenone 構造を含む bicyclo 骨格が得られる。また、alkene や allene の代替 π 成分として、含窒素官能基である imine や carbodiimide を用いることも可能である。しかしながら、alkyne の窒素同族体である nitrile を π 成分として活用した aza[2+2+1]型反応の報告例は皆無であった。申請者は、分子内に allene と nitrile を有する基質を、CO 雰囲気下 Rh 触媒と処理すると、分子内 aza[2+2+1]型反応が進行し、対応する azabicyclo[3.3.0]骨格が効率よく合成できることを見出した。本反応は nitrile から ketenimine への異性化を経て進行するとの想定の下、nitrile のa位に異性化を促進する各種置換基を導入して反応を行い、より効率よく環化を進行させることに成功した。合成した azabicyclo[3.3.0]骨格は、抗腫瘍性天然物 roseophilin の母核を成すことから、本反応を利用した roseophilin の合成研究に取組み、その主骨格である 13 員環含有 azabicyclo[3.3.0]骨格の合成に成功し、その有用性の一端を示した。以上の成果は、[2+2+1]型反応に新たな息吹をもたらしたもので、有機金属化学及び創薬科学研究への貢献度は高い。よって、本論文は博士（創薬科学）に値するものと判断した。